

Laboratorinė medicina.
2021, t. 23, Nr. 2(88), p. 81–85.

Gydymui iš dalies atspari prolaktinoma: klinikinis atvejis ir literatūros apžvalga

Greta Banuškevičienė¹
Agnė Abraitienė^{2,3}
Rasa Juškienė^{2,3}
Renata Baltagalvienė^{4,5}

Santrauka

Įvadas. Prolaktinomos yra dažniausiai diagnozuojami sekretuojantys hipofizės navikai, sudarantys apie 40 % visų hipofizės adenomų. Jų sukeliami simptomai gali būti nulemti prolaktino hipersekrecijos arba augančio naviko spaudimo į aplinkines struktūras. Didžioji prolaktinomų dalis sėkmingai gydomos pirmo pasirinkimo vaistais – dopamino agonistais, kurie efektyvūs tiek mažinant prolaktino kiekį kraujyje, tiek adenomos dydį. Tačiau nedidelei pacientų grupei šie vaistai nėra veiksmingi. Atsparumas gydymui apibrėžiamas kaip nesugebėjimas pasiekti normalaus prolaktino kiekio kraujyje ir sumažinti naviko matmens 30 % ar daugiau (makroprolaktinomų atvejais) vartojant maksimalias toleruojamas dopamino agonistų dozes. Prolaktinomų atsparumas gydymui nėra dažnas reiškinys: gydant prolaktinomas bromokriptinu jo dažnis siekia 20–30 %, o kabergolinu – 10 %.

Darbo tikslas. Pristatyti iš dalies atsparios gydymui kabergolinu prolaktinomos atvejį bei aptarti dopamino agonistams atsparių prolaktinomų paplitimą, charakteristikas ir dabartinės gydymo alternatyvas.

Darbo metodai ir rezultatai. Atlikta mokslinės literatūros paieška *PubMed*, *UpToDate*, *Cochrane Library*, *Medscape* medicininėse duomenų bazėse. Aprašytas iš dalies atsparios gydymui kabergolinu prolaktinomos atvejis bei pateikta literatūros duomenų apžvalga.

Išvados. Gydymui atsparių prolaktinomų gydymas išlieka sudėtingas, galimi keli alternatyvūs pasirinkimai: jei pacientas negydytas kabergolinu – vartojamo dopamino agonisto keitimas į kabergoliną, kabergolino dozės didinimas iki maksimalių toleruojamų, chirurginis adenomos gydymas, radioterapija ir kitos gydymo alternatyvos. Kiekvienas gydymo metodas turi savo indikacijas ir yra parenkamas individualiai.

Reikšminiai žodžiai: hipofizės adenoma, prolaktinas, dopamino agonistai.

ĮVADAS

Prolaktinomos – prolaktiną sekretuojantys navikai hipofizėje. Tai dažniausiai diagnozuojami sekretuojantys hipofizės navikai, sudarantys apie 40 % visų hipofizės adenomų. Prolaktinomos gali sukelti simptomus, nulemtus tiek prolaktino hipersekrecijos (pvz. krūtų padidėjimas, skausmingumas, galaktorėja, nevaisingumas, mėnesinių ciklo sutrikimai, libido sumažėjimas ir kt.), tiek naviko spaudimo į ap-

linkines struktūras, dar vadinamo masės efektu, atsirandančiu dėl naviko augimo (pvz. regėjimo sutrikimai, galvos skausmai). Pagal dydį jos skirstomos į mikroprolaktinomas (iki 10 mm), makroprolaktinomas (didesnės nei 10 mm) ir gigantiškas prolaktinomas (didesnės nei 4 cm). Vidutinis prolaktinomų paplitimas yra maždaug 10 iš 100 000 vyrų ir 30 iš 100 000 moterų, o didžiausias paplitimas yra tarp 25–34 metų amžiaus grupės moterų [1].

