

垂体泌乳素瘤药物疗效的影像学研究进展

陈思璇 综述 张志强, 卢光明 审核

【摘要】 垂体泌乳素瘤是最常见的功能性垂体腺瘤,近年来对垂体泌乳素瘤发病机制的深入研究以及药物的进一步研发,使泌乳素瘤的药物治疗越来越被重视。以 MRI 为主的新的影像学技术广泛应用于泌乳素瘤的影像诊断与治疗评估。本文对影像技术评估泌乳素瘤药物疗效的研究进展进行综述。

【关键词】 泌乳素瘤; 垂体; 药物治疗; 多巴胺受体激动剂; 磁共振成像; PET

【中图分类号】 R739.41; R445.2; R817.4 **【文献标识码】** A

【文章编号】 1000-0313(2018)09-0970-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2018.09.019

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



垂体泌乳素瘤是最常见的功能性垂体腺瘤,约占垂体腺瘤的 40%,女性患者主要表现为闭经、泌乳、不育等;男性患者主要表现为性功能障碍;泌乳素瘤体积增大(直径大于 1cm)可侵犯邻近组织结构,向上生长可压迫视交叉,影响视野、视力,向两侧生长可侵犯海绵窦。MRI 是临床诊断垂体瘤最重要的方法之一,在垂体瘤的确诊与排除、病情监测方面发挥不可替代的作用^[1]。临床治疗垂体泌乳素瘤首选以多巴胺受体(dopamine receptor, DAR)激动剂为代表(临床上最常用溴隐亭)的药物治疗,其主要作用机制是结合并激活多巴胺 D2 受体从而抑制泌乳素(Prolactin, PRL)分泌,有效降低大多数患者的泌乳素水平,并使肿瘤体积缩小;仅有约不到 10%的垂体泌乳素瘤患者对药物治疗不敏感,对药物不敏感、不耐受或伴有垂体瘤卒中时,需要行手术治疗^[2,3]。因此,利用影像学技术行药物敏感性的早期预测以及治疗过程中药效的动态评价,对选择最合适的治疗方案、达到最佳治疗效果具有重要的临床意义。

垂体泌乳素瘤多巴胺受体激动剂的治疗、耐药机制

1. 多巴胺受体激动剂对垂体泌乳素瘤的作用机制

多巴胺受体(DAR)是 G 蛋白偶联受体,根据氨基酸序列和信号传导偶联的不同,分为 D1 受体和 D2 受体。目前认为多巴胺受体激动剂的作用机制是结合并激活 D2 受体后, D2 受体通过抑制性的腺苷酸 G 蛋白与腺苷酸环化酶负性偶联,抑制腺苷酸环化酶,使细

胞内环磷酸腺苷(Cyclic Adenosine monophosphate, cAMP)水平降低,介导信号通路发挥抑制泌乳素(PRL)合成和分泌的作用,最终结果是抑制泌乳素瘤细胞增殖并使细胞体积缩小^[4,5]。

2. 多巴胺受体激动剂的耐药性机制

目前认为泌乳素瘤经过多巴胺受体激动剂规范治疗后, PRL 水平未能降至正常且肿瘤体积缩小未超过 50%,即为多巴胺受体激动剂耐药。关于多巴胺受体激动剂耐药性有多种假说:①泌乳素瘤的药物吸收量减少导致肿瘤血药浓度降低。而研究发现敏感型与耐药型的患者血药浓度无明显差异,提示血药浓度降低可能并非产生耐药性的主要原因;②耐药型肿瘤表面 D2 受体数量减少, D2 受体亲和力降低。有研究发现耐药型肿瘤的多巴胺受体结合位点仅为敏感型的 10%, D2 受体 mRNA 转录能力下降,但是与多巴胺受体的亲和力无明显差异,并且耐药型泌乳素瘤细胞的腺苷酸环化酶活性变化与结合位点变化一致,提示耐药机制与 D2 受体数目、D2 受体 mRNA 表达有关,但与受体亲和力无关;③受体结合后的信号转导通路变化,相关研究发现耐药型泌乳素瘤抑制型信号通路的表达下降,然而这与多巴胺 D2 受体 mRNA 转录下降相关^[6-8]。综上所述,目前认为耐药机制的产生主要与耐药型肿瘤细胞表面高亲和力 D2 受体数目减少有关,此外 G 蛋白介导的信号转导通路异常也使多巴胺抑制 PRL 分泌的能力减弱,而血药浓度的改变需要进一步研究。

