

## 侵袭性垂体瘤治疗方法的研究进展

刘红艳, 谷伟军, 母义明

解放军总医院第一医学中心内分泌科, 北京 100853

**摘要:** 垂体瘤是最常见的颅内肿瘤, 大多数属于良性肿瘤。少数肿瘤呈侵袭性生长, 其特点为侵袭周围的解剖结构、对常规治疗抵抗、术后早期复发率高。目前, 侵袭性垂体瘤的治疗仍然是一个挑战。本文从三个方面综述侵袭性垂体瘤的治疗进展: (1) 标准的治疗方案为再手术治疗或放射治疗, 能在一定程度降低激素分泌水平, 但不能控制肿瘤进展; (2) 替莫唑胺被推荐作为侵袭性垂体瘤的一线化疗药物, 但对部分患者有效; (3) 肽受体放射性核素治疗、新的分子靶向药物 (mTOR 抑制剂和表皮生长因子受体抑制剂) 和免疫检查点抑制剂已用于治疗侵袭性垂体瘤的临床研究, 并且取得了一定的治疗效果, 给侵袭性垂体瘤患者带来了希望。

**关键词:** 侵袭性垂体瘤; 治疗; 替莫唑胺; 分子靶向药物; 免疫检查点抑制剂

中图分类号: R736.4

文献标志码: A

文章编号: 2095-5227(2023)04-0424-05

DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2023.04.017

引用本文: 刘红艳, 谷伟军, 母义明. 侵袭性垂体瘤治疗方法的研究进展 [J]. 解放军医学院学报, 2023, 44 (4): 424-428.

### Research advances in treatment of aggressive pituitary adenomas

LIU Hongyan, GU Weijun, MU Yiming

Department of Endocrinology, the First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: MU Yiming. Email: [muyiming@301hospital.com.cn](mailto:muyiming@301hospital.com.cn)

**Abstract:** Pituitary adenomas, the most common intracranial tumors, are usually benign. However, they may invade the adjacent structures, named invasive pituitary adenomas. Such tumors are characterized by refractory to traditional treatment and higher rate of early recurrence. Up to now, it is still a challenge for clinicians to manage the patients with invasive pituitary adenomas. Standard treatments are repeat surgery or radiotherapy, which can control hypersecretion, but have poor efficacy on tumor progression. Temozolomide is recommended as first-line chemotherapy drug for aggressive pituitary tumors, but it is only effective for partial patients. Peptide receptor radionuclide therapy, novel molecular targeted agents (mTOR inhibitors and EGF inhibitors) and immune-checkpoint inhibitors (ICIs) have been used in clinical researches, bringing hopes to the patients with invasive pituitary adenomas.

**Keywords:** aggressive pituitary adenoma; invasion; temozolomide; molecular targeted agents; immune checkpoint inhibitors

**Cited as:** Liu HY, Gu WJ, Mu YM. Research advances in treatment of aggressive pituitary adenomas [J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2023, 44 (4): 424-428.

垂体瘤是常见的来源于腺垂体细胞的肿瘤, 占颅内肿瘤的 8%~15%<sup>[1-2]</sup>, 分为有功能瘤和无功能瘤, 有功能瘤包括泌乳素瘤、生长激素瘤、促肾上腺皮质激素瘤、促性腺激素瘤、促甲状腺激素瘤。多数垂体瘤属于良性肿瘤, 呈非侵袭性生长。根据欧洲内分泌学会侵袭性垂体瘤和垂体瘤诊治指南推荐, 放射学侵袭性肿瘤中生长异常快

速的肿瘤或尽管进行最佳标准治疗 (手术、放疗和常规药物治疗) 但仍有临床相关肿瘤生长的情况, 应考虑侵袭性垂体瘤<sup>[3]</sup>。侵袭性垂体瘤占垂体瘤的 25%~55%<sup>[4-5]</sup>。由于生长迅速、术后复发率高, 侵袭性垂体瘤患者的管理很困难。治疗方法有手术、放射治疗、药物治疗和肽受体放射性核素治疗 (peptide receptor radionuclide therapy, PRRT)。本文旨在对侵袭性垂体瘤不同治疗方法的研究进展进行综述。