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas
Vilnius University, Faculty of Medicine

²Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Vidaus ligų, šeimos medicinos ir onkologijos klinika

Clinic of Internal Diseases, Family Medicine and Oncology, Institute of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, Vilnius University
El. paštas: agne.abraitiene@santa.lt

³Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Endokrinologijos centras

Centre of Endocrinology, Vilnius University Hospital Santaros Klinikos

⁴Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Biomedicinos mokslų instituto Radiologijos, branduolinės medicinos ir medicinos fizikos katedra

Department of Radiology, Nuclear Medicine and Medical Physics, Institute of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, Vilnius University

⁵Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Radiologijos ir branduolinės medicinos centras
Centre of Radiology and Nuclear Medicine, Vilnius University Hospital Santaros Klinikos

Prolaktinomų pirmo pasirinkimo gydymo būdas yra medikamentinis – dopamino agonistais. Šie medikamentai veiksmingai mažina tiek prolaktino koncentraciją kraujyje, tiek adenomos dydį [2]. Dažniausi gydymui vartojami dopamino receptorių agonistai bromokriptinas ir kabergolinas, kai kuriose šalyse – ir pergolidas, kvinagolidas. Kabergolinas šiuo metu laikomas efektyviausiu medikamentu: skirtingų tyrimų duomenimis, šis vaistas prolaktino kiekį normalizuoja 76–100 % atvejų, o adenomų dydį sumažina 38–100 % atvejų [3]. Kadangi dopamino agonistai vartojami ir Parkinsono ligai gydyti, jų veikimas ir šalutiniai reiškiniai yra gerai ištirtini. Vieni dažniausių šalutinių reiškinų – tai pykinimas ir galvos skausmas, dažniau pasireiškiantys pradėjus gydymą bei didinant vaisto dozę. Taip pat yra žinoma, kad pergolido ar kabergolino vartojimas didelėmis dozėmis (>3 mg/dieną) susijęs su padidėjusia širdies vožtuvų fibrozės rizika. Tačiau didelėmis dozėmis dopamino agonistai dažniausiai vartojami Parkinsono ligai gydyti, o hiperprolaktinemijos atvejais dopamino agonistų terapinės dozės įprastai yra mažesnės ir nėra siejamos su širdies vožtuvų ligomis [4, 5].

Nedidelei pacientų daliai medikamentinis gydymas dopamino agonistais yra neefektyvus – tokios prolaktinomos vadinamos gydymui atspariomis (rezistentiškomis). Atsparumas diagnozuojamas tuomet, kai gydant dopamino agonistais, gerai toleruojant medikamentus ir tinkamai laikantis gydymo režimo nepasiekiamas normalus prolaktino kiekis kraujyje ir naviko dydis nemažėja. Nors dažniausiai prolaktino koncentracijos mažėjimas kraujyje koreliuoja su naviko dydžio mažėjimu, tačiau galimi dalinio atsparumo atvejai, kai dopamino agonistai nevienodai veikia prolaktino kiekį ir naviko dydį [6]. Moksliniai tyrimai rodo, jog 20–30 % prolaktinomų yra atsparios gydymui bromokriptinu. Vartojant kabergoliną atsparumas išsivysto rečiau, todėl būtent šis medikamentas laikomas veiksmingiausiu vaistu prolaktinomų gydymui. Gydant kabergolinu nustatyta, kad <10 % mikroprolaktinomų ir 15–20 % makroprolaktinomų buvo atsparios šiam vaistui [7]. Nors ši statistika gali įvairuoti priklausomai nuo kriterijų, pasirinkamų diagnozuoti atsparumą gydymui, bei nuo gydymui vartojamų vaistų dozių ir trukmės, tačiau neabejotinai atsparumas gydymui kabergolinu nėra dažnas klinikinėje praktikoje. Šiame straipsnyje aprašomas problemos aktualumą atspindintis kliniki-

nis atvejis bei apžvelgiamos gydymo metodikos ir gydymo alternatyvos esant gydymui atsparioms prolaktinomoms – tai vieno dopamino agonisto keitimas kitu, medikamento dozės didinimas, chirurginis gydymas, radioterapija ir eksperimentiniai gydymo metodai.

