



Обзор

Резистентность к агонистам дофамина в лечении пролактином: диагностические критерии, механизмы формирования и пути преодоления

Иловайская И.А.¹ • Вагапова Г.Р.^{2,3}

Иловайская Ирэна Адольфовна – д-р мед. наук, доцент, руководитель отделения нейроэндокринных заболеваний отдела общей эндокринологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3261-7366>

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация.
E-mail: irena.ilov@yandex.ru

Вагапова Гульнар Рифатовна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии², врач-эндокринолог³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8493-7893>.
E-mail: g.r.vagapova@gmail.com

Приоритетный метод лечения пролактином – медикаментозная терапия агонистами дофамина, которая позволяет добиться устранения клинических симптомов, нормализации уровня пролактина, уменьшения размеров аденомы и предупреждения развития метаболических нарушений у большинства больных. Тем не менее у 10–20% пациентов наблюдается резистентность к агонистам дофамина. Целью настоящего обзора был анализ данных литературы о механизмах формирования и возможных путях преодоления резистентности пролактином к агонистам дофамина. Выделяют следующие критерии резистентности пролактиномы к лечению агонистами дофамина: 1) отсутствие нормализации уровня пролактина в крови и/или 2) уменьшение объема аденомы на 50% и более после приема ≤ 15 мг/сут бромокриптина или ≤ 3 мг/нед каберголина в течение не менее 6 месяцев. Полная резистентность характеризуется отсутствием как биохимического, так и противоопухолевого эффектов, при частичной резистентности может отмечаться снижение секреции пролактина без нормализации его уровня или уменьшения размеров аденомы, но менее 50% от исходного. Клинико-морфологическими предикторами резистентности пролактиномы к агонистам дофамина являются мужской пол, молодой возраст пациента, значительные размеры пролактиномы и инвазия в кавернозный синус, гипоинтенсивный и/или гетерогенный МР-сигнал на T2-взвешенных изображениях,

кистозный компонент опухоли; к основным молекулярно-генетическим маркерам относят сниженную экспрессию дофаминовых и эстрогеновых рецепторов, повышение индекса пролиферации Ki-67 $\leq 3\%$, а также мутации генов *MEN1*, *AIP*, *SF3B1*, *PRDM2*. При резистентности пролактином к бромокриптину рекомендуется переключение на каберголин, при частичной резистентности к стандартным дозам каберголина возможно увеличение до предельно переносимых (максимально возможных) доз; при полной резистентности к агонистам дофамина или в случае агрессивной опухоли рекомендуется проведение нейрохирургического и/или радиохирургического лечения. В случае очень агрессивной/злокачественной опухоли, продолженного роста после оперативного вмешательства в качестве адьювантной терапии рекомендуется темозоломид.

Ключевые слова: пролактинома, резистентность к лечению, агонисты дофамина, каберголин

Для цитирования: Иловайская ИА, Вагапова ГР. Резистентность к агонистам дофамина в лечении пролактином: диагностические критерии, механизмы формирования и пути преодоления. Альманах клинической медицины. 2023;51(7):397–406. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-040.

Поступила 15.11.2023; принята к публикации 29.11.2023; опубликована онлайн 26.12.2023

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

² Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; 420012, г. Казань, ул. Муштары, 11, Российская Федерация

³ ГАУЗ «Межрегиональный клиничко-диагностический центр»; 420101, г. Казань, ул. Карбышева, 12а, Российская Федерация

Пролактин-секретирующие аденомы гипофиза (пролактиномы) – наиболее часто встречающиеся опухоли аденогипофиза, доля которых составляет от 40 до 57% [1–4]. По данным эпидемиологических исследований, частота выявления пролактином может варьировать от 10 до 75 случаев на 100 000 взрослого населения в зависимости от применяемых методов диагностики, при этом заболеваемость составляет в среднем 0,6–1 случай на 100 000 взрослого населения в год [1, 4]. В большинстве случаев (до 80%) пролактиномы имеют небольшие размеры – до 10 мм (микропролактиномы), и лишь у 20% опухолей размеры превышают 10 мм (макропролактиномы) [1, 3–5]. Распространенность пролактином в репродуктивном периоде у женщин в 10 раз выше по сравнению с мужчинами, однако после 50 лет эти гендерные различия стираются [2–4].

Ведущие клинические проявления пролактином можно разделить на две группы: первая включает симптомы, связанные с хронической гиперсекрецией пролактина (гиперпролактинемический гипогонадизм различной степени выраженности и метаболические нарушения), вторая – симптомы, обусловленные эффектом массы опухоли (в случае макроаденомы гипофиза) [2].

Главные цели лечения пролактином предполагают: 1) нормализацию уровня пролактина, на фоне которой устраняются симптомы гиперпролактинемического гипогонадизма и купируются метаболические нарушения, происходит восстановление фертильности; 2) контроль размеров опухоли гипофиза (уменьшение ее объема, предотвращение рецидива или прогрессирующего роста) [2–7].

Из трех основных методов лечения опухолей гипофиза – хирургического, медикаментозного и лучевого – в случае пролактином приоритетным считается медикаментозная терапия с применением агонистов дофамина (АгД). На ее фоне контроль уровня пролактина в крови отмечается у 81–96% пациентов и уменьшение размеров опухоли – у 48–83% больных [8–10]. Предикторами хорошего долгосрочного ответа на АгД являются нормализация уровня пролактина и сокращение размеров пролактином более чем на 25–50% через 3–6 месяцев от начала лечения [11–14].

Тактика лечения пролактином во многом определяется морфологическими характеристиками опухоли, ее размерами и инвазивностью [2, 3, 7, 15]. Поскольку микропролактиномы не отличаются прогрессирующим ростом, в таких случаях контроль над размером аденомы в процессе лечения имеет меньшее клиническое значение, чем лечение гипогонадизма. Макропролактиномы,

напротив, характеризуются склонностью к росту (с разной скоростью), распространением за пределы турецкого седла, нередко инвазией в расположенные рядом анатомические структуры. Именно поэтому предотвращение прогрессирующего роста макропролактином и/или сокращение их размеров – важная задача, имеющая самостоятельное значение вне зависимости от купирования проявлений гиперпролактинемического гипогонадизма.

Несмотря на то что у большинства пациентов медикаментозная терапия АгД позволяет добиться устранения клинических симптомов, нормализации уровня пролактина, уменьшения размеров аденомы и предупреждения развития метаболических нарушений, приблизительно у 10–20% пациентов наблюдается полная или частичная резистентность к АгД [14, 16, 17].

Целью настоящего обзора был анализ литературы о резистентности пролактином к медикаментозному лечению АгД и представление возможных путей современного решения проблемы. Проводился поиск литературы по базам данных РИНЦ (www.elibrary.ru) и PubMed за последние 10 лет по ключевым словам «пролактинома + резистентность + агонисты дофамина» / “prolactinoma + resistance + dopamine agonists”. В обзор были включены наиболее интересные с точки зрения авторов клинические рекомендации, обзоры и оригинальные статьи на эту тему.