#### 1 侵袭性垂体瘤的早期诊疗

所有的垂体瘤患者确诊后都应该接受垂体瘤切除治疗, 泌乳素瘤患者和有增加术中合并症风

收稿日期: 2022-04-28

基金项目: 北京市科委其他项目 (Z201100005520014)

作者简介: 刘红艳, 女, 博士。研究方向: 内分泌与代谢疾病的基础与临床研究。Email: [zliuhongyan@163.com](mailto:zliuhongyan@163.com)

通信作者: 母义明, 男, 博士, 主任医师, 教授, 博士生导师。Email: [muyiming@301hospital.com.cn](mailto:muyiming@301hospital.com.cn)

险的患者除外。泌乳素瘤的早期治疗多选用多巴胺受体激动剂(主要用卡麦角林),卡麦角林可以控制肿瘤生长和泌乳素水平,对大多数患者有效<sup>[6-7]</sup>。服用多巴胺受体激动剂的患者泌乳素水平仍不断升高或肿瘤仍继续生长,应警惕肿瘤侵袭性的可能。但也有例外,由于多巴胺受体的多态性,良性泌乳素瘤也可能对多巴胺受体激动剂耐药<sup>[8]</sup>。对于那些对药物治疗无效的泌乳素瘤患者,只要不良反应可以耐受,推荐使用超过常规剂量的最大剂量卡麦角林治疗<sup>[9]</sup>。

对于大或巨大的侵袭性生长激素瘤患者,术前使用长效生长抑素可以缩小肿瘤体积<sup>[10-13]</sup>。对于手术失败或术后复发的生长激素瘤患者,可以单独使用长效生长抑素(兰瑞肽和奥曲肽微球)或联合生长激素受体拮抗剂(培维索孟)治疗,对这些药物均耐药预示着侵袭性的可能。

侵袭性促肾上腺皮质激素瘤通常是大腺瘤且术后缓解率较低(22%~65%)<sup>[14-16]</sup>。治疗方法为重复的减瘤手术联合药物治疗,药物包括类固醇抑制剂、多巴胺受体激动剂、糖皮质激素受体拮抗剂和新型的生长抑素类似物帕瑞肽或目前仍处于研究阶段的药物 LCI699<sup>[17-20]</sup>。双侧肾上腺切除可以控制过量的皮质醇分泌,但皮质醇对垂体肿瘤的负反馈调节丧失可能导致促肾上腺皮质激素瘤进一步增生(特别是侵袭性瘤),增加尼尔森综合征发生的风险<sup>[21]</sup>。

促性腺激素瘤通常在发现时已是侵袭性大腺瘤且对药物治疗无效。促甲状腺激素腺瘤的发生率很低,大多数为具有鞍上侵犯或蝶窦侵袭的大腺瘤<sup>[22]</sup>,关于促甲状腺激素腺瘤的研究也很少。研究表明生长抑素类似物对促甲状腺激素瘤患者有效,大多数患者促甲状腺激素分泌得到控制,肿瘤体积缩小约 25%<sup>[11]</sup>,小部分患者出现耐药或逃逸现象<sup>[23]</sup>。

## 2 手术治疗侵袭性垂体瘤

侵袭性垂体瘤通常需要进行重复的手术治疗。尤其对那些复发的侵袭性垂体瘤患者,药物治疗在控制激素过度分泌和肿瘤生长方面往往无效。重复减瘤手术的术后激素过度分泌缓解率低,且会促进视野缺损进一步恶化,提高视神经麻痹、脑膜炎、脑垂体前叶不足和尿崩症等并发症的发生率,为了清除新生的肿瘤组织,缓解肿瘤压迫症状,再次手术依然是一个可行的选择<sup>[24]</sup>。为了控制肿瘤进展,可以联合其他治疗方法,如全身放疗。欧洲的一个研究报告显示,侵袭性垂

体瘤患者平均要接受 2.7 次手术,其中 29% 的患者经历了 4 次或 4 次以上的手术<sup>[25]</sup>。随着手术次数的增加,即使是最有经验的外科医师,肿瘤全切也越来越难实现<sup>[26]</sup>。