KLINIKINIS ATVEJIS

Pacientė, 28 metų moteris, skundėsi trumpalaikiais, šaudančio pobūdžio galvos skausmais, dažno širdies plakimo epizodais. Galvos skausmai pacientei prasidėjo prieš 5 metus ir palaipsniui progresavo, todėl pacientė kreipėsi į šeimos gydytoją. Įtarus migreną paskirti medikamentai, tačiau gydymas buvo neveiksmingas. Galvos skausmai labiausiai vargino savaitę laiko iki menstruacijų, mėnesinių ciklas tapo nereguliarus (ciklo trukmė prailgėjo iki 3 mėnesių), pasireiškė galaktorėja, todėl pacientė buvo nusiųsta ginekologo konsultacijos. Atlikus laboratorinius tyrimus, rastas prolaktino (PRL) kiekio padidėjimas – 21 180 mU/l (norma 108,7–557,1 mU/l). Įtarus prolaktinomą pacientė nusiųsta endokrinologo konsultacijos. Atlikus galvos magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimą, aptikta 15×16 mm dydžio hipofizės makroadenoma, peraugusi į kaverninę antį, liečianti regos nervo kryžmę. Pacientei diagnozuota hipofizės makroprolaktinoma ir rekomenduotas gydymas bromokriptinu. Tačiau moteris netoleravo net mažiausios bromokriptino dozės – 0,625 mg/d (paūmėjo galvos skausmai), todėl bromokriptinas pakeistas į kabergoliną. Kabergolino dozė palaipsniui (kas 2–3 mėnesius) buvo didinama nuo 0,25 mg 2 kartus per savaitę iki 3 mg 2 kartus per savaitę. Gydymo laikotarpiu prolaktino koncentracija kraujyje sumažėjo, tačiau nepasiekė normos ribų: 21180/6063,1/1006,3/1375,8 mU/l (norma 108,7–557,1 mU/l). Kiti tirti hipofizės ir periferinių endokrininių liaukų hormonai atitiko normos ribas: adrenokortikotropinis hormonas (AKTH) 16,1 ng/l (norma <46 ng/l), tirotropinis hormonas (TTH) 1,271 mU/l (norma 0,27–4,2 mU/l), laisvas tiroksinas (LT4) 11,76 pmol/l (norma 9,0–19,0 pmol/l). Dėl sumažėjusios kortizolio koncentracijos kraujyje (COR) – 174 nmol/l (norma ryte 190–690 nmol/l) atliktas sintetinio AKTH stimuliacijos mėginys, mėginio metu antinksčių atsakas į stimuliaciją buvo pakankamas: kortizolis prieš mėginį 8:00 ryte – 366 nmol/l (norma 190–690 nmol/l), praėjus 1 valandai po



1 pav. Hipofizės MRT, atlikta praėjus 2,5 metų nuo gydymo kabergolinu pradžios

Hipofizės dešinėje pusėje matomas ~9×7 mm židiny su centrine cistine degeneracija, T2W sekoje aukšto MR signalo, nedaug deformuojantis liaukos viršutinį kontūrą. Po intraveninio kontrastavimo dešinėje pusėje matomas lėčiau kontrastinę medžiagą kaupiantis židiny, T1W sekoje žemesnio MR signalo negu likusi liauka, piltuvėlis nedaug nukrypęs į kairę. Invazijos į kaverninį veninį antį nematyti.

Fig. 1. Pituitary MRI performed 2.5 years after the start of cabergoline treatment

mėginio – 516 nmol/l, antrinis antinksčių nepakankamumas atmestas. Atlikti kiti laboratoriniai tyrimai (elektrolitų, bendrieji kraujo ir šlapimo, inkstų, kepenų funkcijų rodikliai) atitiko normos ribas.

Ilgalaikį gydymą kabergolinu po 3 mg 2 k/sav. pacientė toleravo gerai, menstruacijų ciklas tapo reguliarus, išnyko galaktorėja, tačiau prolaktino koncentracija kraujyje išliko padidėjusi ir svyravo nuo 915,0 iki 1431,1 mU/l (norma 108,7–557,1 mU/l). Praėjus 6 mėnesiams nuo gydymo kabergolinu pradžios atlikta galvos MRT, pastebėtas hipofizės adenomos mažėjimas (15×16 mm 9×10×8 mm). Tęsiant stabilia kabergolino dozę ir išliekant ne visai koreguotai hiperprolaktinemijai, hipofizės adenomos dydis po 18 mėnesių gydymo kabergolinu sumažėjo iki 9×6×7 mm, o vėliau kartojant hipofizės MRT adenomos dydis iš-

