Dijagnostičke i terapijske mogućnosti liječenja prolaktinskih tumora

Šimić, Stjepan

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:823603

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Stjepan Šimić

Dijagnostičke i terapijske mogućnosti liječenja prolaktinskih tumora

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2018.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Stjepan Šimić

Dijagnostičke i terapijske mogućnosti liječenja prolaktinskih tumora

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma "Mladen Sekso" KBC-a „Sestre milosrdnice" pod vodstvom mentora prof.dr.sc. Milana Vrkljana i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./18.

Popis korištenih kratica:

CNS – središnji živčani sustav

GnRH – hormon koji otpušta gonadotropine (Gonadotropin-releasing hormone)

ACTH – adrenokortikotropni hormon

FSH – folikulostimulirajući hormon

kDA – kilodalton

CT – kompjutorizirana tomografija

MRI – magnetska rezonancija (magnetic resonance imaging)

SPECT - Single-photon emission computed tomography

PET – pozitronska emisijska tomografija (positron emission tomography)

EETS – endonazalna endoskopska transsfenoidalna operacija

Sadržaj

Sažetak i

Summary ii

1. Uvod 1

2. Dijagnostika 3

2.1. Mjerenje koncentracije prolaktina u krvi i procjena hipofizne funkcije 3

2.2. Neurooftalmološki pregled 5

2.3. Slikovne metode 5

3. Terapija 8

3.1. Medikamentno liječenje 8

3.2. Kirurško liječenje 11

3.3. Radioterapija 13

3.4. Usporedba medikamentnog i kirurškog liječenja 14

3.5. Liječenje posebnih slučajeva 15

4. Zaključak 18

Zahvale 20

Literatura 21

Životopis 27

Sažetak

Dijagnostičke i terapijske mogućnosti liječenja prolaktinskih tumora

Stjepan Šimić

Prolaktinomi su najčešći tumori hipofize koji luče hormone. Čine otprilike 40 % svih pituitarnih tumora te se procijenjuje da je prevalencija 500, a incidencija 27 na milijon ljudi u populaciji. Prolaktinomi se na osnovi veličine dijele na mikroprolaktinome, (<10 mm) makroprolaktinome (>10 mm) i divovske prolaktinome (>4 cm). Koncentracije prolaktina u serumu najčešće su proporcionalne veličini tumora (>250 μg/l za makroprolaktinome).

Anamneza i status su ključni za dijagnozu prolaktinoma. Nakon toga slijedi mjerenje koncentracije prolaktina u serum. Nakon dokazane hiperprolaktinemije slijede ostali krvni testovi koji isključuju ostale diferencijalno dijagnostičke uzroke hiperprolaktinemije. Ti testovi podrazumjevaju testove hipofizne funkcije tj. mjerenje serumskih koncentracija kortizola ujutro, ACTH, FSH, kao i spolnih hormona, biokemijske testove koji isključuju bubrežnu i jetrenu insuficijenciju te test trudnoće za žene. Nakon toga se provode neurooftalmološki pregled i slikovne metode procjene hipofize i selarnog područja. Od slikovnih metoda danas se najviše koristi MRI, a rijeđe CT. PET i SPECT pomoćne metode.

Ciljevi liječenja prolaktinoma neovisno o modalitetu terapije su: normalizacija koncentracije prolaktina u serumu, radiološka kontrola tumora što podrazumjeva spriječavanje njegovog rasta, njegovu regresiju te njegovo kompletno uklanjanje; otklanjanje preoperativnih simptoma i prevencija komplikacija liječenja poput hipopituitarizma ili neuroloških simptoma. Prema preporukama Endokrinološkog društva iz 2011. medikamentna terapija D_2 agonistom karbegolinom je teraptija izbora kod liječenja većine pacijenata sa prolaktinomom dok se drugi modaliteti liječenja poput kirurške resekcije i radioterapije koriste u posebnim slučajevima, u slučaju neuspjeha medikamentne terapije te ukoliko je ona kontraindicirana.

Ključne riječi: prolaktinom, hiperprolaktinemija, D_2 agonisti, kirurška resekcija

Summary

Diagnostic and therapeutic possibilities of treatment of prolactinomas

Stjepan Šimić

Prolactinomas are most common pituitary tumours that secrets hormones. It makes for about 40% of all pituitary tumors and it is estimated that prevalence is 500 and incidence is 27 on million people in population. Based on their size, prolactinomas are divided as microprolactinomas,(<10mm) macroprolactinomas(>10mm) and giant prolactinomas(>4cm). Prolactin serum concentration is usually proportional to the size of the tumour (>250 μg/l for macroprolaktinomas).

History and clinical examination are essential for the diagnosis of prolactinoma. This is followed by measuring serum prolactin concentration. Following proven hyperprolactinemia we have to perform other blood tests to rule out other causes that are differential diagnosis of hyperprolactinemia. These tests imply pituitary function tests ie. measurement of serum cortisol concentration in the morning, ACTH, FSH and sex hormones, biochemical tests which exclude the renal and hepatic insufficiency and pregnancy test for women. After that neuroophthalmological examination and image assessment methods pituitary and sellar areas are carried out. MRI is imaging technique that is mostly used today while CT usage is rare these days. PET and SPECT are complementary methods.

Objectives of therapy of prolactinomas regardless of modality are: normalization of serum prolactin concentrations, radiographic tumour control wich includes preventing tumour growth, tumour regression and its complete removal; elimination of preoperative symptoms and the prevention of complications such as hypopituitarism or neurological symptoms. According to Endocrine Societys recommendations from 2011. medical therapy with D2 agonist carbegoline is teratmnet of choice in the most patients with prolactinomas while other modalities of treatment such as surgical resection and radiation therapy are used in special cases, in case of failure of medical therapy and if medical therapy is contraindicated.

Keywords: .prolactinoma, hyperprolactinemia, D_2 agonists, surgical resection

1. Uvod

Prolaktinomi su najčešći pituitarni tumori koji luče hormone i čine otprilike 40 % svih pituitarnih tumora te se procijenjuje da je prevalencija 500, a incidencija 27 na milijon ljudi u populaciji iako neka istraživanja pokazuju prevalenciju od 10.5 %.(1)(2)(3) Učestalost prolaktinoma varira u odnosu na dob i spol, a najčešće se pojavljuje kod žena od 20 do 50 godina života. Ukupni omjer žena i muškaraca sa prolaktinomom iznosi 10:1 u korist žena dok se nakon petog desetljeća života učestalost među spolovima izjednačava.(4)(5) Potencijalno objašnjenje veće učestalosti prolaktinoma kod žena je činjenica da je klinička slika puno uočljivija nego kod muškaraca.(5) Ovo objašnjenje je potkrijepljeno sličnim prevalencijama prolaktinoma kod muškaraca i žena na obdukciji.(6) Prolaktinomi se na osnovu veličine dijele na mikroprolaktinome, (<10 mm) makroprolaktinome (>10 mm) i divovske prolaktinome (>4 cm) te su koncentracije prolaktina u serumu najčešće proporcionalne veličini tumora (>250 μg/l za makroprolaktinome).(7)(8) Makroprolaktinomi su rijeđi od mikroprolaktinoma i za razliku od njih su češći kod muškaraca nego kod žena te su pacijenti u prosjeku mlađi.(9)(10) Karcinomi koji luče prolaktin su iznimno rijetki, a definiraju se kao tumori koji luče prolaktin, a imaju jednu ili više metastaza unutar i/ili izvan CNS-a, a takvi tumori se histološki ne razlikuju od dobroćudnih prolaktinoma.(2)(11)