## 3 放射治疗侵袭性垂体瘤

对于那些复发的、继续生长的、药物或手术治疗后仍没得到控制的侵袭性垂体瘤,可以选择放射治疗。由于常规放射治疗不良反应明显,激素水平控制不理想,已逐步被立体定向放射治疗(stereotactic radiotherapy, SRT)/立体定向放射外科(stereotactic radiosurgery, SRS)替代。SRT/SRS 常用的技术有伽玛刀、直线加速器和射波刀等。但当肿瘤过大(直径大于 3 cm)或形态不规则时,常规放射治疗更加安全。一项纳入 52 篇回顾性研究的 Meta 分析显示,使用伽玛刀治疗后,无功能垂体瘤患者的肿瘤总体控制率和 5 年无进展生存率分别为 93% 和 95%,生长激素瘤、促肾上腺皮质激素瘤和泌乳素瘤的总体缓解率分别为 45%、64% 和 34%<sup>[27]</sup>。放射治疗作为侵袭性垂体瘤单一治疗方案的报道很少。欧洲内分泌学会(European Society of Endocrinology, ESE)调查报道了 166 例复发的侵袭性垂体瘤和垂体癌患者的治疗情况,结果显示替莫唑胺(temozolomide, TMZ)联合放射治疗的疾病反应率显著高于替莫唑胺单药治疗(71% vs 34%,  $P < 0.05$ )<sup>[25]</sup>。

有研究报道,垂体腺瘤放射治疗后发生了肉瘤样变,但这并不是一个普遍现象<sup>[28-29]</sup>。因此在没有其他选择时,对于以前接受过放射治疗的侵袭性垂体瘤患者,为了控制肿瘤的局部生长同时又可以接受放射治疗所致的并发症,可以选择再照射治疗<sup>[30]</sup>。欧洲内分泌学会侵袭性垂体瘤和垂体癌诊治指南推荐对具有临床相关肿瘤生长的垂体瘤患者,即使已经进行手术治疗或标准药物治疗,也要进行放射治疗<sup>[3]</sup>。

## 4 替莫唑胺治疗侵袭性垂体瘤

替莫唑胺最初被批准用于治疗难治性的胶质母细胞瘤。2006 年起,相继有研究报道了 TMZ 在侵袭性垂体瘤治疗中的成功应用。

一篇 Meta 分析报道了用 TMZ 治疗 429 例侵袭性垂体瘤患者和恶性垂体瘤患者,总影像学反应率为 41%,临床反应率为 53%,2 年和 4 年生存率分别为 79% 和 61%,中位无进展生存期和总生存期分别为 20.18 个月和 40.2 个月<sup>[31]</sup>。一些作者分析了 TMZ 治疗后再次进行手术的患者肿瘤组织, TMZ 治疗后肿瘤组织学特征和形态特征发生

了改变。这些改变包括肿瘤变得软化和易碎，再次手术时肿瘤易切除，有丝分裂较少，Ki-67指数较低，出现出血、坏死和部分纤维化，免疫组化没有发现 O6-甲基鸟嘌呤-DNA-甲基转移酶 (MGMT) 表达<sup>[25,32]</sup>。有研究显示，TMZ 与放射治疗联合应用可以获得更好的临床效果，如降低侵袭性生长激素瘤患者的激素水平<sup>[33]</sup>。

DNA 修复酶 MGMT 逆转 TMZ 引起的 DNA 甲基化可能是导致 TMZ 耐药最主要的机制。TMZ 疗效与 MGMT 免疫组化表达之间存在显著的负相关<sup>[25,34]</sup>，但并不是 MGMT 表达缺失一定预示着肿瘤反应<sup>[35]</sup>。最近的研究发现，MGMT 并不是决定侵袭性垂体瘤患者对 TMZ 治疗敏感的唯一分子，DNA 错配修复蛋白 (MSH6) 免疫组化表达与 TMZ 反应呈正相关<sup>[34]</sup>。

欧洲内分泌学会侵袭性垂体瘤和垂体瘤诊治指南推荐使用 TMZ 单一治疗作为侵袭性垂体瘤的一线化疗，并追踪记录肿瘤的生长<sup>[3]</sup>。已报道长期使用烷化剂有增加继发性恶性肿瘤特别是白血病和淋巴瘤发生的风险，特别是白血病和淋巴瘤。目前尚不清楚哪种方案疗效较好，哪种方案可以降低继发性恶性肿瘤的发生率。