Резистентность пролактином к агонистам дофамина: дефиниции и частота

Резистентность к какому-либо медикаментозному лечению можно определить как неспособность адекватного лекарственного средства, назначаемого в эффективных для достижения терапевтического эффекта дозах, достичь целей лечения у пациента, который хорошо переносит лечение и правильно выполняет врачебные назначения [14]. Это относительное понятие, во многом зависящее от поставленных целей лечения (которые могут быть более или менее строгими). Применительно к лечению пролактином определение резистентности к АгД может варьировать в зависимости от того, делается ли акцент на снижении уровня пролактина и/или на уменьшении объема опухоли, какой порог используется для определения «значительного» уменьшения размеров опухоли гипофиза, какие именно АгД используются, в каких дозах и как долго.

В разных публикациях резистентность к АгД определяется как отсутствие нормопролактинемии на фоне приема максимально переносимых доз АгД в течение как минимум 3–6 месяцев



вместе с отсутствием уменьшения диаметра опухоли на 30% и более при макропролактиноме [1, 8, 13, 14, 16, 18], и частота этого явления прямо зависит от размера и степени инвазии опухоли [14]. Инвазивные макропролактиномы в 10 раз чаще резистентны к АгД, чем неинвазивные аденомы [17]. По данным обзора D. Maiter, распространенность резистентных к бромокриптину пролактином варьирует в пределах 20–30%; частота резистентных к каберголину пролактином примерно в 2 раза ниже и составляет менее 10% у пациентов с микропролактиномами и 15–20% у пациентов с макропролактиномами [14]. Однако автор отмечает, что частота резистентности к АгД, вероятно, завышена, поскольку каберголин не всегда назначался в достаточных дозах (2 мг/нед и более), а в некоторых исследованиях сроки наблюдения были менее 6 месяцев.

Согласно обновленному проекту российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению гиперпролактинемии [2], под резистентностью пролактиномы к лечению АгД подразумевается отсутствие нормализации уровня пролактина крови и/или уменьшения объема аденомы на 50% и более от исходного на фоне приема максимально переносимых доз АгД в течение не менее 6 месяцев; при этом указаны дозы АгД – не менее 15 мг/сут бромокриптина или 3 мг/нед каберголина. Полная резистентность характеризуется отсутствием как биохимического, так и противоопухолевого эффектов от назначения АгД, при частичной резистентности может отмечаться снижение секреции пролактина без нормализации его уровня или уменьшения размеров аденомы, но менее 50% от исходного. Таким образом, для констатации факта резистентности пролактиномы к медикаментозному лечению АгД необходимы определенные доза препарата и длительность лечения.

Большинство пациентов, резистентных к лечению пролактином, изначально не отвечают на лечение АгД, и это явление называется «первичной резистентностью к АгД» [11, 14, 16, 17, 19]. Очень редко при пролактиномах наблюдается отсроченная (вторичная) резистентность, когда повышение уровня пролактина и прогрессивное увеличение пролактиномы отмечаются после длительного периода лечения АгД с адекватным биохимическим и опухолевым контролем [20]. Это состояние обычно ассоциировано с плохим прогнозом, поскольку может указывать на случившуюся злокачественную трансформацию опухоли [14].

К важным факторам определения резистентности к АгД относят тип применяемого препарата. Различные исследования показали, что эффективность бромокриптина в максимальных дозировках

уступает таковой каберголина [2, 3, 9, 10, 16, 21], поэтому резистентность к бромокриптину не всегда означает резистентность к АгД в целом. В ряде обзоров и клинических рекомендаций указано, что каберголин предпочтительнее других АгД, таких как бромокриптин и хинаголид [2, 3, 14, 17]. Метаанализ исследований, посвященных медикаментозному лечению гиперпролактинемии, продемонстрировал более высокую эффективность в достижении нормопролактинемии и уменьшении опухоли, а также лучшую переносимость каберголина по сравнению с бромокриптином [9], что объясняется более высоким сродством к рецептору D₂ и более сильным противоопухолевым действием.

Резистентность к АгД следует отличать от отсутствия комплаентности со стороны пациента (нерегулярный прием или прием доз препаратов ниже рекомендованных) и непереносимости АгД, когда побочные эффекты делают невозможным их применение в терапевтически эффективной дозе. Кроме того, аденомы со смешанной секрецией тропных гормонов (пролактин и соматотропный гормон, пролактин и адренокортикотропный гормон, пролактин и тиреотропный гормон) хуже отвечают на лечение АгД, что также необходимо принимать во внимание. Агрессивные пролактиномы и пролактокарциномы в большинстве случаев тоже резистентны к лечению АгД.

Агрессивные и злокачественные пролактиномы

Агрессивной называют пролактиному, которая не просто не отвечает на проводимое лечение АгД в высоких дозах, но и демонстрирует продолженный (клинически значимый) рост по данным визуализации (магнитно-резонансная или компьютерная томография) [15, 19]. Агрессивные пролактиномы практически всегда имеют размер более 1 см и инвазию в кавернозный синус 3-й и 4-й градации по классификации E. Knosp [22]. В соответствии с 5-уровневой клинико-патологической классификацией аденом гипофиза, для лактотрофной опухоли степени 2b (инвазивная и активно пролиферирующая) риск прогрессирования выше в 20 раз, чем у опухоли степени 1a (неинвазивной и с низким пролиферативным потенциалом) [23]. Большие размеры пролактиномы и выраженная степень инвазии в окружающие анатомические структуры в момент первичного обнаружения опухоли не подразумевают обязательную агрессивность, так как известны многочисленные факты эффективного лечения каберголином гигантских пролактином с хорошим биохимическим и опухолевым ответом [24–27]. Тем не менее по мере

увеличения размеров опухоли вероятность агрессивного поведения пролактиномы повышается. К патоморфологическим маркерам агрессивности пролактином относятся повышение пролиферативного индекса Ki-67 более 3%, экспрессия p53 и количество митозов более 2 [15, 19, 28–30]. Присутствие трех перечисленных признаков ассоциируется с 12-кратным увеличением риска прогрессии и рецидивов опухоли [15, 28, 30]. С агрессивностью опухоли также коррелируют другие факторы: экспрессия факторов роста, регулирующих инвазию, дифференцировку и пролиферацию клеток (сосудистый эндотелиальный фактор роста VEGF и эпидермальный фактор роста EGF); гены молекул адгезии (E-кадгерин) и матриксной металлопротеиназы 9, а также мутации 1-й, 11-й и 19-й хромосом [15, 23, 31].

Клинические признаки агрессивности не всегда присутствуют сразу и могут проявиться спустя месяцы и годы после установления диагноза [19, 28, 29], но с прогностической точки зрения это всегда неблагоприятная ситуация, требующая активного изменения тактики лечения.

Самый плохой прогноз имеют карциномы гипофиза, которые отличаются от агрессивных опухолей наличием метастазов [15, 32–34]. Однако подобные злокачественные опухоли встречаются редко и составляют примерно 0,2% от всех клинически значимых опухолей гипофиза [15, 33].

Лактотрофные карциномы – вторые по частоте карциномы гипофиза, на их долю, по данным исследования Европейского общества эндокринологии (англ. European Society of Endocrinology, ESE) приходится 37,5% всех карцином гипофиза [32].

Подозревать возможную злокачественную трансформацию пролактиномы целесообразно в тех случаях, когда у пациентов с агрессивными опухолями гипофиза появляются специфические неврологические симптомы (например, боль в шее/спине или другие неврологические жалобы), отмечаются противоречивые данные биохимического и радиологического обследования (например, продолженный рост опухоли на фоне биохимического контроля) и/или наблюдается вторичная резистентность к АгД [3, 15, 20, 32, 35]. В этих случаях рекомендуется скрининг метастатического заболевания [15].