Kod pacijenata s hiperprolaktinemijom simptomi i znakovi su povezani sa hipogonadotropnim hipogonadizmom zbog inhibitornog učinka prolaktina na pulsatilno lučenje GnRH te galaktorejom zbog poticajnog djelovanja prolaktina na laktaciju.(7)(2) Iako je galaktoreja bitan znak, ona nije specifična za hiperprolaktinemiju budući da je neki ljudi sa normalnim koncentracijama prolaktina u krvi mogu imati.(12) Hipogonadizam uzrokovan hiperprolaktinemijom kod oba spola može uzrokovati seksualnu disfunkciju, neplodnost te smanjenje mineralne gustoće kosti (BMD). Kod žena je neplodnost karakterizirana kratkom lutealnom fazom menstrualnog ciklusa, anovulatornim

ciklusima, oligomenorejom i amenorejom.(13) Kod muškaraca se pojavljuju promjene u spermiogramu gdje se smanjuje ukupni broj spermija kao i udio živućih spermija te hiperprolaktinemija uzrokuje smanjenje libida neovisno o koncentracijama testosterona iako prolaktin sam smanjuje koncentraciju testosterona u serumu i tako neizravno smanjuje libido.(13)(14)(15) Kod pacijenata sa makroprolaktinomom tumorska masa može uzrokovati simptome poput poremećaja vidnog polja – najčešće bitemporalnih hemianopsija, glavobolja i hidrocefalusa. Navedeno djelovanje veličine tumora naziva se „efekt mase“. Panhipopituitarizam kod makroprolaktinoma kao i kod drugih hipofiznih tumora može nastati zbog pritiska tumorske mase na držak hipofize isto i kao zbog destruktivnog djelovanja na tkivo hipofize.(16)(2)(17) U tom slučaju može doći do takozvane „diskonektne“ hiperprolaktinemije gdje tumorska masa onemogućuje inhibitorno djelovanje dopamina na laktotropne stanice adenohipofize.(18) Koncentracija prolaktina može biti povišena kod nekih stanja kad prolaktinom nije prisutan poput: spavanja, nakon obroka bogatog proteinima, fizičkog i emocionalnog stresa, napornog vježbanja, intenzivnog dojenja i konzumiranja nekih lijekova.(9) (10)

2. Dijagnostika

Za početak dijagnostike prolaktinoma bitno je uzeti anamnezu u kojoj posebnu pažnju treba obratiti na lijekove koje pacijent trenutno uzima te moguće fiziološke i patološke uzroke hiperprolaktinemije.(10)(19) Nakon anamneze slijedi kompletni status u kojem zbog diferencijalne dijagnoze treba obratiti pažnju na znakove hipotireoidizma, hipogonadizma, zatajenja bubrega te poremećaje vidnog polja.(9) Rutinske laboratorijske pretrage nakon dokazane hiperprolaktinemije podrazumjevaju testove hipofizne funkcije tj. mjerenje serumskih koncentracija kortizola ujutro, ACTH, FSH, kao i spolnih hormona, biokemijske testove koji isključuju bubrežnu i jetrenu insuficijenciju te test trudnoće za žene. Nakon toga se provode neurooftalmološki pregled i slikovne metode procjene hipofize i selarnog područja.(20)(10)(21)

2.1. Mjerenje koncentracije prolaktina u krvi i procjena hipofizne funkcije

Hiperprolaktinemija se definira kao koncentracija prolaktina u serumu iznad normalne, a vrijednosti ovise o laboratoriju u kojem se procjena radi. U većini laboratorija maksimalne normalne koncentracije kod žena su 20-25 μg/l, a kod muškaraca 15-20 μg/l dok su minimalne koncentracije oko 5 μg/l u oba spola. S obzirom da mjerenje koncentracije prolaktina nije rutinski probir, mjeri se kod kliničkih znakova i simptoma hiperprolaktinemije i obrade neplodnosti te je tek početak dijagnostičke obrade prolaktinoma.(9) Zbog razlika između laboratorija poželjno je da se koncentracija prolaktina uvijek mjeri u istom laboratoriju za koji je poželjno da prolazi redovite kontrole kvalitete.(19) Mjerenja je poželjno obaviti ujutro natašte nakon spavanja iako je za postavljanje dijagnoze hiperprolaktinemije potrebno više mjerenja povišenih koncentracija prolaktina u serumu u različita doba dana.(9)(19) Kod hiperprolaktinemije organizam može započeti sa

stvaranjem autoantitijela na prolaktin koja uzrokuju sporije izlučivanje prolaktina iz organizma te može biti faktor zabune kod njene dijagnoze budući da dolazi do asimptomatske hiperprolaktinemije.(22) Kod pacijenata sa prolaktinomom autoantitijela se pojavljuju u 2.7% slučajeva dok se najčešće pojavljuju kod idiopatske hiperprolaktinemije sa 16% te takvi pacijenti obično nemaju kliničke značajke hiperprolaktinemije unatoč povišenoj koncnetraciji prolaktina.(9) Iako je većina prolaktina u serumu prisutna u obliku monomera, kod nekih slučajeva tzv. veliki prolaktin (40-60 kDa) i makroprolaktin (>100 kDa) mogu biti prisutni u većem udijelu od uobičajenog te zbog svoje smanjene bioreaktivnosti i biodostupnosti mogu dovesti do dijagnostičkih zabuna te provođenja daljnih nepotrebnih dijagnostičkih postupaka.(23) Postoje slučajevi kod izrazito velike koncentracije prolaktina u serumu zbog osobitosti imunotesta rezultati nisu odraz stvarne koncentracije nego su višestruko umanjeni. Takav nalaz blago povišene koncentracije prolaktina u serumu često dovodi do zaključka da je hiperprolaktinemija uzrokovana nefunkcionalnim adenomom zbog pritiska na držak hipofize i posljedičnom dezinhibicijom lučenja prolaktina.(16)(17) Također nalaz može pokazivati normoprolaktinemiju što dovodi do daljnjih dijagnostičkih zabuna.(1) Takva zabuna u dijagnostici dovodi do drugačijeg pristupa u liječenju i lošijeg ishoda za pacijenta. Ovaj fenomen se naziva „hook efekt“ , a zabuna se lako eliminira ponovnim mjerenjem koncentracije prolaktina ali u razrijeđenom uzorku.(24)(25) „Hook efekt“ se najčešće pojavljuje kod divovskih prolaktinoma budući da je kako smo ranije naveli koncentracija prolaktina u serumu proporcionalna veličini prolaktinoma.(1) Kod pacijenata koji uzimaju lijekove koji mogu uzrokovati hiperprolaktinemiju ukoliko je to moguće treba prestati s primjenom lijeka te ponoviti test za mjesec dana i ukoliko je hiperprolaktinemija još uvijek prisutna treba nastaviti sa dijagnostičkim postupcima.(19)(26)