垂体泌乳素瘤的影像技术新进展

影像技术近几年取得了突破性进展,使得以 MRI 为代表的新型影像学技术广泛应用于垂体腺瘤的诊断与治疗评估,以下对相关影像学技术的应用进行简述。

①磁化传递技术。磁化传递技术(magnetization

作者单位:210002 南京,南京军区南京总医院/南京大学医学院附属金陵医院医学影像科(陈思璇、张志强、卢光明)

作者简介:陈思璇(1992—),女,河南信阳人,硕士研究生,主要从事垂体瘤磁共振研究工作。

通讯作者:卢光明, E-mail: cjr_luguangming@vip.163.com

基金项目:国家科技支撑计划(2014BAI04B00、2014BAI04B05)

transer, MT) 是通过磁化传递率(magnetization transfer ratio, MTR) 定量反映细胞内大分子物质浓度的技术。大分子物质浓度高时, MT 上为低信号; 其机制是利用连续偏共振射频脉冲, 选择性激活结合水中的氢质子, 通过化学交换及偶极交联将获得的能量传递给自由水中的氢质子进行成像^[9]。这项技术被用来研究垂体内分泌功能以及评价垂体腺瘤术前、术后的情况。与正常垂体相比, 泌乳素瘤的 MTR 相对较高, 无功能腺瘤的 MTR 相对较低, 因此 MT 有助于鉴别泌乳素瘤与无功能腺瘤, 对制定治疗方案具有重要指导意义。MT 技术还可用来评价具有内分泌功能垂体腺瘤如生长激素腺瘤的术后情况, 常规结构 MRI 阴性但 MTR 值高提示术后肿瘤有残余^[10]。

②动态对比增强 MRI 技术。动态对比增强 MRI 是既能显示肿瘤的结构又能识别其病理生理学特征的定量 MRI 技术, 分为 T₁ 加权的动态对比增强 MRI (dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging, DCE-MRI) 和 T₂ 加权的动态磁敏感对比 MRI (dynamic susceptibility contrast magnetic resonance imaging, DSC-MRI)。目前, DSC-MRI 是目前临床上最常用的 MRI 灌注成像方法, 并且是测量脑血容量及脑血流量的标准方法, 其参数变化反映的是肿瘤组织的血流动力学变化及血管的多少, 并非血脑屏障的破坏程度, 有助于鉴别不同类型的鞍区肿瘤性病变, 但是受磁敏感伪影、肿瘤出血及钙化的影响, 其用于评估垂体病变的价值有限。DCE-MRI 可以定量分析肿瘤微血管的渗透性及灌注情况, 因此广泛应用于预测及评估肿瘤的疗效、以抗肿瘤血管为代表的新药的研发及药效评估^[11,12]。DCE-MRI 技术的数据分析方法包括半定量及定量分析。半定量参数包括时间-信号曲线类型、达峰时间、强化峰值、早期强化率等, 定量参数包括对比剂从血管到组织间的渗透率(K_{trans})、细胞外间隙容积与血管内容积比(K_{ep})、细胞外间隙容积(V_e)。采用 DCE-MRI 半定量分析方法鉴别垂体腺瘤类型、评价垂体大腺瘤的血供分布具有重要价值, DCE-MRI 时间-信号曲线的参数达峰前斜率(pre-peak slope, PPS)在鉴别促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)分泌型垂体腺瘤与无功能的垂体腺瘤时具有指导意义, ACTH 瘤的 PPS 值较低^[13]。垂体大腺瘤动态增强时间-信号强度曲线不同类型之间的肿瘤微血管密度值有明显差异, 动态增强 MRI 曲线类型、增强参数最大斜率(steepest slope, SS_{max})与肿瘤 MVD 关系密切^[14,15]。Rossi Espagnet 等^[16]论证了采用三维容积内插体部检查(volume interpolated body examination, VIBE)在信号增强模式下能够定量评估垂体前叶、后叶及中间部的时间差异。

此外, 术中 DCE-MRI 在显示肿瘤结构、与周围邻近组织关系、反映肿瘤血供情况中具有明显优势, 可减少手术错误的发生率^[17]。DCE-MRI 矢状面与冠状面的图像结合, 既缩短了扫描时间, 又提高了垂体微腺瘤的诊断符合率^[18]。总之, 动态对比增强 MRI 在垂体腺瘤类型鉴别及定量分析垂体泌乳素瘤血供方面具有重要价值。