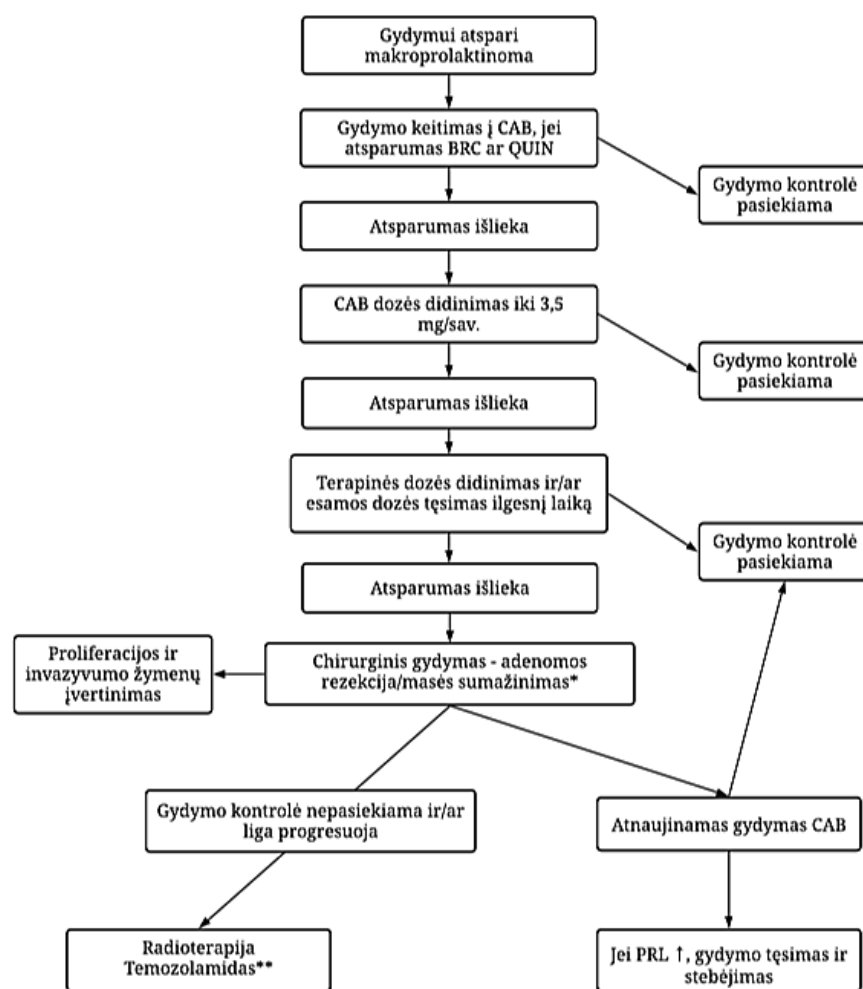
liko stabilus. Paskutiniame hipofizės MRT tyrime, atliktame praėjus 2,5 metų nuo gydymo kabergolinu pradžios, matoma 9×6×7 mm adenoma, deformuojanti kontūrą dešinėje, nesiekianti regos nervo kryžmės (1 pav.).

Praėjus maždaug metams nuo gydymo kabergolinu pradžios, atlikta širdies echoskopija, nustatytas nedidelio laipsnio aortos vožtuvo nesandarumas. Dėl šių pakitimų ir širdies vožtuvų bei pleuros fibrozės rizikos, susijusios su didelių kabergolino dozių vartojimu, nuspręsta nedidinti šio vaisto dozės ir palikti 3 mg 2 k/sav. ilgalaikiam prolaktinomos gydymui.

DISKUSIJA

Aprašytu makroprolaktinomos atveju pacientei pasireiškė dalinis atsparumas gydymui kabergolinu, kadangi adenomos tūris sumažėjo, tačiau prolaktino kiekis gydymo metu išliko padidėjęs. Visiškas atsparumas kabergolinui pasireiškia retai. Atlikus tyrimą su 122 pacientais (72 moterys, 50 vyrų), turinčiais makroprolaktinomas ir gydytiems kabergolinu mažiausiai 1 metus laiko, normoprolaktinemija buvo pasiekta 96 % atvejų, o adenomos dydžio sumažėjimas >30 % nuo pradinio – 82 % atvejų. 76 % tiriamųjų normoprolaktinemija buvo pasiekta įprastomis kabergolino dozėmis (0,5–1,5 mg/sav.), likusiems išsivystė atsparumas gydymui kabergolino įprastomis dozėmis. Didžiąją dalį šių pacientų kabergolino dozės didinimas (iki 2–7 mg/sav.) buvo efektyvus ir padėjo normalizuoti prolaktino koncentraciją kraujyje (gydymui iš dalies atsparios prolaktinomos). O visiškas atsparumas gydant makroprolaktinomas kabergolinu nustatytas tik 6 % visų tiriamųjų, kuomet prolaktino koncentracija nepasiekė normos ribų didinant medikamento dozę. Tiek dalinis, tiek visiškas atsparumas daugiausia buvo pastebimas invazyvių prolaktinomų atvejais ir vyriškosios lyties pacientams [3].