2.2. Neurooftalmološki pregled

Neurooftalmološki pregled prolaktinoma isti je kao i kod ostalih pituitarnih tumora i uključuje: testove vidne oštrine, procjenu vidnog polja koristeći Goldmanovu perimetriju, pregled optičkog diska oftalmoskopom i biomikroskopom te ispitivanje okulomotorike i pupilarnih refleksa.(20) U slučaju makroadenoma zbog učinka mase testovi vidne oštrine obično pokazuju reduciranu vidnu oštrinu što je ujedno i najčešći pozitivni nalaz oftalmološkog pregleda. Pozitivni testovi vidnog polja najčešće pokazuju bitemporalnu hemianopsiju. Pozitivni nalaz pregleda optičkog diska pokazuje njegovu atrofiju zbog pritiska tumorske mase direktno na vidni živac ili zbog povišenog intrakranijalnog tlaka uzrokovanog tumorom, a zbog pritiska na živce koji inerviraju okulomotorne mišiće može doći do oftalmoplegije i poremećaja pupilarnih refleksa. Od ostalih simptoma i znakova u neurooftalmološkom pregledu navode se još glavobolje, fotofobija i oslabljeni stereo vid. (27)(28)(29) Iako su visoki intrakranijalni tlak i opstruktivni hidrocefalus manifestacije makroprolaktinoma koje su rijetke, na njih se treba obratiti pažnju prilikom ovog pregleda.(30) Neurooftalmološka evaluacija služi kao pomoćna dijagnostika te služi kao pokazatelji progresije adenoma ili kao pokazatelj uspijeha liječenja.(20)

2.3. Slikovne metode

Hipofiza je okružena bitnim neurovaskularnim strukturama poput karotidnih arterija, optičkih živaca i kavernoznog sinusa u kojem se nalaze kranijalni živci. Uzevši to u obzir za dijagnozu patoloških procesa ove regije bitno je ne samo dostatno znanje anatomije ovog područja nego i znanje o dostupnim dijagnostičkim alatima pogotovo slikovnim metodama, načinu na koji se one koriste i situacijama u kojima se koriste te znanje o tome koje nam informacije one mogu pružiti.

Razumjevanje prednosti i mana pojedninh dijagnostičkih alata omogućuje pravilnu dijagnozu i liječenje.(31)

Običan radiografski snimak lubanje bilo antero-posteriorno, bilo latero-lateralno može dobro ocrtavati koštane granice sella-e turcica-e, ali ne ocrtava dobro meka tkiva i ne isključuje prisutnost pituitarnog adenoma. Svako povećanje sella-e turcica-e nije uvijek znak adenoma te radiografski pozitivan nalaz ne znači uvijek prisutnost adenoma. Zbog navedenih nedostataka te zbog upotrebe CT-a i MRI-a ova metoda je postala opsolentna.(31)(32)

CT daje detaljan prikaz koštane anatomije i može prikazati supraselarne produžetke pituitarnih adenoma. CT može diferencirati pituitarne adenome od kraniofaringeoma zbog prikaza kalcifikacija koje su indikativne za kraniofaringeom i prisutnosti krvi unutar tumora.(31) CT također može dobro ocrtati intranazalnu anatomiju te tako kirurgu pomoći u transsfenoidalnoj operaciji, a detaljni pregled preoperativno učinjenog CT-a smanjuje mogućnost jatrogene ozljede unutarnje karotidne arterije.(33)(31) Danas je CT budući da daje lošiju rezoluciju slike od MRI-a i izlaže pacijenta ionizirajućem zračenju potisnut u drugi plan, ali se koristi u situacijama u kojima je MRI kontraindiciran kao npr. kod pacijenata s metalnim implantatima i pacemakerima.(34)(31)

MRI danas služi kako bi se odredilo poduzimanje kliničkih ili kirurških mjera te je danas slikovna dijagnostička metoda izbora.(35)(36)(37) MRI je puno osjetljiviji u detekciji prodiranja adenoma u kavernozni sinus od CT-a, a njegova dobra prostorna rezolucija služi procjeni stupnja kompresije optičke hijazme. Detaljan pregled preoperativno učinjenog MRI-a je ključan u određivanju kirurškog pristupa.(31) Kada se kod MRI-a koristi gadoliniji kao kontrast za interpretaciju nalaza je bitno kada je kontrast apliciran. Ukoliko je kontrast apliciran 30-60 sekundi prije izvođenja pretrage zdravo hipofizno tkivo će se prikazivati hiperintenzivno zbog obilne hipofizne vaskularizacije. Ukoliko se pretraga izvodi 30-60 minuta nako apliciranja kontrasta, on će iz zdravog vaskulariziranog hipofiznog tkiva biti ispran dok će se u adenomu zadržati što će se prikazivati kao intenzivniji dio

nalaza.(31)(38) Pokazalo se da je snaga magnetskog polja povezana sa poboljšanjem rezolucije što dovodi do dijagnoze sve manjih i manjih adenoma.(39)

Intraoperativna MRI je nova tehnologija i izvodi se tako da u sklopu sale postoji MRI kojim kirurg može uspješno procjeniti uspješnost resekcije u toku operacije. Ovom tehnikom se eliminiraju ograničenja preoperativnog MRI-a gdje se nakon pretrage mogu dogoditi pomaci tkiva što otežava posao kirurgu.(31) Nekoliko istraživanja do sada je pokazalo da bez obzira na veličinu i endokrinu aktivnost prolaktinoma ili bilo kojeg drugog pituitarnog tumora operacije u kojima je korišten intraoperativni MRI uspjevaju ostvariti resekciju u širem opsegu i bolje endokrine ishode bez ugrožavanja sigurnosti pacijenta.(40)(41)(42)(43)

Danas se u dijagnozi kako prolaktinoma tako i ostalih adenoma hipofize koriste slikovne metaboličke metode: SPECT i PET. Navedene metode su komplementarne CT-u i MRI-u. SPECT se provodi pomoću rotirajućih kamera koji detektiraju gama zrake koje emitiraju radionuklidi, a PET detektira radijaciju koju proizvode pozitroni radionuklida i korisni su u razlikovanju adenoma od fibroznog tkiva, meningeoma, krvi, cisti i nekroza.(31)(44) PET sken sa radioaktivno označenim D2-agonistima može imati prognostičku vrijednost za učinak terapije prolaktinoma D2-agonistima.(44) Pokazano je da metaboličke slikovne metode poboljšavaju lokaliziranje funkcionalnih adenoma što poboljšava preoperativno planiranje.(45) Trenutni nedostatci ovih metoda su nedovoljno raširen pristup ustanovama koje ih obavljaju i još uvijek visoka cijena u odnosu na druge metode.(31)

Postoperativna evaluacija selarne regije uključuje najčešće MRI jednom godišnje tijekom idućih 5 godina, a u slučaju atipičnih ili agresivnijih adenoma slikovna metoda odabira koja je najčešće MRI indicirana je svako 6 do 9 mjeseci iako se praksa može razlikovati od bolnice do bolnice.(31)(46)