### 5 肽受体放射性核素治疗侵袭性垂体瘤

肽受体放射性核素治疗 (peptide receptor radionuclide therapy, PRRT) 的理论基础是利用放射性核素 (<sup>90</sup>Yttrium 或 <sup>177</sup>Lutetium) 标记的生长抑素类似物治疗表达生长抑素受体的肿瘤。PRRT 已成功用于神经内分泌肿瘤的治疗，尤其是胃肠胰腺内分泌肿瘤<sup>[36]</sup>。PRRT 治疗垂体瘤的经验有限，迄今为止，共报道了 12 例使用 PRRT 治疗的侵袭性垂体瘤患者，使用的放射性药物包括 <sup>111</sup>Indium-DTPA-octreotide、<sup>177</sup>Lu-DOTATOC、<sup>90</sup>Y-DOTATOC 和 <sup>68</sup>Ga-DOTATATE，结果发现 PRRT 对约 30% 的侵袭性垂体瘤患者有效<sup>[37-38]</sup>。为了确定该方法的可行性，需进一步大样本的前瞻性研究以评估辐射吸收量及其对周围正常脑组织的毒性。

### 6 分子靶向治疗侵袭性垂体瘤

Osterhage 等<sup>[39]</sup>报道了 3 例经手术治疗、放射治疗和 TMZ 治疗均无效的侵袭性垂体瘤患者 (2 例促肾上腺皮质激素瘤，1 例无功能瘤)，尝试服用贝伐单抗 (一种抑制肿瘤血管生成的药) 治疗，结果显示 2 例促肾上腺皮质激素瘤患者首次给药后血浆促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 水平降低，但由于病情恶化而停药；1 例无功能患者给药后疾病得到控制。Wang

等<sup>[40]</sup>报道了 1 例经 4 次手术治疗和放射治疗均无效的侵袭性生长激素瘤患者，给予 TMZ 和阿帕替尼 (VEGFR2 拮抗剂) 联合治疗后，肿瘤体积减小 90% 以上，激素水平降至正常，随访 31.5 个月未见复发。Zhang 等<sup>[41]</sup>研究发现，mTOR 通路在侵袭性泌乳素瘤患者中被激活，而且在体外依维莫司 (mTOR 抑制剂) 能够抑制垂体瘤细胞的增殖。基于上述结果，新的靶向药物 (mTOR 抑制剂，抗血管内皮细胞生长因子的药物) 可能被授权进一步研究。一项 2 期多中心临床研究评估了拉帕替尼对于侵袭性泌乳素瘤患者的疗效和安全性。最终 4 例患者接受治疗，尽管没有患者达到主要终点指标，即核磁评估肿瘤体积降低 40%，但 3 例疾病稳定，其中 2 例肿瘤体积增加 6%，1 例体积减少 16.8%。而且拉帕替尼总体耐受性较好<sup>[42]</sup>。一些有前途的外科技术如侵袭性垂体瘤患者体内植入卡莫司汀<sup>[43]</sup>，大部分患者有稳定的甚至与预想一致的反应。

### 7 免疫检查点抑制剂治疗侵袭性垂体瘤

免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 是一种新的抗肿瘤药物，目前被广泛研究的有免疫检查点程序性死亡受体-1 (programmed death receptor-1, PD-1) 抑制剂、程序性死亡受体-1 配体 (programmed death receptor-1 ligand, PD-L1) 抑制剂和细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4) 抑制剂。一项报道中，2 例侵袭性垂体瘤患者接受 ICIs 治疗，其中 1 例患者使用 PD-1 抑制剂，1 例患者使用 PD-L1 抑制剂，ICIs 对这 2 例患者的疗效并不理想。肿瘤体积：2 例患者均疾病进展；内分泌水平：2 例患者均病情进展。2 例患者均未出现严重的不良反应，主要不良反应是乏力<sup>[44-45]</sup>。目前还有两项 PD-1 抑制剂联合 CTLA-4 抑制剂治疗侵袭性垂体瘤或垂体瘤的研究 (NCT04042753 和 NCT02834013) 正在进行中。