③3D 高清分辨磁共振技术。最近一些新型的 3D-MRI 技术广泛应用于垂体微腺瘤病变的诊断, 包括 3D-SPACE 序列、3D-SPGR 序列、CISS 序列、3D-GRE 序列及 3D 动态增强技术。这些新型 3D-MRI 技术较常规 3D-MRI 技术提高了图像分辨力、对比度, 可获得更清晰的图像, 缩短了扫描时间, 减少了伪影的产生, 也提高了微腺瘤的检出率; 在显示肿瘤边界及其与海绵窦、颈内血管的关系时较常规序列具有明显优势^[19-22]。

④其他新的技术。此外, 有研究表明 DCE-MCT 联合曲线下面积(area under the curve, AUC)有助于发现及诊断微腺瘤, 可以作为 MRI 检查的补充检查方式^[23]。PET 利用不同示踪剂, 可以诊断及鉴别垂体腺瘤, 区分肿瘤实质成分与纤维化、坏死、出血、囊变区域, 区分术后改变与复发区域, 鉴别肿瘤的类别, 评估药物治疗效果。¹⁸F-氟代脱氧葡萄糖(¹⁸F-fluorodeoxyglucose, ¹⁸F-FDG)PET 显像可以定量测定肿瘤的葡萄糖代谢率, 从而鉴别肿瘤复发与坏死。利用氨基酸代谢显像中的¹¹C-蛋氨酸(¹¹C-methionine, ¹¹C-MET)PET 显像及受体显像可以评估泌乳素瘤的药物治疗效果, 调整临床用药方案^[24,25]。

垂体泌乳素瘤多巴胺受体激动剂药物治疗的影像学研究进展

约不到 10% 的垂体泌乳素瘤患者对多巴胺受体激动剂溴隐亭的治疗不敏感, 需要更换其他治疗方式, 因此利用影像学技术动态监测药物浓度、早期预测药物敏感性对评估泌乳素瘤的治疗效果、制定最佳治疗方案至关重要。

1. 预测药物疗效

结构 MRI 技术及 MRI 灌注成像在临床预测药物疗效方面具有指导意义。Delgrange 等^[26]对 49 例接受卡麦角林药物治疗的垂体大腺瘤患者按肿瘤侵犯颈内动脉程度分成四组, 通过监测血清 PRL 值及肿瘤体积大小来评价药物治疗效果, 结果显示海绵窦受侵程度及范围越高, 对药物的反应越不敏感。因此利用 MRI 技术评估肿瘤侵犯海绵窦的程度及范围, 有助于预测肿瘤是否耐药, 从而预测药物治疗效果, 结合 3D-MRI 序列观察效果更好。

多巴胺受体激动剂耐药性与泌乳素瘤血管渗透性及血供分布密切相关,因此分析动态增强 MRI 参数有助于预测药物疗效。相关研究发现动态增强 MRI 半定量分析指标 PPS 值是较好的预测多巴胺受体激动剂耐药性的指标。该研究比较耐药型与敏感型、接受药物治疗与未接受药物治疗以及首次 MRI 与随访动态 MRI 之间的动态增强磁共振半定量参数,发现药物耐药型患者的 PPS 值高于药物敏感型患者,但其他参数如增强峰值(enhancement peak, EP)、对比增强率(enhancement ratio, ER)时间与其他组没有明显差异^[27]。

2. 监测治疗过程

多巴胺受体激动剂可以改变泌乳素瘤的 T₂WI 信号,观察 T₂WI 信号改变在动态监测药物水平方面具有重要价值。Kurosaki 等^[28]对 10 例正在接受卡麦角林治疗的垂体泌乳素大腺瘤患者行 3.0T MRI 扫描,观察发现所有患者经卡麦角林治疗后肿瘤体积均缩小,90%的患者 PRL 水平降至正常,60%的患者肿瘤在 T₂WI 上信号减低。如果经过治疗未发现上述肿瘤体积缩小、T₂ 信号降低征象,提示患者可能对药物不敏感,存在耐药现象,治疗效果不佳。

垂体泌乳素瘤的血管通透性与单纯高泌乳素血症患者及正常垂体不同,而多巴胺激动剂药物使肿瘤血管的生长发生重要变化,因此分析动态增强 MRI 定量参数有助于监测药物疗效。相关研究发现经多巴胺受体激动剂治疗后的泌乳素瘤血流参数(增强指数)降低,敏感型泌乳素瘤的血流参数降低可先于体积缩小发生,如果治疗后血流参数没有降低,提示药物疗效不佳^[29]。基于上述研究结论,可以认为动态增强 MRI 在预测药物疗效、监测疗效及评估耐药方面具有重要价值。