3. Terapija

Liječenje prolaktinoma je vrlo specifično budući da rezultat liječenja može biti radiološka i/ili hormonalna remisija kao posljedica dalje navedenih oblika liječenja. Ciljevi liječenja neovisno o načinu su: normalizacija koncentracije prolaktina u serumu, radiološka kontrola tumora što podrazumjeva spriječavanje njegovog rasta, njegovu regresiju te njegovo kompletno uklanjanje; otklanjanje preoperativnih simptoma i prevencija komplikacija liječenja poput hipopituitarizma ili neuroloških simptoma.(47) Indikacije za terapiju prolaktinoma obuhvaćaju liječenje efekta tumorske mase i liječenje hiperprolaktinemije čije smo karakteristike naveli u uvodu. Istraživanja koja su se bavila proučavanjem prirodnog tijeka neliječenih prolaktinoma pokazala su da njihov značajniji rast nije uobičajen.(1) Asimptomatske mikroprolaktinome nije potrebno liječiti, simptomatske mikroprolaktinome i ostale prolaktinome koji ne uzrokuju efekt mase nije potrebno smanjivati, štoviše taj pristup je pogrešan.(46)(48) Ipak kod takvih slučajeva je potrebno pratiti dinamiku rasta. Iako je rijetko da se tumorska masa poveća bez sukladno povećane koncentracije prolaktina u serumu taj fenomen je opisan u kliničkoj praksi.(1)(48) U ovom dijelu ću napraviti pregled trenutnih metoda medikamentne, kirurške i radioterapije te usporediti njihove indikacije, kontraindikacije, prednosti i nedostatke.

3.1. Medikamentno liječenje

Lijekovi koji se koriste u medikamentnom liječenju prolaktinoma većinom su agonisti dopaminskih receptora čiji su predstavnici koji se najviše koriste bromokriptin, karbegolin, pergolid i kvinagolid dok se lijekovi poput serotoninskih antagonista i ostalih lijekova rijeđe koriste.(1) Mehanizam djelovanja ovih lijekova se zasniva na činjenici da dopamin utječe inhibitorno na lučenje prolaktina

iz laktotropnih stanica, a ta je inhibicija posredovana D_2 receptorima.(49)(50) Agonisti dopaminskih receptora također uzrokuju smanjenje veličine laktotropnih stanica, djelomičnu nekrozu i perivaskularnu fibrozu, a dokazan je i učinak smanjenja sekrecijske aktivnosti.(51)(52)

Bromokriptin se koristi u obliku bromokriptin-mesilata, ima relativno kratko poluvrijeme eliminacije te se uzima 1 do 3 puta dnevno, a doza mu ovisi o svojstvima tumora iako je za većinu pacijenata 7.5 miligrama dnevno dovoljno. Kod mikroprolaktinoma bromokriptin uspješno normalizira koncentraciju prolaktina u serumu, gonadalnu funkciju, i smanjuje tumorsku masu kod 80-90% pacijenata.(1) Posljedično normalizaciji koncentracija prolaktina u serumu normalizira se gustoća kosti i kvaliteta sperme kod muškaraca.(53)(54)(55) Kod makroprolaktinoma u 70% pacijenata se smanji tumor i normalizira koncentracija prolaktina u serumu dok se ispadi vidnog polja poboljšaju u više od 50 % pacijenata.(49) Iako je većina prolaktinoma osjetljiva na terapiju bromokriptinom on ih ne liječi u pravom smislu te riječi budući da se nakon prestanka terapije hiperprolaktinemija uglavnom vraća, a kasnije može doći i do ponovnog rasta tumora.(1) Bromokriptin je kao lijek prve generacije agonista dopaminskih receptora potisnut novijim lijekovima koji imaju duži učinak i manje nuspojava, ali se danas još uvijek njegova upotreba raširena uglavnom kod mladih žena koje žele zatrudniti budući da nije pokazao nikakve štetne učinke na razvoj novorođenčeta ukoliko se uzimao ograničeno vrijeme u početku trudnoće.(56)

Karbegolin je selektivni D_2 agonist i trenutno je najučikovitiji lijek za liječenje prolaktinoma te su istraživanja potvrdila njegovu superiornost nad ostalim lijekovima.(1)(57) U usporedbi sa bromokriptinom karbegolin u većoj mjeri inhibira de novo sintezu prolaktina te u većoj mjeri smanjuje njegovu koncnetraciju u serumu.(58)(59) Kod terapije karbegolinom u usporedbi sa bromokriptinom veći udio žena postigne normalne koncentracije prolaktina u serumu, dokumentirano je više trudnoća, manje nuspojava koje su bile manjeg intenziteta i kraćeg trajanja.(60)(61) Zbog navedenih činjenica Endokrinološko Društvo je u svojim smjernicama iz

2011.-e preporučilo karbegolin kao lijek izbora.(46) Početna doza karbegolina je 0.5 miligrama tjedno za pacijente sa idiopatskom hiperprolaktinemijom ili mikroprolaktinomom, a 1 miligram tjedno za pacijente sa makroprolaktinomom u čijem je liječenju pokazao svojstvo izrazitog smanjenja tumora.(62)(61) Za razliku od bromokriptina žene koje namjeravaju začeti trebaju prestati uzimati karbegolin mjesec dana prije planiranog začeća, ali nakon što se uspostavio normalni ovulatorni ciklus.(63)

Pergolid je dugodjelujući D_1 i D_2 agonist koji je 100 puta potentniji od bromokriptina i učikovito suprimira lučenje prolaktina i do 24 sata nakon uzimanja lijeka što nam omogućuje doziranje jednom dnevno.(1) U Sjedinjenim Američkim Državama je odobren samo za liječenje Parkinsonove bolesti i to u dozama većima više od 10 puta od onih koje su učikovite u suprimiranju sekrecije prolaktina iz prolaktinskih tumora.(64)

Kvinagolid je selektivni D_2 agonist. Kao i karbegolin, kvinagolid je pokazao učikovitost kod prolaktinoma rezistentnih na bromokriptin, a zbog dugog poluvremena elimiacije i 24-satnog djelovanja uzima se jednom dnevno i doza se vrlo lako titrira što omogućuje bolju suradljivost pacijenata. Kvinagolid je također učikovitiji od bromokriptina u normalizaciji koncentracija prolaktina u serumu i ima manje nuspojava koje su manjeg intenziteta.(65) Iako se kvinagolidom postiže normalizacija koncentracija prolaktina u serumu i smanjenje mase prolaktinoma u manjoj mjeri nego karbegolinom koristan je u liječenju fertilnih pacijentica koje imaju želju začeti jer se terapija može provoditi do potvrde trudnoće bez nepovoljnog ishoda za fetus.(65)(66)(67) Kvinagolid trenutno nije dostupan u Sjedinjenim Američkim Državama dok u europi je.(68)