### 8 结语

侵袭性垂体瘤常诊断较晚，对治疗反应差，总体预后也不好。临床医师应该综合考虑临床特点、组织病理学特点、影像学特征和新的分子标志物以得出诊断。侵袭性垂体瘤的早期诊断有重要的意义，可以选用合适的治疗以减少总体病死率和向恶性垂体瘤的进展。传统的治疗药物往往无效，目前对侵袭性垂体瘤患者进行抢救时，TMZ 是唯一有效的药物，但缺少前瞻性的随机对照试验来支持这一观点。为了更好地预测 TMZ 的



治疗效果, 需要进行高质量的大样本的试验以研究 MGMT 和其他指标对 TMZ 治疗效果的影响。针对侵袭性垂体瘤发生的新药正在研究中, 结合放射治疗和放射性核素治疗的新方式, 有望改善这些患者的治疗和预后。对侵袭性垂体瘤患者分子紊乱的深入了解有助于未来新分子靶向药物的研发。

**作者贡献** 母义明: 总体构思; 刘红艳: 撰写初稿; 母义明、谷伟军: 审核和修订。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突。

#### 参考文献

- Zhu HB, Li B, Li CZ, et al. The clinical features, recurrence risks and surgical strategies of bone invasive pituitary adenomas [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2021, 201: 106455.
- Li CZ, Zhu HB, Zong XY, et al. Experience of trans-nasal endoscopic surgery for pituitary tumors in a single center in China; surgical results in a cohort of 2032 patients, operated between 2006 and 2018 [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2020, 197: 106176.
- 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.
- Kobyakov GL, Chernov IV, Astafieva LI, et al. Use of chemotherapy in the treatment of aggressive pituitary adenomas [J]. *Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko*, 2020, 84 (1): 69-75.
- Marques JVO, Boguszewski CL. Fertility issues in aggressive pituitary tumors [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2020, 21 (2): 225-233.
- Liu XS, Tang C, Wen GD, et al. The mechanism and pathways of dopamine and dopamine agonists in prolactinomas [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 768.
- Rudman Y, Duskin-Bitan H, Manisterski Y, et al. Long-term response to cabergoline and multi-modal treatment in men with macroprolactinoma: does size really matter? [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2021, 95 (4): 606-617.
- Tang H, Cheng YJ, Huang JY, et al. Case report: temozolomide treatment of refractory prolactinoma resistant to dopamine agonists [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 616339.
- Lasolle H, Ilie MD, Raverot G. Aggressive prolactinomas: how to manage? [J]. *Pituitary*, 2020, 23 (1): 70-77.
- Araujo-Castro M, Pian H, Ruz-Caracuel I, et al. Presurgical somatostatin receptor ligand treatment does not affect tumor consistency in GH-secreting pituitary macroadenomas [J]. *Endocr Connect*, 2021, 10 (1): 102-109.
- Shimatsu A, Nakamura A, Takahashi Y, et al. Preoperative and long-term efficacy and safety of lanreotide autogel in patients with thyrotropin-secreting pituitary adenoma: a multicenter, single-arm, phase 3 study in Japan [J]. *Endocr J*, 2021, 68 (7): 791-805.
- Tokutsu A, Okada Y, Torimoto K, et al. Response of thyrotropin-secreting pituitary tumors to preoperative lanreotide therapy. Report of two cases [J]. *Neuro Endocrinol Lett*, 2020, 41 (1): 10-16.
- Polat Korkmaz O, Gurcan M, Nuhoglu Kantarci FE, et al. The effects of pre-operative somatostatin analogue therapy on treatment cost and remission in acromegaly [J]. *Pituitary*, 2019, 22 (4): 387-396.
- 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.
- Dai CX, Fan YH, Liu XH, et al. Predictors of immediate remission after surgery in cushing's disease patients: a large retrospective study from a single center [J]. *Neuroendocrinology*, 2021, 111 (11): 1141-1150.
- Zhuang Z, Liu XH, Bao XJ, et al. Invasive ACTH-secreting pituitary macroadenoma in remission after transsphenoidal resection: a case report and literature review [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97 (46): e13148.
- Barbot M, Mondin A, Regazzo D, et al. Incretin response to mixed meal challenge in active cushing's disease and after pasireotide therapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (9): 5217.
- Gadelha M, Bex M, Feelders RA, et al. Randomized trial of osilodrostat for the treatment of cushing disease [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107 (7): e2882-e2895.
- Witek P, Mehlich A, Stasiewicz A, et al. Osilodrostat - an emerging drug for the medical management of Cushing's disease [J]. *Endokrynol Pol*, 2022, 73 (2): 371-374.
- Fleseriu M, Newell-Price J, Pivonello R, et al. Long-term outcomes of osilodrostat in Cushing's disease: LINC 3 study extension [J]. *Eur J Endocrinol*, 2022, 187 (4): 531-541.
- Cohen AC, Goldney DC, Danilowicz K, et al. Long-term outcome after bilateral adrenalectomy in Cushing's disease with focus on Nelson's syndrome [J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2019, 63 (5): 470-477.
- Beck-Peccoz P, Giavoli C, Lania A. A 2019 update on TSH-secreting pituitary adenomas [J]. *J Endocrinol Invest*, 2019, 42 (12): 1401-1406.
- Yoon JH, Choi W, Park JY, et al. A challenging TSH/GH co-secreting pituitary adenoma with concomitant thyroid cancer; a case report and literature review [J]. *BMC Endocr Disord*, 2021, 21 (1): 177.
- Dai CX, Liu XH, Ma SH, et al. Management of refractory/aggressive pituitary adenomas review of current treatment options [M] // Da Silva Junior EB, Milano JB. Primary Intracranial Tumors. Rijeka: IntechOpen, 2019: 858.
- 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.
- Park HH, Kim EH, Ku CR, et al. Outcomes of aggressive surgical resection in growth hormone-secreting pituitary adenomas with cavernous sinus invasion [J]. *World Neurosurg*, 2018, 117: e280-e289.
- Albano L, Losa M, Barzaghi LR, et al. Gamma knife radiosurgery for pituitary tumors: a systematic review and meta-analysis [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13 (19): 4998.
- Wang ZX, Tang ZY, Zhao HL, et al. Treatment of recurrent undifferentiated pleomorphic sarcoma of infratemporal Fossa by surgery combined with carbon ion radiotherapy: one case report [J]. *Front Surg*, 2021, 8: 693774.
- Woznick WK, Engel A, Maas D. A rare case of metastatic transformation to pituitary carcinoma [J]. *J. Endocr. Soc.*, 2021, 5 (Supplement\_1): A565-A566.
- Minniti G, Paolini S, Rea MLJ, et al. Stereotactic irradiation with temozolomide in patients with recurrent aggressive pituitary tumors and pituitary carcinomas [J]. *J Neurooncol*, 2020, 149 (1): 123-130.
- Luo M, Tan YH, Chen WL, et al. Clinical efficacy of temozolomide and its predictors in aggressive pituitary tumors and pituitary carcinomas: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 700007.
- Elbelt U, Schlaffer SM, Buchfelder M, et al. Efficacy of temozolomide therapy in patients with aggressive pituitary adenomas and carcinomas-a German survey [J]. *J Clin*