此外,多巴胺受体激动剂作用机制与 D₂ 受体有关,并且耐药性的产生也与 D₂ 受体数量减少有关,因此利用 PET 受体显像技术可以监测、预测药物治疗效果。受体显像将放射性核素与特定的配体连接,药剂更特异地结合相应的受体,显示人体内表达这种受体的细胞。选择¹⁸F-fallypride 和¹⁸F-FDG 作为示踪剂进行 PET 扫描,在评估泌乳素瘤的发生发展方面意义重大,D₂ 受体的变化情况可能反映药物的治疗效果。选择¹²³I-1BZM 作为示踪剂,可以预测多巴胺受体激动剂对无功能垂体腺瘤的药效反应,有学者认为¹²³I-Epidopride 预测药效更好。治疗前通过 PET 评估患者 D₂ 受体数量可以监测药效和预测疗效,从而及时调整并选择最佳治疗方案。PET 氨基酸代谢显像在监测治疗效果及指导临床用药方面也具有重要价值。脑肿瘤代谢过程中,氨基酸代谢增加,利用氨基酸代谢

的示踪剂如¹¹C-蛋氨酸(¹¹C-MET)可以显示肿瘤细胞的蛋白质合成情况,反映肿瘤细胞的增殖能力。通过¹¹C-MET 作为示踪剂的 PET 显像可以观测到经溴隐亭治疗后,泌乳素瘤的 T/N 值迅速明显下降,这主要是治疗后泌乳素水平下降导致的。经溴隐亭治疗后,有时肿瘤细胞受损肿胀,MRI 上可能表现为瘤体增大,无法准确判断药物疗效;而¹¹C-MET PET 可显示肿瘤内代谢减低,鉴别肿瘤复发与组织坏死、纤维化,更准确地评估药效^[30,31]。

总结与展望

关于 MRI 技术评估垂体泌乳素瘤药物疗效的研究目前国内外文献报道很少,需要我们进一步深入研究,这对垂体泌乳素瘤患者的治疗意义重大,希望未来先进的 MRI 技术可辅助指导临床选择药物、调整剂量、进行指标监测及规划停药时间,这对于患者的预后具有重要意义。

参考文献:

- [1] Klibanski A. Clinical practice prolactinomas[J]. N Engl J Med, 2010,362(13):1219-1226.
- [2] Wong A, Eloy JA, Couldwell WT, et al. Update on prolactinomas. Part 2: Treatment and management strategies[J]. J Clin Neurosci, 2015, 22(10):1568-1574.
- [3] Smith TR, Hulou MM, Huang KT, et al. Current indications for the surgical treatment of prolactinomas[J]. J Clin Neurosci, 2015, 22(11):1785-1791.
- [4] Molitch ME. Management of medically refractory prolactinoma[J]. J Neurooncol, 2014, 117(3):421-428.
- [5] Teixeira M, Souteiro P, Carvalho D. Prolactinoma management: predictors of remission and recurrence after dopamine agonists withdrawal[J]. Pituitary, 2017, 20(4):464-470.
- [6] Peverelli E, Mantovani G, Vitali E, et al. Filamin-A is essential for dopamine D₂ receptor expression and signaling in tumorous lactotrophs[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(3):967-977.
- [9] Dortch RD, Moore J, Li K, et al. Quantitative magnetization transfer imaging of human brain at 7T[J]. Neuroimage, 2013, 64(1):640-649.
- [10] Argyropoulou MI, Kiortsis DN. Magnetization transfer imaging of the pituitary gland[J]. Hormones, 2003, 2(2):98-102.
- [11] 卢光明. 动态对比增强 MRI 的应用与进展[J]. 中华放射学杂志, 2015, 63(6):406-409.
- [13] Guo Q, Young WF, Erickson D, et al. Usefulness of dynamic MRI enhancement measures for the diagnosis of ACTH-producing pituitary adenomas[J]. Clin Endocrinol, 2015, 82(2):267-273.
- [14] 刘凡, 王小宜, 刘运生, 等. 垂体腺瘤快速动态增强 MRI 表现与血管生成的相关性研究[J]. 临床放射学杂志, 2006, 25(2):103-106.
- [16] Rossi Espagnet MC, Bangiyev L, Haber M, et al. High-resolution DCE-MRI of the pituitary gland using radial k-space acquisition with compressed sensing reconstruction[J]. Am J Neuro-