Trenutno u medikamentnom liječenju prolaktinoma najbolji su se pokazali bromokriptin i karbegolin, a kako je ranije navedeno karbegolin je učikovitiji, ima manje nuspojava, a s njegovom primjenom se povećava vjerojatnost trajne remisije simptoma i uspješnog povlačenja lijeka iz terapije.(1) Kliničari uvijek imaju dvojbu kad je indiciran prekid medikamentne terapije. Dekkers i

suradnici su u svojoj metaanalizi došli do rezultata da su 21% pacijenata sa mikroprolaktinomom i 16% onih sa makroprolaktinomom postigli dugotrajnu normoprolaktinemiju dok su ostali imali povratak simptoma. Valja napomenuti da su se rezultati među istraživanjima jako razlikovali.(69) Pretpostavlja se da su pozitivni prediktivni čimbenici za održavanje remisije simptoma kod prolaktinoma nakon prekida medikamentne terapije su normoprolaktinemija, odsutstvo tumora na MRI-u ili barem njegova polovična involucija te odsutstvo znakova lokalne invazije barem 2 godine.(70)

Ne postoji jednoznačno određena definicija rezistencije na terapiju dopaminskim agonistima, ali se najčešće smatra nemogućnost da se terapijom dopaminskim agonistima postigne normoprolaktinemija, a ukoliko se gleda prema veličini tumora onda se kao granica uzima redukcija 50 % veličine tumora. Postoji nekoliko teorija o mehanizmu koji je u podlozi dopaminske rezistencije prolaktinoma, a za sada postoje snažni dokazi da je u podlozi smanjena gustoća D_2 receptora dok je afinitet agonista za receptor vrlo vjerojatno očuvana.(1) Postoji nekoliko načina nastavka liječenja u slučaju rezistencije na dopaminske agoniste. Prvi je promjena dopaminskog agonista gdje se najčešće susrećemo sa rezistencijom na bromokriptin koja se u oko 50% slučajeva može riješiti primjenom kvinagolida dok se terapijski učinak kod rezistencije na oba navedena može postići karbegolinom.(71) Ostali pristupi su povećanje doze trenutnog lijeka, kirurška resekcija i radioterapija.(1)

3.2. Kirurško liječenje

Povijesno gledano do sredine 1980-ih kirurška resekcija bila je metoda izbora u liječenju prolaktinoma, a nakon što se bromokriptin pokazao učikovitim u kontroli prolaktinomskih tumora kirurška resekcija je postala rezervirana za posebne slučajeve.(1) Indikacije za kirurško liječenje

prolaktinoma su nestabilna pituitarna apopleksija koju prate smetnje vida, glavobolje i poremećaj svijesti te je u određenim stanjima poput progresivnih vidnih smetnji potrebna hitna kirurška intervencija. Ostale indikacije su neuspjeh medikamentne terapije, želja za začećem i simptomatsko nestabilno povećanje tumora koji je rezistentan na ponovnu primjenu medikamentne terapije.(1)(72) Ukoliko je operacija potrebna transsfenoidalni pristup predstavlja standard u kirurškom liječenju mikroprolaktinoma i većine makroprolaktinoma.(73) Kraniotomija može biti indicirana ukoliko tumor nije dostupan transsfenoidalnim pristupom, a ona se najčešće izvodi kod velikih tumora sa supraselarnim, paraselarnim i neobičnim intrakranijalnim produžetcima.(74) Divovski i invazivni prolaktinomi ne mogu se izliječiti operacijom, ali operacija može biti indicirana zbog smanjenja tumora te posljedičnog poboljšanja simptoma zbog smanjenog „efekta mase“, a posljedično smanjenju veličine smanjuje se i koncentracija prolaktina u serumu.(21)

Endoskopska endonazalna transsfenoidalna operacija (EETS) sve se više koristi za pituitarne lezije i indicirana je kod selarnih, supraselarnih, intraventrikularnih, retroinfundibularnih i invazivnih tumora. EETS je superiorna ostalim oblicima resekcije kako kod prolaktinoma tako i kod ostalih pituitarnih adenoma sa invazijom u kavernozni sinus i supraselarnim produžetkom.(75) Također se pokazalo da EETS kod pituitarnih adenoma ima veću stopu remisije, manju stopu komplikacija te postiže veći stupanj resekcija od ostalih oblika operacija.(76)(77)

Uspjeh kirurške resekcije se prati preko parametara izlječenja i remisije simptoma, normalizacije serumskih koncentracija prolaktina i smanjenja tumora. U većini slučajeva stopa izliječenja nakon kirurške resekcije kod mikroprolaktinoma je oko 75%, a kod makroprolaktinoma 30%. Ovako niska stopa izliječenja makroprolaktinoma ne čudi budući da je primarni terapijski cilj kirurške resekcije makroprolaktinoma često samo smanjenje „efekta mase“.(1) Kod makroprolaktinoma uspjeh kirurške resekcije negativno kolerira s veličinom tumora, paraselarnom invazijom i koncentracijom prolaktina u serumu.(78) Prilikom utvrđivanja rekurentnosti bolesti postoje mnogi kriteriji koji se

vrlo lako izvrću te postoji veći broj čimbenika zabune. Ipak, uzevši u obzir normoprolaktinemiju kroz određeno razdoblje praćenja kao glavni kriteriji izliječenja bolesti stopa povratka simptoma je uglavnom manja od 20% . Stopa izliječenja za divovske prolaktinome sa prodiranjem u kavernozni sinus u suštini 0%.(79)(80)

Općenito najčešća komplikacija kod kirurške resekcije prolaktinoma je rinolikvoreja čija incidencija ovisno o istraživanju varira.(47) Komplikacije transsfenoidalne resekcije mikroadenoma su uglavnom rijeteke. Stopa mortaliteta iznosi oko 0.6%, a stopa težih morbiditeta poput gubitka vida, vaskularnih ozljeda, meningitisa i paralize okulomotornih mišića iznosi oko 3.4%. Kod makroadenoma je stopa mortaliteta oko 0.9%, a stopa težih morbiditeta poput onih ranije navedenih je oko 6.5% dok je stopa rinolikvoreje oko 3.3%(81)(82) Hipopituitarizam je čest u makroadenoma te se nakon operacije poboljšava ili pogoršava ovisno o očuvanosti okolnog hipofiznog tkiva.(83) Operacije koje uključuju kraniotomiju su u pravilu opasnije te iako se kod većine pacijenata kod kojih je masa tumora pritiskala optičku kijazmu nakon takve operacije poboljša vidna oštrina kod manjeg broja pacijenata vid se može pogoršati zbog hernijacije živca u praznu sella-u, direktne ozljede, hematoma ili vazospazma ili drugim mehanizmom.(84)(85)