Молекулярные механизмы резистентности к агонистам дофамина

Было предложено несколько потенциальных молекулярных механизмов резистентности пролактином к АгД [19, 35–38]:

- снижение экспрессии дофаминового рецептора 2-го типа и/или перераспределение его изоформ;

- изменения в рецепторах, модулирующих экспрессию рецептора дофамина:
 - ✓ рецептор фактора роста нервов;
 - ✓ рецептор эстрогена (ER);
- нарушение сигнального пути:
 - ✓ трансформирующего ростового фактора (TGF)- β ;
 - ✓ mTOR;
- нарушение регуляции микроРНК.

Уменьшение экспрессии рецепторов дофамина в опухолевой ткани напрямую коррелирует со снижением ответа на терапию АгД при пролактиномах и других аденомах гипофиза [39–44]. Кроме того, возможно не только снижение экспрессии, но и перераспределение различных видов изоформ дофаминовых рецепторов: в пролактиномах, резистентных к АгД, была обнаружена более низкая экспрессия длинных подтипов семейства D₂-рецепторов, а также отличное от здоровой ткани соотношение подтипов D₂-рецепторов различной длины [39, 45]. Помимо уменьшения количества дофаминовых D₂-рецепторов отмечены характерные изменения рецепторного аппарата резистентных пролактин-секретирующих аденом: снижение синтеза G-протеина, обеспечивающего связывание АгД с D₂-рецептором, изменение количества эстрогеновых рецепторов (ER α), нарушение трансмембранной передачи сигнала D₂-рецепторов [14, 39, 44].

Эстрогены, действуя через ядерный эстрогеновый рецептор α (ER α), служат индуктором гена протеина, трансформирующего опухоль гипофиза (PTTG), который представляет собой хорошо известный протоонкоген [46]. Избыточное накопление PTTG активирует механизмы туморогенеза через индукцию фактора роста фибробластов 2 и VEGF, которые способствуют инвазивности и ангиогенезу [46]. Сниженная ядерная экспрессия ER α отмечается в пролактиномах с большим размером опухоли, высокой пролиферативной активностью и устойчивостью к лечению АгД [32, 44, 46–48]. Сниженная экспрессия ER α в пролактиномах мужчин может объяснить более высокую частоту агрессивного поведения опухоли, рецидива и резистентности к медикаментозному лечению [49, 50]. Таким образом, иммуногистохимическая оценка экспрессии ER α удаленной пролактиномы может быть использована в качестве прогностического маркера резистентности к АгД [44, 46].

В патогенез пролактином и формирование резистентности к АгД вовлечена и гиперактивация сигнального пути с участием киназы mTOR [51–53]. Низкая экспрессия белков, уменьшающих активность mTOR, положительно коррелировала с прогрессированием аденомы гипофиза и лекарственной



устойчивостью, тогда как экспериментальная инактивация mTOR приводила к апоптозу опухолевых клеток и повышала чувствительность к дофамину [51, 53].

В связи с тем что 43% пролактином, резистентных к АгД, содержат преобладающий фиброзный компонент и отличаются более высоким содержанием коллагена по сравнению с дофамин-чувствительными аденомами [41, 44], этот признак можно рассматривать как вероятный предиктор снижения чувствительности к АгД. Инициация и развитие тканевого фиброза в опухолевой ткани опосредуется через путь TGF- β 1/Smad, и в исследованиях *in vitro* на первичных культурах пролактином человека показано, что в дофамин-резистентных пролактиномах зафиксировано изменение экспрессии компонентов этого пути [42]. Активация синтеза белка TGF- β 1 увеличивает экспрессию miR-93-5p, которая подавляет синтез белков Smad, что, в свою очередь, способствует развитию TGF- β 1-индуцированного фиброза в клетках пролактиномы и возникновению резистентности к АгД [42]. Кроме того, в дофамин-резистентных пролактиномах отмечено снижение уровня другой микроРНК – miR-145-5p, что служит признаком повышенной экспрессии опухолевого белка TRP1 [43]. Этот белок играет важную роль во многих биологических процессах, включая репарацию ДНК, активацию эпителиально-мезенхимального перехода, миграцию, инвазию, апоптоз и аутофагию клеток [43]. Таким образом, у дофамин-резистентных пролактином по сравнению с дофамин-чувствительными отмечаются разнонаправленные изменения уровней определенных микроРНК (повышение экспрессии одних видов и уменьшение некоторых других), что можно рассматривать как отражение молекулярных изменений, приводящих к снижению ответа на лечение АгД [41–43, 54, 55]. Определение уровня микроРНК в сыворотке крови может в будущем стать методом прогнозирования чувствительности пролактином к АгД.

Клинико-морфологические предикторы резистентности к агонистам дофамина

В различных исследованиях показано, что резистентность к АгД чаще встречается среди пациентов мужского пола, а также у лиц молодого возраста [13, 14, 16, 17, 56–59]. Кроме того, фактором резистентности к АгД выступают морфологические особенности пролактиномы, такие как размер и направления экстракеллярного роста: чем больше размеры макропролактиномы и выше степень инвазии в кавернозный синус, тем больше вероятность резистентности [13, 14, 16, 22, 56, 58–60]. Наличие кистозного

компонента в опухоли также снижает вероятность адекватного биохимического и опухолевого ответа на АгД [9, 59, 61–63].

Результаты МР-исследования помогают определить не только размеры и направления роста опухоли гипофиза. Было показано, что интенсивность МР-сигнала на T2-взвешенных изображениях может быть предиктором резистентности к лечению. В большинстве случаев (55–80%) пролактиномы имели гомогенный гиперинтенсивный МР-сигнал на T2-взвешенных изображениях, и это коррелировало с меньшим размером опухоли [64, 65]. Гипоинтенсивный МР-сигнал пролактином был ассоциирован с более молодым возрастом на момент установления диагноза, более высокими исходными уровнями пролактина и резистентностью к АгД [64]. Гетерогенный МР-сигнал был предиктором резистентности к АгД и чаще встречался у мужчин, при опухолях большего вертикального размера и большем объеме опухоли в целом, а также был ассоциирован с более высокими уровнями пролактина [65].

Помимо этого, фактором резистентности к АгД служит развитие пролактиномы в рамках наследственных синдромов: показано, что доля пациентов с мутациями генов *MEN1* или *AIP* выше среди пациентов с резистентными пролактиномами по сравнению с дофамин-чувствительными [13, 14, 16, 66].

В таблице суммированы различные клинические, морфологические и молекулярно-генетические

Возможные предикторы первичной резистентности пролактином к агонистам дофамина

Тип признака	Характеристика пролактиномы
Клинические характеристики	Молодой возраст (до 25 лет)
	Мужской пол
МР-характеристики	Размеры более 1 см
	Инвазия в кавернозный синус (3 и 4 ст. по классификации Кнопс)
	Наличие кистозного компонента
	Гипоинтенсивный сигнал на T2-взвешенных МР-изображениях
Патоморфологические и молекулярно-генетические характеристики	Сочетанная экспрессия соматотропного гормона и пролактина
	Преобладание фиброзного компонента
	Сниженная экспрессия дофаминовых рецепторов 2-го типа
	Сниженная экспрессия эстрогеновых рецепторов
	Высокая пролиферативная активность (Ki-67 > 3%)
	Признаки повышения ангиогенеза
Мутации в генах <i>MEN1</i> , <i>AIP</i> , <i>SF3B1</i> , <i>PRDM2</i>	

МР – магнитно-резонансный



факторы, отмечаемые исследователями в качестве предикторов резистентности к АгД [11, 16, 17, 19, 38, 44, 65].