Atsparumas dopamino agonistams dažniau išsivysto gydant bromokriptinu nei kabergolinu. Retrospektyviajame tyrime buvo lyginamas mikro- ir makroprolaktinomų gydymo kabergolinu ir bromokriptinu efektyvumas. Po 24 mėnesius trukusio gydymo, adenomos dydžio sumažėjimas >30 % ir prolaktino kiekio sumažėjimas iki normos gydant kabergolinu ir bromokriptinu gautas atitinkamai 82,1 % ir 46,4 % makroprolaktinomų grupėje ($P < 0,001$) bei 90 % ir 56,8 % mikroprolaktinomų atvejais ($P < 0,001$) [3].



2 pav. Gydymui atsparių makroprolaktinomų gydymo strategija [8]

BRC – bromokriptinas; QUIN – kvinagolidas; CAB – kabergolinas; PRL – prolaktinas

*Ypač jei navikas didelių matmenų, spaudžiantis aplinkines struktūras; pasireiškia neurologinė simptomatika, komplikacijos; jaunas paciento amžius; pacientė, planuojanti nėštumą.

**Esant agresyviai navikui.

Fig. 2. Treatment strategy proposed in the case of a resistant macroprolactinoma [8]

Atsparių prolaktinomų gydymas

Gali būti svarstomi keli gydymo optimizavimo pasirinkimai: jei pacientas negydomas kabergolinu – vartojamo dopamino agonisto keitimas į kabergoliną, kabergolino dozės didinimas, chirurginis adenomos gydymas, radioterapija ir kitos gydymo alternatyvos. Kiekvienas gydymo metodas turi savo indikacijas ir yra parenkamas individualiai (2 pav.) [8].

Gydymas kabergolinu ir terapinės dozės didinimas. Įrodyta, kad iš visų dopamino agonistų kabergolinas efektyviausiai normalizuoja prolaktino kiekį [9]. Būtent todėl pirmiausia rekomenduojama esamą gydymą keisti į gydymą kabergolinu, o jei prolaktinoma jau gydoma kabergolinu – dozę didinti iki maksimalios toleruojamos. Apie 80 % pacientų, turinčių gydymui bromokriptinu atsparią

prolaktinoma, prolaktino kiekis sumažėja iki normos pakeitus gydymą į kabergoliną [10]. Bromokriptino ir kabergolino efektyvumo gydant prolaktinomas palyginimo tyrime, kuriame dalyvavo 455 pacientai, turintys prolaktinomą, 56 (12 %) pacientams gydymas bromokriptinu buvo neveiksmingas, o iš jų 70 % pacientų hiperprolaktinemiją pavyko normalizuoti gydant kabergolinu [11]. Tačiau šiems pacientams reikėjo didesnių kabergolino dozių (1,5 mg per savaitę) lyginant su bendra kohorta (0,5 mg per savaitę). Tik 7 pacientai (2 %) buvo atsparūs gydymui kabergolinu (remiantis kriterijumi, kad gydymas efektyvus, kai prolaktino koncentracija sumažėja <50 % bazinio kiekio). Dalinį atsparumą gydymui dopamino agonistais galima iversti palaipsniui didinant kabergolino dozę iki maksimalios toleruojamos. Ištyrus 150 anksčiau negydytų pacientų (iš kurių 28 vyrai, 57 makroprolaktinomos) nustatyta,

kad prolaktino kiekis susinormino visiems pacientams, išskyrus vieną, gydant kabergolinu didesne nei 2 mg per savaitę doze 11 savaičių [12]. Pacientai turi būti informuojami apie galimą ilgalaikį kabergolino, vartojamo didelėmis dozėmis, šalutinį poveikį, ypač apie širdies vožtuvų ligų riziką, kuri buvo nustatyta tyrimuose su Parkinsono liga sergančiais asmenimis, vartojusiais labai dideles kabergolino dozes [13]. Pasiekus reikiamą prolaktino koncentraciją, rekomenduojama mažinti kabergolino dozę – ši strategija daugeliu atvejų padeda palaikyti gerą prolaktino kontrolę [14]. Visgi nedidelei pacientų daliai kabergolinas nesukelia siekiamo terapinio efekto. Jau minėtame kabergolino ir bromokriptino terapinio efektyvumo gydant prolaktinomas lyginamajame tyrime nedidelei tirtųjų daliai (17,8 % makroprolaktinomų ir 10 % mikroprolaktinomų atvejų) gydymas kabergolinu, net padidinus iki maksimalių toleruojamų dozių, nesumažino prolaktino koncentracijos kraujyje iki normos, nors naviko dydis ir sumažėjo [3]. Kabergolino dozės didinimas >3 mg per savaitę retai turi papildomą terapinį poveikį. Pacientams, turintiems regos sutrikimų ir gydymui kabergolinu atsparią makroprolaktinoma, rekomenduojama naviką šalinti chirurginiu būdu.