3.3. Radioterapija

Radioterapija u liječenju prolaktinoma ima pomoćnu ulogu te se najčešće koristi nakon neuspješne medikamentne terapije i neuspješnog pokušaja kirurške resekcije dok se rijeđe koristi postoperativno kao profilaktička mjera spriječavanja rasta ostatnog tumora.(1)(86) Cilj radioterapije je taj da se neovisno o načinu dovede maksimalna doza ionizirajućeg zračenja u tkivo tumora, a da se pritom poštedi zdravo okolno tkivo.(86) Radioterapija se može izvesti na dva načina. Prvi način je stereotaktička radioterapija gdje veliku dozu zračenja isporučimo odjednom i koristi se kod tumora u

okolici radiorezistentnih tkiva. Drugi način je konvencionalna frakcionirana radioiterapija gdje se kroz 5 dana tjedno isporučuju male doze radijacije kroz 5-6 tjedana, ovaj način se koristi kod tumora u okolici radiosenzitivnih tkiva.(84)(87)(88) Danas postoje mnogi načini isporučivanja radijacije poput „gamma knife-a“ , linearnog akceleratora, „cyberknife-a“, protonske radijacije itd. Unatoč novim tehnologijama isporučivanja radijacije napredak u ishodu radioterapije je postignut zbog kombinacije boljih tehnika imobilizacije i poboljšanja visokorezolutnih trodimenzionalnih slikovnih metoda koje precizno lociraju tumor.(86)(1)(89) Ishodi radioterapije su vrlo povoljni budući da se normalizacija koncentracije prolaktina u krvi postigne u 25-50% pacijenata, a uz medikamentnu terapiju kod 80-100%.(90)(91) Najčešća dugoročna komplikacija konvencionalne frakcionirane radioterapije je radijacijom induciran hipopituitarizam koji se u razdoblju od 10-20 godina od operacije pojavljuje u oko 50% pacijenata. Ostale komplikacije su cerebrovaskularni događaji, oštećenja očnog živca, razne neurološke disfunkcije i ostalo, a povećan je rizik razvoja intrakranijalnih malignih tumora induciranih radijacijom. Komplikacije stereotaktičke radioterapije obuhvaćaju hipopituitarizam, razne neuropatije kranijalnih živaca i oštećenja vidnog živca.(1) Danas se radioterapija rijetko koristi budući da medikamentno liječenje i kirurška resekcija većinom daju zadovoljavajuće ishode liječenja, a radioterapija se koristi većinom samo kada smo iscrpili sve kirurške mogućnosti.(86) Ukoliko je radioterapija ipak potrebna konvencionalna frakcionirana radioterapija bit će metoda izbora kod ostatnog tumora velike mase, a stereotaktička radiooperacija će bolje liječiti male ostatne tumore pogotovo ako se ako se nalaze u kavernoznom sinusu.(1)

3.4. Usporedba medikamentnog i kirurškog liječenja

Iako je medikamentnozna terapija terapija prvog izbora kod liječenja prolaktinoma, kako smo ranije naveli njena je mana velika stopa povratka simptoma nakon prestanka terapije. S druge strane

kirurška resekcija ima prednost otprilike dvostruko većeg postotka trajnog povlačenja simptoma nego kod medikamentne terapije.(92) Trenutno postoje kontroverze oko toga kada se pacijent proglašava rezistentnim na terapiju dopaminskim agonistima budući da se kod nekih pacijenata bilježi regresija tumora tek nekoliko mjeseci nakon početka medikamentozne terapije, a s druge strane što je pacijent duže na takvoj terapiji tkivo tumora fibrozira u većoj mjeri što otežava njegovu kiruršku resekciju.(93)(94) Budući da mnogi specijalizirani centri javljaju izrazito veliku efikasnost, nizak morbiditet i mortalitet, financijsku isplativost te već ranije navedenu veću stopu dugoročne remisije kirurška resekcija se nameće kao terapijska metoda izbora u tim centrima čak i za mikroprolaktinome.(95)(96) Iz navedenog možemo zaključiti da bi kirurška resekcija mogla biti alternativa skupljem i dugotrajnijem medikamentoznom liječenju kod mlađih pacijenata.(93) Unatoč tome, liječenje prolaktinoma uvijek treba individualizirati te se pacijent prije odluke o modalitetu liječenja treba posavijetovati sa endokrinologom i neurokirurgom budući da stopa trajnog izliječenja i komplikacija kirurške resekcije varira ovisno o vještini i iskustvu kirurga.(47)(93)

3.5. Liječenje posebnih slučajeva

Kod liječenja prolaktinoma kod trudnica susrećemo se sa tri problema: utjecaj trudnoće na rast tumora, učinak dopaminskih agonista na rani fetalni razvoj i to prije dijagnoze trudnoće te sigurnost i učikovitost lijekova ukoliko se budu trebali ponovno uvesti u terapiju zbog simptomatskog rasta tumora u kasnijem tijeku trudnoće.(1) Tijekom trudnoće estrogen stimulira sintezu i sekreciju prolaktina te potiče hiperplaziju laktotropnih stanica tumora.(97) Rast tumora tijekom trudnoće koji uzrokuje pojavljivanje značajnijih znakova i simptoma je zamjećen u 2.4% mikroadenoma, 21% makroadenoma bez prethodne kirurške resekcije ili radioterapije te 4.7% makroadenoma koji su prethodno podvrgnuti resekciji ili radioterapiji.(98) Kod žena na medikamentnoj terapiji koje

namjeravaju ostati trudne kako smo ranije naveli lijek izbora je bromokriptin koji ima prednost nad karbegolinom. Iako nije dokazan nikakav štetni učinak karbegolina, sigurnost bromokriptina je dokazana u većoj mjeri.(98) Kod liječenja prolaktinoma u trudnoći ne treba provjeravati koncentraciju prolaktina u serumu budući da je ona povišena u svakoj trudnoći i nema nikakve dijagnostičke koristi te može biti lažan znak povećanja tumora.(46) Kod nekih pacijenata treba vršiti neurooftalmološke pretrage pogotovo onih s makroprolaktinomima.(99)(100) Najčešći pristup u terapiji mikroprolaktinoma je taj da se prestane sa medikamentnom terapijom u trenutku dijagnoze trudnoće.(98) Transsfenoidalna kirurška resekcija je još jedan pristup, koristan je jer smanjuje rizik od povećanja tumora iako su opisani slučajevi širenja tumora nakon zahvata kod trudnica.(98)(101) U slučaju potrebe ponovnog uvođenja dopaminskih agonista u terapiju postiže se značajno smanjenje tumora dok bilo kakva operacija rezultira povećanjem stope pobačaja i većom učestalosti kongenitalnih malformacija što uvelike utječe na odabir modaliteta liječenja.(102)(103)

Zbog navedenog ponovno uvođenje dopaminskih agonista u terapiju ima prednost nad kirurškom resekcijom, ali takvi pacijenti trebaju se pažljivo pratiti i u slučaju rezistencije na terapiju dopaminskim agonistima i/ili pogoršanja testova vidnog polja indiciran je porođaj ukoliko je trudnoća u dovoljno uznapredovaloj fazi ili kirurška resekcija ukoliko porođaj nije moguć.(98) Hipogonadalne žene sa mikroprolaktinomom mogu se liječiti oralnim kontraceptivima ako im koncentracija prolaktina nije značajno povećana i ako nema dokaza o povećanju tumora.(104)(46) Kod djece i adolescenata mikroprolaktinomi su češći kod djevojčica, a najčešći simptomi su povezani sa hiperprolaktinemijom posebno hipogonadotropni hipogonadizam. Makroprolaktinomi su češći kod dječaka i najčešće rezultiraju neurooftalmološkim znakovima.(105) Inicijalno terapija izbora su dopaminski agonisti budući da su se pokazali učikoviti i podnošljivi, a cilj liječenja je osigurati normalan pubertetski razvoj kao i adekvatnu gonadalnu funkciju te smanjiti veličinu tumora.(1)(105) Indikacije za kiruršku resekciju kod djece su iste kao kod odraslih koje su ranije

navedene. Ukoliko je operacija nužna transsfenoidalni pristup predstavlja standard kod svih osim kod male djece kod kojih sfenoidni sinus nije još pneumatiziran.(106) Radioterapija je indicirana u slučaju neuspjele medikamentne terapiji i/ili kirurške resekcije, a u praksi se rijetko izvodi.(105)