Преодоление резистентности к агонистам дофамина

Врачебная тактика при выявлении резистентности пролактином к АгД может включать несколько опций:

- переключение на каберголин в случае неэффективности/непереносимости бромкриптина;
- увеличение доз каберголина до предельно переносимых (максимальных согласно инструкции к препарату – до 4,5 мг в неделю) в случае неэффективности каберголина в дозе 3 мг/нед;
- нейрохирургическое лечение;
- радиохирургическое лечение;
- альтернативное медикаментозное лечение:
 - ✓ тамоксифен;
 - ✓ темозоломид.

Пациентам, резистентным к стандартной дозе каберголина ($\leq 2,0$ мг/нед), рекомендуется повышение дозы препарата до максимально переносимой/допустимой, которая, согласно инструкции по применению, составляет 4,5 мг в неделю [2, 3, 6, 7, 67]. Возможно, при наличии всех критериев полной резистентности к АгД не имеет смысла продолжать лечение более 6 месяцев, однако при частичном ответе увеличение дозы каберголина до максимально возможной представляется оправданным. Альтернативным видом лечения для пациентов с резистентными к АгД пролактиномами признано нейрохирургическое удаление опухоли [2, 3, 6–10, 16–18]. При этом у пациентов с частично резистентными пролактиномами, согласно клиническим рекомендациям, перед рассмотрением вопроса о хирургическом вмешательстве рекомендуется увеличить дозы АгД до максимально переносимых [2].

Благодаря достижениям в области нейрохирургического лечения опухолей гипофиза сегодня активно рассматривается вопрос о возможности хирургического лечения пролактином вне зависимости от чувствительности к АгД [62, 67–69]. Вместе с тем веским основанием для нейрохирургического лечения остается именно документированная резистентность к АгД.

Недавний метаанализ 18 исследований с включением 661 пациента показал, что при сроке наблюдения 12 месяцев и более в группе лечения АгД частота биохимического контроля выше по сравнению с хирургическим лечением (96% против 86%; $p = 0,019$), однако после операции чаще отмечается ремиссия гиперпролактинемии без

приема медикаментов по сравнению с отменой АгД (78% против 44%; $p = 0,003$) [70]. И в случае нейрохирургического лечения предиктором дальнейшей ремиссии был уровень пролактина: при гиперпролактинемии ≤ 200 нг/мл или > 200 нг/мл частота ремиссии составила 92% и 40% соответственно ($p = 0,029$) [70]. Результаты метаанализа данных 10 исследований, посвященных хирургическому лечению дофамин-резистентных пролактином (всего 816 пациентов, из них 657 после хирургического лечения), показали: ремиссия гиперпролактинемии после операции отмечалась у 38% пациентов без назначения дополнительного лечения (медиана периода наблюдения 49 месяцев) и у 62% с учетом послеоперационного назначения АгД (медиана наблюдения 53 месяца) [71]. Различий в достижении долгосрочной ремиссии при изолированном хирургическом вмешательстве в подгруппах микро- и макропролактином не было зарегистрировано [71]. Таким образом, нейрохирургическое вмешательство позволяет достичь опухолевого и биохимического контроля для большинства пролактином, резистентных к первичному медикаментозному лечению.

Радиохирургическое лечение применяется для агрессивных опухолей, которые не контролируются медикаментозным и/или хирургическим лечением [2, 6, 7, 16, 18, 59]. Недавний обзор с включением 11 публикаций (709 пациентов) показал, что при средней продолжительности наблюдения $54,2 \pm 42,2$ мес у 33% пациентов отмечалась биохимическая ремиссия и АгД были отменены; у 62% пациентов регистрировали биохимическую ремиссию на фоне продолжающегося приема АгД, но при этом примерно у половины этих пациентов доза АгД была снижена по сравнению с той дозой, которую принимали до радиохирургического вмешательства; гипопитуитаризм развился у 26% пациентов [72]. Этот систематический обзор и метаанализ показал, что радиохирургическое вмешательство – эффективная дополнительная терапия в случае пролактином, резистентных к хирургическому и медикаментозному лечению, хотя и сопровождается развитием гипопитуитаризма у каждого 4-го пациента.

Наличие эстрогеновых рецепторов в пролактиномах и данные об антипролиферативных эффектах эстрогенов на ткань опухолей гипофиза позволили предположить возможность использования селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов в лечении дофамин-резистентных пролактином [73, 74]. Метаанализ данных 22 пациентов с дофамин-резистентными пролактиномами, получавших тамоксифен (7 исследований),



показал, что на фоне применения тамоксифена снижение уровня пролактина (в среднем на 57,4%) отмечалось у 20 (90,9%) пациентов; нормализация уровня пролактина была у 10 (45,5%) пациентов; уменьшение/стабильность размеров опухоли регистрировали у 4 (18,2%) пациентов [75]. Комбинированная терапия АгД и тамоксифеном повышала чувствительность к АгД и оказывала клинически значимое ингибирующее действие на секрецию пролактина. Тамоксифен можно считать перспективным кандидатом для адъювантной терапии в случае сложно курируемых пролактином. Однако это лечение находится за пределами существующих показаний, и его проведение возможно только в условиях экспертного центра. То же можно сказать и в отношении темозоломида – алкилирующего агента, который используется для лечения опухолей центральной нервной системы, меланом и нейроэндокринных опухолей. С 2006 г. темозоломид назначают при агрессивных опухолях гипофиза, и с тех пор опубликованы сообщения о случаях или сериях случаев лечения этим препаратом агрессивных аденом гипофиза (включая пролактиномы) или карцином гипофиза [15, 19, 28, 29, 32, 34, 76–78]. Темозоломид вошел в клинические рекомендации

по лечению агрессивных и злокачественных пролактином [2, 15, 28, 32]. Однако для того, чтобы сделать надежные клинические и статистически значимые выводы, необходимы дальнейшие исследования.

Заключение

Недостижение полного опухолевого и биохимического контроля пролактиномы – относительно редкая, но сложная задача, не имеющая однозначного решения. На этапе определения тактики лечения необходимо учитывать пролиферативный потенциал пролактиномы и возможный ответ на первую линию лечения АгД на основании доступных клиничко-морфологических критериев и МР-характеристик (пол пациента, возраст дебюта, размеры и распространение опухоли за пределы турецкого седла, уровень пролактина, а также интенсивность МР-сигнала на Т2-взвешенных изображениях). Быстрая титрация дозы каберголина, своевременная диагностика резистентности к АгД с последующим применением нейрохирургического вмешательства и других адъювантных методов лечения поможет добиться нормализации уровня пролактина и уменьшения опухолевой массы даже в самых сложных случаях. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Оба автора внесли равный вклад в написание статьи. Оба автора прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