Chirurginis gydymas. Kai medikamentinis prolaktinomų gydymas dopamino agonistais yra neveiksmingas ir išlieka klinikiniai simptomai, rekomenduojamas chirurginis naviko šalinimas arba jo masės sumažinimas, kai neįmanoma viso naviko rezekcija. Chirurginis adenomos masės sumažinimas gali padėti pasiekti gerą biocheminę ligos kontrolę ir palengvinti simptomus vartojant mažesnes kabergolino dozes [15, 16]. Dažniausiai atliekama transfenoidalinė operacija, tačiau retais atvejais, esant gigantiškoms adenomoms ir jų invazijai į aplinkines struktūras, gali prireikti ir kraniotomijos [17].

Radioterapija. Radioterapija prolaktinomų atvejais naudojama itin retai, daugiausia kaip prevencija navi-

ko augimui labai didelėms makroprolaktinoms po transfenoidalinio naviko masės mažinimo. Taip pat šis metodas gali būti pasirenkamas agresyvių, greitai augančių prolaktinomų atvejais, jei pirmo pasirinkimo gydymo metodai yra neveiksmingi [2]. Konvencinės frakcionuotos radioterapijos ir stereotaksinės radiochirurgijos metodais normali prolaktino koncentracija pasiekama 20–40 % pacientų vidutiniškai po 3–10 metų laikotarpio [18]. Kartu derinant medikamentinį gydymą, prolaktino kiekis susinormina 80–90 % pacientų [19].

Kitos gydymo alternatyvos. Temozolamidas, geriamasis alkilinis agentas, vartojamas gydant agresyvių neuroendokrininių navikus, veiksmingas ir gydant prolaktiną išskiriančius navikus [20–22]. Taip pat jau ilgą laiką tiriamas prolaktinomų gydymas estrogenų receptorių antagonistais. Nors anksčiau tyrimai su šios grupės vaistais buvo mažai sėkmingi, 2017 metais publikuotas tyrimas apie naujo estrogenų receptorių antagonistų fulvestrantą prolaktiną mažinantį poveikį hipofizės ląstelėms žiurkių modelyje, tačiau kol kas nėra žinoma, ar šis vaistas turės tokį poveikį gydant dopamino agonistams atsparias žmonių prolaktinomas [23]. Kai kuriais atvejais (vyresnio amžiaus vyrai ir moterys po menopauzės), kai nėra hiperprolaktinemijos ar naviko spaudimo sukeltų neurologinių simptomų ar komplikacijų grėsmės, galima rinktis gydymui atsparių prolaktinomų stebėjimo taktiką, nesiekiant normalizuoti prolaktino koncentracijos [2, 24].

Manoma, kad pagrindinė prolaktinomų atsparumo gydymui dopamino agonistais priežastis yra 2 subtipo dopamino receptorių (D_2R) ekspresijos sumažėjimas, esant nepakitusiems receptorių afinitetui [25]. Tačiau atsparumo mechanizmai gali būti ir kiti, pavyzdžiui žmogaus epidermio augimo faktoriaus ar somatostatino receptorių 2 bei 5 potipių hiperekspresija, transformuojančio augimo faktoriaus beta 1 (TGF- β 1) sumažėjimas ir t. t. [26–30]. Atrandama vis daugiau mole-

kulinių mechanizmų, dalyvaujančių vystantis atsparumui dopamino agonistams. Naujų molekulinį žymenų, dalyvaujančių šiuose mechanizmuose, identifikavimas turėtų padėti geriau suprasti šių prolaktinomų elgseną ir rasti naujų gydymo metodų, pavyzdžiui vaistų, veikiančių angiogenezę ar ląstelių proliferaciją [31, 32].