Kod muškaraca postoji nesrazmjer između broja makroprolaktinoma i mikroprolaktinoma. Iako je među muškim pacijentima sa prolaktinomom impotentnost najčešći simptom, na kliničku evaluaciju i liječenje ih najčešće potaknu simptomi uzrokovani „efektom mase“ koji su navedeni u uvodu.(1) Iako medikamentozna terapija postiže normoprolaktinemiju kod muškaraca u manjem broju nego kod žena ukoliko uzmemo u obzir da muškarci većinom boluju od makroprolaktinoma kod kojih kako je ranije navedeno medikamentozna terapija ima manji uspijeh nego kod mikroprolaktinoma da se zaključiti da je razlika između spolova zanemariva. Također ukoliko se u obzir uzmu samo mikroprolaktinomi, medikamentna terapija ima podjednak uspijeh u oba spola.(107) Kod muškaraca kod kojih unatoč postignutoj normoprolaktinemiji perzistiraju znakovi hipogonadizma treba razmotriti terapiju egzogenim testosteronom.(1)

Kod divovskih prolaktinoma zbog ranije navedenih osobina trebamo imati poseban pristup liječenju budući da ciljeve poput postizanja normoprolaktinemije, eugonadizma i smanjenja tumora često nije moguće postići.(1) Terapija dopaminskim agonistima je terapija izbora te se tako u 60-70% postiže normoprolaktinemija. Budući da ovi tumori često nisu kirurški resektabilni i kirurška resekcija ima veliku stopu morbiditeta i mortaliteta ona je metoda izbora jedino za akutne komplikacije poput pituitarne apopleksije, rinolikvoreje ili kod pacijenata kod kojih je tumor rezistentan na terapiju dopaminskim agonistima i unatoč njihovoj primjeni se širi.(108)

Modaliteti izbora za liječenje malignih prolaktinoma prema smjernicama endokrinološkog društva je radioterapija i terapija temozolomidom iako je često potrebna i kirurška resekcija zbog olakšanja simptoma.(46) Liječenje ovih prolaktinoma je teško i preživljenje je oko jedne godine.(109)

4. Zaključak

Današnje dijagnostičke metode nam omogućuju detekciju izrazito malih prolaktinoma. Ipak, njegova incidencija i prevalencija se nisu značajnije promijenile u zadnjih 20-30 godina kao ni dobno-spolna distribucija kako kod mikroprolaktinoma tako i kod makroprolaktinoma. Iz navedenog se da zaključiti kako je klinička evaluacija simptoma tj. status i anamneza najbitniji dio dijagnostike prolaktinoma. Ovu tvrdnju može potkrijepiti i činjenica da su makroprolaktinomi puno češći kod muškaraca, a pretpostavlja se iako još nije dokazano da je kasno liječenje posljedično kasnoj dijagnozi uzrok njegovog neometanog rasta. Ako uzmemo u obzir da je klinička slika kod muškaraca puno blaža nego kod žena da se zaključiti da je klinička evaluacija kamen temeljac dijagnostike prolaktinoma. Unatoč navedenom, današnje dijagnostičke metode su ključne u potvrdi dijagnoze, procijeni stanja tumora prije, za vrijeme i nakon liječenja kako medikamentnog tako i kirurškog te značajno poboljšavaju ishod.

Terapija prolaktinoma je poprilično dinamična u zadnjih 30-ak godina. Do sredine 80-ih godina kirurška resekcija je unatoč mnogim komplikacijama i niskoj uspješnosti u odnosu na današnje standarde bila metoda izbora liječenja simptomatskih prolaktinoma. Medikamentna terapija je uzela zamah kad se pokazalo da je bromokriptin puno učikovitiji u kontroli prolaktinoma te ima manje nuspojava. Danas je karbegolin glavni medikament u liječenju prolaktinoma. Iako je medikamentna terapija po smjernicama iz 2011. još uvijek metoda izbora u liječenju prolaktinoma kako sam ranije naveo mnogi centri javljaju izrazito veliku uspješnost kirurške resekcije kao i vrlo mali broj nuspojava te je dosta često, a pogotovo kod mlađih pacijenata preporučuju kao terapiju izbora. Uzevši u obzir da se kirurška resekcija preporučuje ovisno o iskustvu i vještini neurokirurga pretpostavljam da će se kirurška resekcija posljedično raširenosti edukacije neurokirurga primjenjivati sve češće. Također mislim da će napredak tehnika kirurške resekcije, pogotovo

endoskopskih doprinijeti tome da kirurška resekcija postane modalitet izbora liječenja prolaktinoma, pogotovo kod mlađih pacijenata.

Zahvale

Zahvaljujem se mentoru prof. dr. sc. Milanu Vrkljanu. Također se zahvaljujem svim učiteljima, nastavnicima i profesorima koji su mi pomogli u dosadašnjem školovanju kao i kolegama i prijateljima koji su mi svojim savjetima i znanjem olakšali tehničko opremanje ovoga rada. Posebno bih se zahvalio svojim roditeljima i obitelji koji su mi omogućili školovanje.