- Vroonen L, Daly AF, Beckers A. Epidemiology and Management Challenges in Prolactinomas. *Neuroendocrinology*. 2019;109(1):20–27. doi: 10.1159/000497746.
- Дедов ИИ, Мельниченко ГА, Дзеранова ЛК, Андреева ЕН, Гринева ЕН, Марова ЕИ, Мокрышева НГ, Пигарова ЕА, Воротникова СЮ, Федорова НС, Шутова АС, Пржиялковская ЕГ, Иловайская ИА, Романцова ТИ, Догадин СА, Суплотова ЛА. Клинические рекомендации «Гиперпролактинемия» (проект). Ожирение и метаболизм. 2023;20(2):170–188. doi: 10.14341/omet13002. [Dedov II, Melnichenko GA, Dzeranova LK, Andreeva EN, Grineva EN, Marova EI, Mokrysheva NG, Pigarova EA, Vorotnikova SY, Fedorova NS, Shutova AS, Przhialkovskaya EG, Ilovayskaya IA, Romantsova TI, Dogadin SA, Suplotova LA. [Clinical guidelines 'Hyperprolactinemia' (draft)]. *Obesity and Metabolism*. 2023;20(2):170–188. Russian. doi: 10.14341/omet13002.]
- Petersenn S, Fleseriu M, Casanueva FF, Giustina A, Biermasz N, Biller BMK, Bronstein M, Chanson P, Fukuoka H, Gadelha M, Greenman Y, Gurnell M, Ho KKY, Honegger J, Ioachimescu AG, Kaiser UB, Karavitaki N, Katznelson L, Lodish M, Maiter D, Marcus HJ, McCormack A, Molitch M, Muir CA, Neggess S, Pereira AM, Pivonello R, Post K, Raverot G, Salvatori R, Samson SL, Shimon I, Spencer-Segal J, Vila G, Wass J, Melmed S. Diagnosis and management of prolactin-secreting pituitary adenomas: a Pituitary Society international Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2023;19(12):722–740. doi: 10.1038/s41574-023-00886-5.
- Chanson P, Maiter D. The epidemiology, diagnosis and treatment of Prolactinomas: The old and the new. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33(2):101290. doi: 10.1016/j.beem.2019.101290.
- Иловайская ИА, Древалъ АВ, Кривошеева ЮГ, Астафьева ЛИ, Сташук ГА. Особенности роста макроаденом гипофиза с различной гормональной активностью. Альманах клинической медицины. 2016;44(4):451–456. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-451-456. [Ilovayskaya IA, Drevall AV, Krivosheeva YG, Astaf'eva LI, Stashuk GA. [Growth particulars of pituitary macroadenomas with various hormonal activities]. *Almanac of Clinical Medicine*. 2016;44(4):451–456. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-451-456.]
- Cozzi R, Ambrosio MR, Attanasio R, Battista C, Bozzao A, Caputo M, Ciccarelli E, De Marinis L, De Menis E, Faustini Fustini M, Grimaldi F, Lania A, Lasio G, Logoluso F, Losa M, Maffei P, Milani D,