IŠVADOS

1. Nors dauguma prolaktinomų labai gerai reaguoja į gydymą dopamino agonistais mažomis dozėmis, daliai pacientų pasireiškia dalinis arba visiškas atsparumas gydymui.
2. Apie 20–30 % prolaktinomų yra atsparios gydymui bromokriptinu, apie 10 % – gydymui kabergolinu.
3. Pagrindiniai atsparumą dopamino agonistams prognozuojantys veiksniai yra naviko dydis, invazyvumas ir vyriškoji lytis.
4. Gydymui atsparių prolaktinomų gydymas išlieka sudėtingas. Galimi gydymo pasirinkimai: bromokriptino keitimas kabergolinu, kabergolino dozės didinimas iki maksimalių toleruojamų, chirurginis naviko šalinimas ar jo masės mažinimas, agresyvių, greitai augančių prolaktinomų gydymas radioterapija ir piktybinių prolaktinomų gydymas temozolamidu.
5. Nepaisant visų esamų gydymo galimybių, nedidelei daliai pacientų vis tiek išlieka hiperprolaktinemija. Tokiais atvejais, jei paciento nevargina simptomai ir komplikacijų rizika yra maža, gali būti svarstoma aktyvaus stebėjimo arba simptominio gydymo pagal indikacijas galimybė.
6. Ateityje gydymo metodai, matyt, bus grindžiami D_2R receptorių reguliavimu ar mechanizmu, susijusiu su prolaktino sekrecija bei hipofizės ląstelių proliferacija, slopinimu arba aktyvinimu. ♦

Gauta: 2021 04 28
Priimta spaudai: 2021 06 29

Summary

PARTIALLY TREATMENT-RESISTANT PROLACTINOMA: A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Greta Banuškevičienė, Agnė Abraitienė, Rasa Juškienė, Renata Baltagalvienė

Background. Prolactinoma is the most common secretory pituitary tumor, accounting for about 40% of total pituitary adenomas. It can cause a wide variety of symptoms due to prolactin hypersecre-

tion or due to mass effect of the tumor. Most prolactinomas are successfully managed with first-line treatment – dopamine agonists, which effectively decrease excessive prolactin secretion as well as the size

of the tumor. However, a subset of individuals does not respond to medical therapy. This resistance is defined by failure to achieve normal blood prolactin levels and reduce tumor size by 30% or more (in the case of macroprolactinoma) under maximally tolerated dopamine agonists doses. The estimated prevalence of resistant prolactinomas is approximately 20–30% for bromocriptine and 10% for cabergoline.

Objective. To present the case of partially treatment-resistant prolactinoma

and to review prevalence, characteristics and current treatment alternatives of dopamine resistant prolactinomas.

Material and methods. We performed literature search in PubMed, UpToDate, Cochrane Library and Medscape medical databases. We described case of partially treatment-resis-

tant prolactinoma and presented review of scientific data.

Conclusions. Management of drug-resistant macroprolactinomas remains challenging and includes several options: shift treatment to cabergoline, cabergoline dose escalation to the maximally tolerated dose, surgical debulking, radiotherapy for ag-

gressive prolactinomas and temozolomide for malignant prolactinomas. Each treatment method has certain indications; preferred treatment method is chosen individually.

Keywords: pituitary adenoma, prolactin, dopamine agonist.