- radiol, 2015, 36(8):1444-1449.
- [17] Boellis A, Espagnet MC, Romano A, et al. Dynamic intraoperative MRI in transsphenoidal resection of pituitary macroadenomas: A quantitative analysis[J]. J Magn Reson Imaging, 2014, 40(3):668-673.
- [18] Lee HB, Kim ST, Kim HJ, et al. Usefulness of the dynamic gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging with simultaneous acquisition of coronal and sagittal planes for detection of pituitary microadenomas[J]. Eur Radiol, 2012, 22(3):514-518.
- [19] Yoneoka Y, Isogawa M, Terumitsu M, et al. Insidious extension of pituitary prolactinoma: two can't-miss findings depicted on a 3.0T MR system[J]. J Neuroimaging, 2010, 20(3):267-271.
- [24] Feng Z, He D, Mao Z, et al. Utility of ^{11}C -Methionine and ^{18}F -FDG PET/CT in patients with functioning pituitary adenomas[J]. Clin Nucl Med, 2016, 41(3):e130-134.
- [25] Basu S, Ranade R. ^{68}Ga DOTATATE PET/CT of synchronous meningioma and prolactinoma[J]. Clin Nucl Med, 2016, 41(3):230-231.
- [26] Delgrange E, Duprez T, Maiter D. Influence of parasellar extension of macroprolactinomas defined by magnetic resonance imaging on their responsiveness to dopamine agonist therapy[J]. Clin Endocrinol, 2006, 64(5):456-462.
- [27] Guo Q, Erickson BJ, Chang AY, et al. Characteristics of dynamic magnetic resonance image enhancement in prolactinomas resistant to dopamine agonist therapy[J]. J Invest Med, 2015, 63(3):529-533.
- [28] Kurosaki M, Kambe A, Watanabe T, et al. Serial 3T magnetic resonance imaging during cabergoline treatment of macroprolactinomas[J]. Neurol Res, 2015, 37(4):341-346.
- [29] Manuchehri AM, Sathyapalan T, Lowry M, et al. Effect of dopamine agonists on prolactinomas and normal pituitary assessed by dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI)[J]. Pituitary, 2007, 10(3):261-266.
- [30] Li P, Gui S, Cao L, et al. Use of micro-positron emission tomography with ^{18}F -fallypride to measure the levels of dopamine receptor-D2 and ^{18}F -FDG as molecular imaging tracer in the pituitary glands and prolactinomas of Fischer-344 rats[J]. Onco Targets Ther, 2016, 9(1):2057-2068.
- [31] Ginet M, Cuny T, Schmitt E, et al. ^{18}F -FDOPA PET Imaging in Prolactinoma[J]. Clin Nucl Med, 2017, 42(8):383-384.

(收稿日期:2017-09-04 修回日期:2017-12-11)

《请您诊断》栏目征文启事

《请您诊断》是本刊 2007 年新开辟的栏目,该栏目以临床上少见或容易误诊的病例为素材,杂志在刊载答案的同时配发专家点评,以帮助影像医生更好地理解相关影像知识,提高诊断水平。栏目开办 8 年来受到广大读者欢迎。《请您诊断》栏目荣获第八届湖北精品医学期刊“特色栏目奖”。

本栏目欢迎广大读者踊跃投稿,并积极参与《请您诊断》有奖活动,稿件一经采用稿酬从优。

《请您诊断》来稿格式要求:①来稿分两部分刊出,第一部分为病例资料和图片;第二部分为全文,即病例完整资料(包括病例资料、影像学表现、图片及详细图片说明、讨论等);②来稿应提供详细的病例资料,包括病史、体检资料、影像学检查及实验室检查资料;③来稿应提供具有典型性、代表性的图片,包括横向图片(X 线、CT 或 MRI 等不同检查方法得到的影像资料,或某一检查方法的详细图片,如 CT 平扫和增强扫描图片)和纵向图片(同一患者在治疗前后的动态影像资料,最好附上病理图片),每帧图片均需详细的图片说明,包括扫描参数、序列、征象等,病变部位请用箭头标明。

具体格式要求请参见本刊(一个完整病例的第一部分请参见本刊正文首页,第二部分请参见 2 个月后的杂志最后一页,如第一部分问题在 1 期杂志正文首页,第二部分答案则在 3 期杂志正文末页)

栏目主持:石鹤 联系电话:027-69378385 15926283035