- Poggi M, Zini M, Katznelson L, Luger A, Poiana C. Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and International Chapter of Clinical Endocrinology (ICCE). Position statement for clinical practice: prolactin-secreting tumors. *Eur J Endocrinol.* 2022;186(3):P1–P33. doi: 10.1530/EJE-21-0977.
7. Vilar L, Abucham J, Albuquerque JL, Araujo LA, Azevedo MF, Boguszewski CL, Casulari LA, Cunha Neto MBC, Czepielewski MA, Duarte FHG, Faria MDS, Gadelha MR, Garmes HM, Glezer A, Gurgel MH, Jallad RS, Martins M, Miranda PAC, Montenegro RM, Musolino NRC, Naves LA, Ribeiro-Oliveira Júnior A, Silva CMS, Viecelli C, Bronstein MD. Controversial issues in the management of hyperprolactinemia and prolactinomas – An overview by the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arch Endocrinol Metab.* 2018;62(2):236–263. doi: 10.20945/2359-3997000000032.
8. Fukuhara N, Nishiyama M, Iwasaki Y. Update in Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy of Prolactinoma. *Cancers (Basel).* 2022;14(15):3604. doi: 10.3390/cancers14153604.
9. Fachi MM, de Deus Bueno L, de Oliveira DC, da Silva LL, Bonetti AF. Efficacy and safety in the treatment of hyperprolactinemia: A systematic review and network meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2021;46(6):1549–1556. doi: 10.1111/jcpt.13460.
10. Mishra R, Konar SK, Shrivastava A, Chouksey P, Raj S, Agrawal A. A scoping review to understand the indications, effectiveness, and limitations of cabergoline in radiological and biochemical remission of prolactinomas. *Indian J Endocrinol Metab.* 2021;25(6):493–506. doi: 10.4103/ijem.ijem_338_21.
11. Tirosh A, Benbassat C, Shimon I. Short-term decline in prolactin concentrations can predict future prolactin normalization, tumor shrinkage, and time to remission in men with macroprolactinomas. *Endocr Pract.* 2015;21(11):1240–1247. doi: 10.4158/EP15804.OR.
12. Lee Y, Ku CR, Kim EH, Hong JW, Lee EJ, Kim SH. Early prediction of long-term response to cabergoline in patients with macroprolactinomas. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2014;29(3):280–292. doi: 10.3803/EnM.2014.29.3.280.
13. Vermeulen E, D'Haens J, Stadnik T, Unuane D, Barbe K, Van Velthoven V, Gläsker S. Predictors of dopamine agonist resistance in prolactinoma patients. *BMC Endocr Disord.* 2020;20(1):68. doi: 10.1186/s12902-020-0543-4.
14. Maiter D. Management of Dopamine Agonist-Resistant Prolactinoma. *Neuroendocrinology.* 2019;109(1):42–50. doi: 10.1159/000495775.
15. Raverot G, Burman P, McCormack A, Heaney A, Petersenn S, Popovic V, Trouillas J, Dekkers OM; European Society of Endocrinology. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(1):G1–G24. doi: 10.1530/EJE-17-0796.
16. Shimon I. Prolactinomas Resistant to Dopamine Agonists: Pathophysiology and Treatment. *Arch Med Res.* 2023;54(8):102883. doi: 10.1016/j.arcmed.2023.102883.
17. Souteiro P, Karavitaki N. Dopamine agonist resistant prolactinomas: any alternative medical treatment? *Pituitary.* 2020;23(1):27–37. doi: 10.1007/s11102-019-00987-3.
18. Auriemma RS, Pirchio R, Pivonello C, Garífalos F, Colao A, Pivonello R. Approach to the Patient With Prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(9):2400–2423. doi: 10.1210/clinem/dgad174.
19. Valea A, Sandru F, Petca A, Dumitrascu MC, Carsote M, Petca RC, Ghemigian A. Aggressive prolactinoma (Review). *Exp Ther Med.* 2022;23(1):74. doi: 10.3892/etm.2021.10997.
20. Tng EL, Teo AE, Aung AT. Macroprolactinoma with secondary resistance to dopamine agonists: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2023;17(1):96. doi: 10.1186/s13256-023-03820-5.
21. Lin S, Zhang A, Zhang X, Wu ZB. Treatment of Pituitary and Other Tumours with Cabergoline: New Mechanisms and Potential Broader Applications. *Neuroendocrinology.* 2020;110(6):477–488. doi: 10.1159/000504000.
22. Dhandapani S, Singh H, Negm HM, Cohen S, Anand VK, Schwartz TH. Cavernous Sinus Invasion in Pituitary Adenomas: Systematic Review and Pooled Data Meta-Analysis of Radiologic Criteria and Comparison of Endoscopic and Microscopic Surgery. *World Neurosurg.* 2016;96:36–46. doi: 10.1016/j.wneu.2016.08.088.
23. Trouillas J, Jaffrain-Rea ML, Vasiljevic A, Raverot G, Roncaroli F, Villa C. How to Classify the Pituitary Neuroendocrine Tumors (PitNET)s in 2020. *Cancers (Basel).* 2020;12(2):514. doi: 10.3390/cancers12020514.
24. Shimon I. Giant Prolactinomas. *Neuroendocrinology.* 2019;109(1):51–56. doi: 10.1159/000495184.
25. Hamidi O, Van Gompel J, Gruber L, Kittah NE, Donegan D, Philbrick KA, Koeller KK, Erickson D, Natt N, Nippoldt TB, Young WF Jr, Bancos I. Management and outcomes of giant prolactinoma: a series of 71 patients. *Endocr Pract.* 2019;25(4):340–352. doi: 10.4158/EP-2018-0392.
26. Lv L, Hu Y, Yin S, Zhou P, Yang Y, Ma W, Zhang S, Wang X, Jiang S. Giant Prolactinomas: Outcomes of Multimodal Treatments for 42 Cases with Long-Term Follow-Up. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2019;127(5):295–302. doi: 10.1055/a-0597-8877.
27. Himonakos C, Burman P, Borg H, Dahlqvist P, Engström BE, Ekman B, Emilsson L, Olsson DS, Ragnarsson O, Wahlberg J, Åkerman AK, Höybye C, Berinder K. Long-term Follow-up of 84 Patients With Giant Prolactinomas – A Swedish Nationwide Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(12):e1506–e1514. doi: 10.1210/clinem/dgad393.
28. Lasolle H, Ilie MD, Raverot G. Aggressive prolactinomas: how to manage? *Pituitary.* 2020;23(1):70–77. doi: 10.1007/s11102-019-01000-7.
29. Sari R, Altinoz MA, Ozlu EBK, Sav A, Danyeli AE, Baskan O, Er O, Elmaci I. Treatment Strategies for Dopamine Agonist-Resistant and Aggressive Prolactinomas: A Comprehensive Analysis of the Literature. *Horm Metab Res.* 2021;53(7):413–424. doi: 10.1055/a-1525-2131.
30. Raverot G, Vasiljevic A, Jouanneau E, Lasolle H. Confirmation of a new therapeutic option for aggressive or dopamine agonist-resistant prolactin pituitary neuroendocrine tumors. *Eur J Endocrinol.* 2019;181(2):C1–C3. doi: 10.1530/EJE-19-0359.
31. Trouillas J, Delgrange E, Wierinckx A, Vasiljevic A, Jouanneau E, Burman P, Raverot G. Clinical, Pathological, and Molecular Factors of Aggressiveness in Lactotroph Tumours. *Neuroendocrinology.* 2019;109(1):70–76. doi: 10.1159/000499382.
32. McCormack A, Dekkers OM, Petersenn S, Popovic V, Trouillas J, Raverot G, Burman P; ESE survey collaborators. Treatment of aggressive pituitary tumours and carcinomas: results of a European Society of Endocrinology (ESE) survey 2016. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(3):265–276. doi: 10.1530/EJE-17-0933.
33. Melmed S, Kaiser UB, Lopes MB, Bertherat J, Syro LV, Raverot G, Reincke M, Johannsson G, Beckers A, Fleseriu M, Giustina A, Wass JAH, Ho KKY. Clinical Biology of the Pituitary Adenoma. *Endocr Rev.* 2022;43(6):1003–1037. doi: 10.1210/edrv/bnac010.
34. Olarescu NC, Perez-Rivas LG, Gatto F, Cuny T, Tichomirowa MA, Tamagno G, Gahete MD; EYRC (Enea Young Researcher Committee). Aggressive and Malignant Prolactinomas. *Neuroendocrinology.* 2019;109(1):57–69. doi: 10.1159/000497205.
35. Urwyler SA, Karavitaki N. Refractory lactotroph adenomas. *Pituitary.* 2023;26(3):273–277. doi: 10.1007/s11102-023-01305-8.
36. Szymgin H, Szydelko J, Matyjaszek-Matuszek B. Dopamine Agonist-Resistant Microprolactinoma-Mechanisms, Predictors and Management: A Case Report and Literature Review. *J Clin Med.* 2022;11(11):3070. doi: 10.3390/jcm11113070.
37. Wan X, Yan Z, Tan Z, Cai Z, Qi Y, Lu L, Xu Y, Chen J, Lei T. MicroRNAs in Dopamine Agonist-Resistant Prolactinoma. *Neuroendocrinology.* 2022;112(5):417–426. doi: 10.1159/000517356.
38. Шутова АС, Дзеранова ЛК, Воронникова СЮ, Кутин МА, Пигарова ЕА. Современные представления о генетических и иммуногистохимических особенностях пролактин-секретирующих аденом гипофиза. *Проблемы Эндокринологии.* 2023;69(3):44–50. doi: 10.14341/probl13222. [Shutova AS, Dzeranova LK, Voronnikova SYu, Kutin MA, Pigarova EA. [Modern concepts of genetic and immunohistochemical features of prolactin-secreting pituitary adenomas]. *Problems of Endocrinology.* 2023;69(3):44–50. Russian. doi: 10.14341/probl13222.]
39. Pivonello C, Patalano R, Negri M, Pirchio R, Colao A, Pivonello R, Auriemma RS. Resistance to Dopamine Agonists in Pituitary Tumors: Molecular Mechanisms. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;12:791633. doi: 10.3389/fendo.2021.791633.
40. Ferraris J. Is prolactin receptor signaling a target in dopamine-resistant prolactinomas? *Front Endo-*