LITERATŪRA

1. Yatavelli RKR, Bhusal K. Prolactinoma. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL), 2021.
2. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(2): 273–88.
3. Delgrange E, Daems T, Verhelst J, Abs R, Maiter D. Characterization of resistance to the prolactin-lowering effects of cabergoline in macroprolactinomas: a study in 122 patients. *Eur J Endocrinol* 2009; 160(5): 747–52.
4. Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 2007; 356(1): 29–38.
5. Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesei S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2007; 356(1): 39–46.
6. Molitch ME. Pharmacologic resistance in prolactinoma patients. *Pituitary* 2005; 8(1): 43–52.
7. Wang AT, Mullan RJ, Lane MA, Hazem A, Prasad C, Gathaiya NW, et al. Treatment of hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2012; 1: 33.
8. Maiter D. Management of dopamine agonist-resistant prolactinoma. *Neuroendocrinology* 2019; 109(1): 42–50.
9. Molitch ME. Management of medically refractory prolactinoma. *J Neurooncol* 2014; 117(3): 421–8.
10. Colao A, Di Sarno A, Sarnacchiaro F, Ferone D, Di Renzo G, Merola B, et al. Prolactinomas resistant to standard dopamine agonists respond to chronic cabergoline treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(3): 876–83.
11. Verhelst J, Abs R, Maiter D, van den Bruel A, Vandeweghe M, Velkeniers B, et al. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(7): 2518–22.
12. Ono M, Miki N, Kawamata T, Makino R, Amano K, Seki T, et al. Prospective study of high-dose cabergoline treatment of prolactinomas in 150 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(12): 4721–7.
13. Simonis G, Fuhrmann JT, Strasser RH. Meta-analysis of heart valve abnormalities in Parkinson's disease patients treated with dopamine agonists. *Mov Disord* 2007; 22(13): 1936–42.
14. Paepegaey A-C, Salenave S, Kamenicky P, Maione L, Brailly-Tabard S, Young J, et al. Cabergoline tapering is almost always successful in patients with macroprolactinomas. *J Endocr Soc* 2017; 1(3): 221–30.
15. Primeau V, Raftopoulos C, Maiter D. Outcomes of transsphenoidal surgery in prolactinomas: improvement of hormonal control in dopamine agonist-resistant patients. *Eur J Endocrinol* 2012; 166(5): 779–86.
16. Vroonen L, Jaffrain-Rea M-L, Petrossians P, Tamagno G, Chanson P, Vilar L, et al. Prolactinomas resistant to standard doses of cabergoline: a multicenter study of 92 patients. *Eur J Endocrinol* 2012; 167(5): 651–62.
17. Maiter D, Delgrange E. Therapy of endocrine disease: the challenges in managing giant prolactinomas. *Eur J Endocrinol* 2014; 170(6): R213–27.
18. Chanson P, Maiter D. Chapter 16 – Prolactinoma. In: Melmed S, ed. *The pituitary*. 4th ed. Academic Press, 2017; p. 467–514.
19. Loeffler JS, Shih HA. Radiation therapy in the management of pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(7): 1992–2003.
20. McCormack AI, Wass JAH, Grossman AB. Aggressive pituitary tumours: the role of temozolomide and the assessment of MGMT status. *Eur J Clin Invest* 2011; 41(10): 1133–48.
21. Bengtsson D, Schröder HD, Andersson M, Maiter D, Berinder K, Feldt Rasmussen U, 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 Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(4): 1689–98.
22. Raverot G, Sturm N, de Fraipont F, Muller M, Salenave S, Caron P, et al. Temozolomide treatment in aggressive pituitary tumors and pituitary carcinomas: a French multicenter experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(10): 4592–9.
23. Gao H, Xue Y, Cao L, Liu Q, Liu C, Shan X, et al. ESR1 and its antagonist fulvestrant in pituitary adenomas. *Mol Cell Endocrinol* 2017; 443: 32–41.
24. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* 2006; 27(5): 485–534.
25. Shimazu S, Shimatsu A, Yamada S, Inoshita N, Nagamura Y, Usui T, et al. Resistance to dopamine agonists in prolactinoma is correlated with reduction of dopamine D2 receptor long isoform mRNA levels. *Eur J Endocrinol* 2012; 166(3): 383–90.
26. Fukuoka H, Cooper O, Mizutani J, Tong Y, Ren S-G, Bannykh S, et al. HER2/ErbB2 receptor signaling in rat and human prolactinoma cells: strategy for targeted prolactinoma therapy. *Mol Endocrinol* 2011; 25(1): 92–103.
27. Cooper O, Mamelak A, Bannykh S, Carmichael J, Bonert V, Lim S, et al. Prolactinoma ErbB receptor expression and targeted therapy for aggressive tumors. *Endocrine* 2014; 46(2): 318–27.
28. Fusco A, Lugli F, Sacco E, Tilaro L, Bianchi A, Angelini F, et al. Efficacy of the combined cabergoline and octreotide treatment in a case of a dopamine-agonist resistant macroprolactinoma. *Pituitary* 2011; 14(4): 351–7.
29. Li Z, Liu Q, Li C, Zong X, Bai J, Wu Y, et al. The role of TGF- β /Smad signaling in dopamine agonist-resistant prolactinomas. *Mol Cell Endocrinol* 2015; 402: 64–71.
30. Recouvreux MV, Camilletti MA, Rifkin DB, Díaz-Torga G. The pituitary TGF- β 1 system as a novel target for the treatment of resistant prolactinomas. *J Endocrinol* 2016; 228(3): R73–83.
31. Raverot G, Wierinckx A, Dantony E, Auger C, Chapas G, Villeneuve L, et al. Prognostic factors in prolactin pituitary tumors: clinical, histological, and molecular data from a series of 94 patients with a long postoperative follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(4): 1708–16.
32. Wierinckx A, Roche M, Raverot G, Legras-Lachuer C, Croze S, Nazaret N, et al. Integrated genomic profiling identifies loss of chromosome 11p impacting transcriptomic activity in aggressive pituitary PRL tumors. *Brain Pathol* 2011; 21(5): 533–43.