- [Endocrinol Metab](#), 2020, 105 (3): dgz211.
- 33 Ishida A, Shichi H, Fukuoka H, et al. Temozolomide and capecitabine treatment for an aggressive somatotroph pituitary tumor: a case report and literature review [J]. [Front Oncol](#), 2022, 12: 916982.
- 34 Das L, Gupta N, Dutta P, et al. Early initiation of temozolomide therapy may improve response in aggressive pituitary adenomas [J]. [Front Endocrinol \(Lausanne\)](#), 2021, 12: 774686.
- 35 Gao HL, Wang WQ, Yu XJ, et al. Patterns and predictors of pancreatic neuroendocrine tumor prognosis: are no two leaves alike? [J]. [Crit Rev Oncol Hematol](#), 2021, 167: 103493.
- 36 Sorbye H, Kong G, Grozinsky-Glasberg S. PRRT in high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (WHO G3) [J]. [Endocr Relat Cancer](#), 2020, 27 (3): R67-R77.
- 37 Giuffrida G, Ferrà F, Laudicella R, et al. Peptide receptor radionuclide therapy for aggressive pituitary tumors: a monocentric experience [J]. [Endocr Connect](#), 2019, 8 (5): 528-535.
- 38 Assadi M, Nemati R, Shooli H, et al. An aggressive functioning pituitary adenoma treated with peptide receptor radionuclide therapy [J]. [Eur J Nucl Med Mol Imaging](#), 2020, 47 (4): 1015-1016.
- 39 Osterhage K, Rotermund R, Droste M, et al. Bevacizumab in aggressive pituitary adenomas - experience with 3 patients [J]. [World Neurosurg](#), 2019, S1878-S8750 (19): 30044-0.
- 40 Wang Y, He QW, Meng XJ, et al. Apatinib (YN968D1) and temozolomide in recurrent invasive pituitary adenoma: case report and literature review [J]. [World Neurosurg](#), 2019, S1878-S8750 (19): 30044-0.
- 41 Zhang DY, Way JS, Zhang XH, et al. Effect of everolimus in treatment of aggressive prolactin-secreting pituitary adenomas [J]. [J Clin Endocrinol Metab](#), 2019, 104 (6): 1929-1936.
- 42 Cooper O, Bonert VS, Rudnick J, et al. EGFR/ErbB2-targeting lapatinib therapy for aggressive prolactinomas [J]. [J Clin Endocrinol Metab](#), 2021, 106 (2): e917-e925.
- 43 Gnanalingham K, Zador Z, Kearney T, et al. Pituitary tumours [M] //Kiollos R, Helmy A, Thomson S, et al. Oxford Textbook of Neurological Surgery. Oxford: Oxford University Press, 2019: 299-320.
- 44 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.
- 45 Caccese M, Barbot M, Ceccato F, et al. Rapid disease progression in patient with mismatch-repair deficiency pituitary ACTH-secreting adenoma treated with checkpoint inhibitor pembrolizumab [J]. [Anticancer Drugs](#), 2020, 31 (2): 199-204.