- crinol (Lausanne). 2023;13:1057749. doi: 10.3389/fendo.2022.1057749.
41. Hu B, Mao Z, Jiang X, He D, Wang Z, Wang X, Zhu Y, Wang H. Role of TGF- β 1/Smad3-mediated fibrosis in drug resistance mechanism of prolactinoma. *Brain Res.* 2018;1698:204–212. doi: 10.1016/j.brainres.2018.07.024.
 42. Hu B, Mao Z, Du Q, Jiang X, Wang Z, Xiao Z, Zhu D, Wang X, Zhu Y, Wang H. miR-93-5p targets Smad7 to regulate the transforming growth factor- β 1/Smad3 pathway and mediate fibrosis in drug-resistant prolactinoma. *Brain Res Bull.* 2019;149:21–31. doi: 10.1016/j.brainresbull.2019.03.013.
 43. Jian M, Du Q, Zhu D, Mao Z, Wang X, Feng Y, Xiao Z, Wang H, Zhu Y. Tumor suppressor miR-145-5p sensitizes prolactinoma to bromocriptine by downregulating TPT1. *J Endocrinol Invest.* 2019;42(6):639–652. doi: 10.1007/s40618-018-0963-4.
 44. Федорова НС, Абросимов АЮ, Дзеранова ЛК, Пигарова ЕА, Дедов ИИ. Лактотрофные аденомы гипофиза, резистентные к лечению агонистами дофамина: гистологическая и иммуногистохимическая характеристика. *Архив патологии.* 2018;80(3):34–39. [Fedorova NS, Abrosimov AY, Dzeranova LK, Pigarova EA, Dedov II. [Pituitary lactotroph adenomas resistant to dopamine agonist treatment: histological and immunohistochemical characteristics]. *Arkhiv Patologii [Archive of Pathology].* 2018;80(3):34–39. Russian. doi: 10.17116/ptol201880334-39.]
 45. de Castro Moreira AR, Trarbach E, Bueno CBF, Monteiro ALS, Grande IPP, Padula M, Maciel GAR, Glezer A. PRL-R Variants Are Not Only Associated With Prolactinomas But Also With Dopamine Agonist Resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(7):e450–e457. doi: 10.1210/clinem/dgad020.
 46. Biagetti B, Simò R. Molecular Pathways in Prolactinomas: Translational and Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci.* 2021;22(20):11247. doi: 10.3390/ijms222011247.
 47. Mahboobifard F, Bidari-Zerehpooch F, Davoudi Z, Panahi M, Dargahi L, Pourgholami MH, Sharifi G, Izadi N, Jorjani M. Expression patterns of ER α 66 and its novel variant isoform ER α 36 in lactotroph pituitary adenomas and associations with clinicopathological characteristics. *Pituitary.* 2020;23(3):232–245. doi: 10.1007/s11102-020-01029-z.
 48. Xiao Z, Yang X, Zhang K, Liu Z, Shao Z, Song C, Wang X, Li Z. Estrogen receptor α /prolactin receptor bilateral crosstalk promotes bromocriptine resistance in prolactinomas. *Int J Med Sci.* 2020;17(18):3174–3189. doi: 10.7150/ijms.51176.
 49. Šošić-Jurjević B, Ajdžanović V, Miljić D, Trifunović S, Filipović B, Stanković S, Bolevich S, Jakovljević V, Milošević V. Pituitary Hyperplasia, Hormonal Changes and Prolactinoma Development in Males Exposed to Estrogens – An Insight From Translational Studies. *Int J Mol Sci.* 2020;21(6):2024. doi: 10.3390/ijms21062024.
 50. Wierinckx A, Delgrange E, Bertolino P, François P, Chanson P, Jouanneau E, Lachuer J, Trouillas J, Raverot G. Sex-Related Differences in Lactotroph Tumor Aggressiveness Are Associated With a Specific Gene-Expression Signature and Genome Instability. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:706. doi: 10.3389/fendo.2018.00706.
 51. Zhu J, Tang C, Cong Z, Yuan F, Cai X, Yang J, Ma C. ACT001 reverses resistance of prolactinomas via AMPK-mediated EGR1 and mTOR pathways. *Endocr Relat Cancer.* 2021;29(2):33–46. doi: 10.1530/ERC-21-0215.
 52. Tang C, Sun R, Wen G, Zhong C, Yang J, Zhu J, Cong Z, Luo X, Ma C. Bromocriptine and cabergoline induce cell death in prolactinoma cells via the ERK/EGR1 and AKT/mTOR pathway respectively. *Cell Death Dis.* 2019;10(5):335. doi: 10.1038/s41419-019-1526-0.
 53. Yao H, Tang H, Zhang Y, Zhang QF, Liu XY, Liu YT, Gu WT, Zheng YZ, Shang HB, Wang Y, Huang JY, Wei YX, Zhang X, Zhang J, Wu ZB. DEPTOR inhibits cell proliferation and confers sensitivity to dopamine agonist in pituitary adenoma. *Cancer Lett.* 2019;459:135–144. doi: 10.1016/j.canlet.2019.05.043.
 54. Wu Z, Cai L, Lu J, Wang C, Guan J, Chen X, Wu J, Zheng W, Wu Z, Li Q, Su Z. MicroRNA-93 mediates cabergoline-resistance by targeting ATG7 in prolactinoma. *J Endocrinol.* 2018;JOE-18-0203.R1. doi: 10.1530/JOE-18-0203. Epub ahead of print.
 55. Wu Z, Zheng Y, Xie W, Li Q, Zhang Y, Ren B, Cai L, Cheng Y, Tang H, Su Z, Wu ZB. The long noncoding RNA-H19/miRNA-93a/ATG7 axis regulates the sensitivity of pituitary adenomas to dopamine agonists. *Mol Cell Endocrinol.* 2020;518:111033. doi: 10.1016/j.mce.2020.111033.
 56. Eshkoli T, Fraenkel M, Zaid D, Cohen D, Yoel U, Tsvetov G, Gorshtein A, Goldbart A, Greenman Y, Shimon I. Resistant prolactinomas: a case series of 26 patients. *Endocrine.* 2022;77(2):349–356. doi: 10.1007/s12020-022-03080-1.
 57. Duskin-Bitan H, Shimon I. Prolactinomas in males: any differences? *Pituitary.* 2020;23(1):52–57. doi: 10.1007/s11102-019-01009-y.
 58. Iglesias P, Arcano K, Berrocal VR, Bernal C, Villabona C, Diez JJ. Giant Prolactinoma in Men: Clinical Features and Therapeutic Outcomes. *Horm Metab Res.* 2018;50(11):791–796. doi: 10.1055/a-0752-0741.
 59. Irfan H, Shafiq W, Siddiqi AI, Ashfaq S, Attaullah S, Munir Alvi A, Khan SA, Abu Bakar M, Azmat U. Prolactinoma: Clinical Characteristics, Management and Outcome. *Cureus.* 2022;14(10):e29822. doi: 10.7759/cureus.29822.
 60. Araujo-Castro M, Abad López A, Aller Pardo J, Kanaan Kanaan L, Palacios García N. Phenotype and resistance patterns of 10 resistant prolactinomas. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed).* 2020;67(3):194–204. English, Spanish. doi: 10.1016/j.endinu.2019.04.007.
 61. Nakhleh A, Shehadeh N, Hochberg I, Zloczower M, Zolotov S, Taher R, Daoud Naccache D. Management of cystic prolactinomas: a review. *Pituitary.* 2018;21(4):425–430. doi: 10.1007/s11102-018-0888-0.
 62. Zamanipoor Najafabadi AH, Zandbergen IM, de Vries F, Broersen LHA, van den Akker-van Marle ME, Pereira AM, Peul WC, Dekkers OM, van Furth WR, Biermasz NR. Surgery as a Viable Alternative First-Line Treatment for Prolactinoma Patients. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(3):e32–e41. doi: 10.1210/clinem/dgz144.
 63. Ma Q, Su J, Li Y, Wang J, Long W, Luo M, Liu Q. The Chance of Permanent Cure for Micro- and Macroprolactinomas, Medication or Surgery? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:636. doi: 10.3389/fendo.2018.00636.
 64. Dogansen SC, Yalin GY, Tanrikulu S, Tekin S, Nizam N, Bilgic B, Sencer S, Yarman S. Clinicopathological significance of baseline T2-weighted signal intensity in functional pituitary adenomas. *Pituitary.* 2018;21(4):347–354. doi: 10.1007/s11102-018-0877-3.
 65. Burlacu MC, Maiter D, Duprez T, Delgrange E. T2-weighted magnetic resonance imaging characterization of prolactinomas and association with their response to dopamine agonists. *Endocrine.* 2019;63(2):323–331. doi: 10.1007/s12020-018-1765-3.
 66. Carty DM, Harte R, Drummond RS, Ward R, Magid K, Collier D, Owens M, Korbonits M. AIP variant causing familial prolactinoma. *Pituitary.* 2021;24(1):48–52. doi: 10.1007/s11102-020-01085-5.
 67. Stumpf MAM, Pinheiro FMM, Silva GO, Cesca-to VAS, Musolino NRC, Cunha-Neto MBC, Glezer A. How to manage intolerance to dopamine agonist in patients with prolactinoma. *Pituitary.* 2023;26(2):187–196. doi: 10.1007/s11102-023-01313-8.
 68. Cai X, Zhu J, Yang J, Tang C, Cong Z, Ma C. Are dopamine agonists still the first-choice treatment for prolactinoma in the era of endoscopy? A systematic review and meta-analysis. *Chin Neurosurg J.* 2022;8(1):9. doi: 10.1186/s41016-022-00277-1.
 69. Wright K, Chaker L, Pacione D, Sam K, Feelders R, Xia Y, Agrawal N. Determinants of Surgical Remission in Prolactinomas: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg.* 2021;154:e349–e369. doi: 10.1016/j.wneu.2021.07.035.
 70. Lu J, Cai L, Wu Z, Lin W, Xu J, Zhu Z, Wang C, Li Q, Su Z. Surgery and Medical Treatment in Microprolactinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Endocrinol.* 2021;2021:9930059. doi: 10.1155/2021/9930059.
 71. Yagnik KJ, Erickson D, Bancos I, Atkinson JLD, Choby G, Peris-Celda M, Van Gompel JJ. Surgical outcomes of medically failed prolactinomas: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary.* 2021;24(6):978–988. doi: 10.1007/s11102-021-01188-7.
 72. Yagnik KJ, Erickson D, Bancos I, Choby G, Laack N, Van Gompel JJ. Stereotactic Radiosurgery Outcomes in Medically and Surgically Failed or Non-surgical Candidates with Medically Failed Prolactinomas: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Neurol Surg B Skull Base.* 2022;84(6):538–547. doi: 10.1055/a-1934-9028.
 73. Федорова НС, Дзеранова ЛК, Пигарова ЕА, Воротникова СЮ, Мельниченко ГА. Применен-



ние тамоксифена у пациенток с пролактиномами, резистентными к агонистам дофамина. Проблемы Эндокринологии. 2017;63(5):291–298. doi: 10.14341/probl2017635291-298. [Fedorova NS, Dzeranova LK, Pigarova EA, Vorotnikova SU, Melnichenko GA. [Tamoxifen in patients with dopamine agonist-resistant prolactinomas]. Problems of Endocrinology. 2017;63(5):291–298. Russian. doi: 10.14341/probl2017635291-298.]

74. Choudhary C, Hamrahian AH, Bena JF, Recinos P, Kennedy L, Dobri G. The effect of raloxifene on serum prolactin level in patients with prolactinoma.

Endocr Pract. 2019;25(7):684–688. doi: 10.4158/EP-2018-0321.

75. Bazuhair T, Aleid B, Almalki M. Effect of Tamoxifen on the Management of Dopamine Agonist-Resistant Prolactinomas: A Systematic Review. Cureus. 2023;15(2):e35171. doi: 10.7759/cureus.35171.

76. Кобяков ГЛ, Чернов ИВ, Астафьева ЛИ, Трунин ЮЮ, Поддубский АА, Калинин ПЛ. Химиотерапия в лечении агрессивных аденом гипофиза. «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. 2020;84(1):69–75. [Kobiakov GL, Chernov IV, Astafeva LI, Trunin YuYu, Poddubskiy AA, Kalinin PL. Use of chemotherapy in the treatment of aggressive

pituitary adenomas. "Voprosy Neurokhirurgii" imeni N.N. Burdenko. 2020;84(1):69–75. doi: 10.17116/neiro20208401169.]

77. Halevy C, Whitelaw BC. How effective is temozolomide for treating pituitary tumours and when should it be used? Pituitary. 2017;20(2):261–266. doi: 10.1007/s11102-016-0745-y.

78. Chen C, Yin S, Zhang S, Wang M, Hu Y, Zhou P, Jiang S. Treatment of aggressive prolactinoma with temozolomide: A case report and review of literature up to date. Medicine (Baltimore). 2017;96(47):e8733. doi: 10.1097/MD.0000000000008733.

Resistance to dopamine agonists in the treatment of prolactinomas: diagnostic criteria, mechanisms and ways to overcome it

I.A. Ilovayskaya¹ • G.R. Vagapova^{2,3}

The priority treatment approach for prolactinomas is therapy with dopamine agonists, which allows for elimination of clinical symptoms, normalization of prolactin levels, reduction of the adenoma size and prevention of metabolic abnormalities in the majority of patients. Nevertheless, 10 to 20% of patients are resistant to dopamine agonists. The aim of this review is to analyze literature data on the source mechanisms and potential ways to overcome the resistance of prolactinomas to dopamine agonists. The criteria of a prolactinoma's resistance to dopamine agonists are as follows: 1) no normalization of serum prolactin levels and/or 2) no reduction of the adenoma volume by at least 50% after treatment of bromocriptine at a dose of ≤ 15 mg/day or cabergoline at a dose of ≤ 3 mg/week for at least 6 months. Full resistance is characterized by both no biochemical and no anti-tumor effects, whereas in partial resistance, prolactin levels can be decreased but not normalized, or the adenoma size can be reduced by less than 50% of the initial. The clinical and morphological predictors of prolactinoma resistance to dopamine agonists are male gender, young age, big size of the adenoma and its invasion into the sinus cavernosus, hypointensive and/or heterogeneous MRI signal on T2 weighed images, and cystic components within the tumor.

The main molecular genetic markers are: decreased expression of dopamine and estrogen receptors, higher proliferation index Ki-67 $\leq 3\%$, as well as the *MEN1*, *AIP*, *SF3B1*, *PRDM2* gene mutations. In case of resistance to bromocriptine, it is recommended to switch the patient to cabergoline. In partial resistance to standard doses of cabergoline, it is possible to increase the dose up to a maximally tolerated. Neurosurgery and/or radiation surgery is recommended in cases of full resistance to dopamine agonists or an aggressive tumor. For very aggressive/malignant tumors, or in the event of their extended growth after surgery, temozolomide is recommended as adjuvant therapy.

Key words: prolactinoma, treatment resistance, dopamine agonists, cabergoline

For citation: Ilovayskaya IA, Vagapova GR. Resistance to dopamine agonists in the treatment of prolactinomas: diagnostic criteria, mechanisms and ways to overcome it. Almanac of Clinical Medicine. 2023;51(7):397–406. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-040.

Received 15 November 2023; accepted 29 November 2023; published online 26 December 2023

Irena A. Ilovayskaya – MD, PhD, Associate Professor, Head of Department of Neuroendocrinological Diseases, Unit of General Endocrinology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3261-7366>

✉ Ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation. E-mail: irena.ilov@yandex.ru

Gulnar R. Vagapova – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Endocrinology²; Endocrinologist³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8493-7893>. E-mail: g.r.vagapova@gmail.com

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests.

Authors' contribution

Both authors have equally contributed to the manuscript. Both authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work have been appropriately investigated and resolved.

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation

² Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; ul. Mushtari 11, Kazan, 420012, Russian Federation

³ Interregional Clinical Diagnostic Center; ul. Karbysheva 12A, Kazan, 420101, Russian Federation