(责任编辑: 孟晓彤)

(上接第 395 页)

- 34 Fang T, Lv H, Lv G, et al. Tumor-derived exosomal miR-1247-3p induces cancer-associated fibroblast activation to foster lung metastasis of liver cancer [J]. [Nat Commun](#), 2018, 9 (1): 191.
- 35 Chen H, Wang X, Guo F, et al. Impact of p38 $\gamma$  mitogen-activated protein kinase (MAPK) on MDA-MB-231 breast cancer cells using metabolomic approach [J]. [Int J Biochem Cell Biol](#), 2019, 107: 6-13.
- 36 Croset M, Kan C, Clézardin P. Tumour-derived miRNAs and bone metastasis [J]. [Bonekey Rep](#), 2015, 4: 688.
- 37 Song HY, Li XQ, Zhao ZC, et al. Reversal of osteoporotic activity by endothelial cell-secreted bone targeting and biocompatible exosomes [J]. [Nano Lett](#), 2019, 19 (5): 3040-3048.
- 38 Alečković M, Kang YB. Regulation of cancer metastasis by cell-free miRNAs [J]. [Biochim Biophys Acta](#), 2015, 1855 (1): 24-42.
- 39 Ell B, Mercatali L, Ibrahim T, et al. Tumor-induced osteoclast miRNA changes as regulators and biomarkers of osteolytic bone metastasis [J]. [Cancer Cell](#), 2013, 24 (4): 542-556.
- 40 Xue JQ, Du RK, Ling SK, et al. Osteoblast derived exosomes alleviate radiation-induced hematopoietic injury [J]. [Front Bioeng Biotechnol](#), 2022, 10: 850303.
- 41 Jiang Z, Zhou XJ, Han LL, et al. miR-21 targets long noncoding RNA PCAT29 to promote cell proliferation in neuroblastoma [J]. [Crit Rev Eukaryot Gene Expr](#), 2022, 32 (8): 1-8.
- 42 Wang H, Yu C, Gao X, et al. The osteogenic niche promotes early-stage bone colonization of disseminated breast cancer cells [J]. [Cancer Cell](#), 2015, 27 (2): 193-210.
- 43 Lv CX, Duan H, Wang S, et al. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells promote proliferation of allogeneic endometrial stromal cells [J]. [Reprod Sci](#), 2020, 27 (6): 1372-1381.
- 44 张静, 易阳艳. 干细胞外泌体生物学功能及临床应用前景 [J]. [中国美容医学](#), 2017, 26 (4): 136-140.
- 45 Liang L, Li XF, Li DP, et al. The characteristics of stem cells in human degenerative intervertebral disc [J]. [Medicine \(Baltimore\)](#), 2017, 96 (25): e7178.

(责任编辑: 孟晓彤)