Literatura

1. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the Treatment of Prolactinomas. Endocr Rev. 2006 Aug;27(5):485–534. doi/10.1210/er.2005-9998
2. Glezer A, Bronstein MD. Prolactinomas. Vol. 44, Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 2015. p. 71–8.
3. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(12):4769–75.
4. Mindermann T, Wilson CB. Age-related and gender-related occurrence of pituitary adenomas. Clin Endocrinol (Oxf). 1994;41(3):359–64.
5. Colao a, Sarno a D, Cappabianca P, Briganti F, Pivonello R, Somma CD, et al. Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia. Eur J Endocrinol. 2003;148:325–31.
6. Burrow GN, Wortzman G, Rewcastle NB, Holgate RC, Kovacs K. Microadenomas of the pituitary and abnormal sellar tomograms in an unselected autopsy series. Obstet Gynecol Surv. 1981;36(6):316–7.
7. Klibanski A. Prolactinomas. N Engl J Med. 2010 Apr;362(13):1219–26. doi/abs/10.1056/NEJMcp0912025
8. Espinosa E, Sosa E, Mendoza V, Ramírez C, Melgar V, Mercado M. Giant prolactinomas: are they really different from ordinary macroprolactinomas? Endocrine. 2016 Jun 11;52(3):652–9.
9. Colao A. The prolactinoma. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2009 Oct [cited 2018 Mar 27];23(5):575–96.
10. Wong A, Eloy JA, Couldwell WT, Liu JK. Update on prolactinomas. Part 1: Clinical manifestations and diagnostic challenges. J Clin Neurosci. 2015 Oct;22(10):1562–7.
11. Kars M, Roelfsema F, Romijn JA, Pereira AM. Malignant prolactinoma: Case report and review of the literature. Eur J Endocrinol. 2006;155(4):523–34.
12. Marshall JC, Dalkin AC, Haisenleder DJ, Griffin ML, Kelch RP. GnRH pulses--the regulators of human reproduction. Trans Am Clin Climatol Assoc. 1993;104:31–46.
13. Kleinberg DL, Noel GL, Frantz AG. Galactorrhea: A study of 235 cases, including 48 with pituitary tumors. Obstet Gynecol Surv. 1977;32(7):472–6.
14. Corona G, Mannucci E, Fisher AD, Lotti F, Ricca V, Balercia G, et al. Effect of hyperprolactinemia in male patients consulting for sexual dysfunction. J Sex Med. 2007;4(5):1485–93.
15. Singh P, Singh M, Cugati G, Singh AK. Hyperprolactinemia: An often missed cause of male infertility. J Hum Reprod Sci. 2011 May;4(2):102–3.
16. Poon A, McNeill P, Harper A, O'Day J. Patterns of visual loss associated with pituitary macroadenomas. Aust N Z J Ophthalmol. 1995;23(2):107–15.
17. Law EM. Pituitary adenoma presenting with visual complications. Clin Exp Optom. 1998;81(6):267–71.
18. Rogers A, Karavitaki N, Wass JAH. Diagnosis and management of prolactinomas and non-functioning pituitary adenomas. BMJ. 2014 Sep 10;349(sep10 7):g5390–g5390. doi/10.1136/bmj.g5390
19. Di Sarno A, Rota F, Auriemma R, De Martino MC, Lombardi G, Colao A. An evaluation of patients with hyperprolactinemia: have dynamic tests had their day? Vol. 26, Journal of endocrinological investigation. 2003. p. 39–47.
20. Rogers A, Karavitaki N, Wass JAH. Diagnosis and management of prolactinomas and non-

functioning pituitary adenomas. BMJ. 2014 Sep 10;349(sep10 7):g5390–g5390. doi/10.1136/bmj.g5390
21. Liu JK, Couldwell WT. Contemporary management of prolactinomas. Vol. 16. 2004.
22. Hattori N, Inagaki C. Anti-Prolactin (PRL) Autoantibodies Cause Asymptomatic Hyperprolactinemia: Bioassay and Clearance Studies of PRL-Immunoglobulin G Complex [1]. J Clin Endocrinol Metab. 1997 Sep;82(9):3107–10.
23. Fahie-Wilson MN, John R, Ellis AR. Macroprolactin; high molecular mass forms of circulating prolactin. Ann Clin Biochem [Internet]. 2005 May 1 [cited 2018 Apr 6];42(3):175–92. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15949152
24. Al Sifri SN, Raef H. The hook effect in prolactin immunoassays. Saudi Med J. 2004;25(5):656–9.
25. Petakov MS, Damjanović SS, Nikolić-Durović MM, Dragojlović ZL, Obradović S, Gligorović MS, et al. Pituitary adenomas secreting large amounts of prolactin may give false low values in immunoradiometric assays. The hook effect. J Endocrinol Invest. 1998;21(3):184–8.
26. Biller BM. Diagnostic evaluation of hyperprolactinemia. J Reprod Med [Internet]. 1999;44:1095–9.
27. Herse P, Gradcertocther F. Pituitary macroadenoma: a case report and review. Clin Exp Optom. 2014;97:125–32. /doi/pdf/10.1111/cxo.12099
28. Freda PU, Wardlaw SL. Clinical review 110: Diagnosis and treatment of pituitary tumors. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84(11):3859–66.
29. Kanski JJ. Clinical ophthalmology. A Syst approach 2nd ed Boston, Massachusetts Butterworth-Heinemann. 2007;629.
30. Scarone P, Losa M, Mortini P, Giovanelli M. Obstructive Hydrocephalus and Intracranial Hypertension Caused by a Giant Macroprolactinoma. Prompt Response to Medical Treatment. J Neurooncol. 2006 Jan 15;76(1):51–4.
31. Zaidi HA, Cote DJ, Laws ER. Current imaging techniques for the diagnosis of pituitary adenoma. Expert Rev Endocrinol Metab. 2016 Mar 3;11(2):163–70. /doi/full/10.1586/17446651.2016.1151784
32. Turski PA, Newton TH, Horten BH. Sellar contour: Anatomic-polytomographic correlation. Am J Neuroradiol. 1981;2(4):331–4.
33. Zada G, Agarwalla PK, Mukundan S, Dunn I, Golby AJ, Laws ER. The neurosurgical anatomy of the sphenoid sinus and sellar floor in endoscopic transsphenoidal surgery. J Neurosurg. 2011;114(5):1319–30.
34. Cottier J-P, Destrieux C, Brunereau L, Bertrand P, Moreau L, Jan M, et al. Cavernous Sinus Invasion by Pituitary Adenoma: MR Imaging. Radiology . 2000 May;215(2):463–9.
35. Cho CH, Barkhoudarian G, Hsu L, Bi WL, Zamani AA, Laws ER. Magnetic resonance imaging validation of pituitary gland compression and distortion by typical sellar pathology. J Neurosurg. 2013;119(6):1461–6.
36. Jiménez P, Brell M, Sarriá-Echegaray P, Roldán P, Tomás-Barberán M, Ibáñez J. "Intrasellar Balloon Technique" in intraoperative MRI guided transsphenoidal endoscopic surgery for sellar region tumors. Usefulness on image interpretation and extent of resection evaluation. Technical note. Acta Neurochir (Wien). 2016;158(3):445–9.
37. Dalvi M, Walker BR, Strachan MWJ, Zammitt NN, Gibb FW. The prevalence of structural pituitary abnormalities by MRI scanning in men presenting with isolated hypogonadotrophic hypogonadism. Clin Endocrinol (Oxf). 2016;84(6):858–61.
38. FitzPatrick M, Tartaglino LM, Hollander MD, Zimmerman RA, Flanders AE. Imaging of sellar and parasellar pathology. Vol. 37, Radiologic Clinics of North America. 1999. p. 101–21.

39. Kim LJ, Lekovic GP, White WL, Karis J. Preliminary experience with 3-Tesla MRI and Cushing's disease. Skull Base. 2007;17(4):273–7.
40. Theodosopoulos P V., Leach J, Kerr RG, Zimmer LA, Denny AM, Guthikonda B, et al. Maximizing the extent of tumor resection during transsphenoidal surgery for pituitary macroadenomas: can endoscopy replace intraoperative magnetic resonance imaging? J Neurosurg. 2010;112(4):736–43.
41. Schwartz TH. Intraoperative magnetic resonance imaging and pituitary surgery. J Neurosurg . 2014;120(120):342–5. /doi/pdf/10.3171/2013.7.JNS13956
42. Tabakow P, Czyz M, Jarmundowicz W, Lechowicz-Glogowska E. Surgical treatment of pituitary adenomas using low-field intraoperative magnetic resonance imaging. Adv Clin Exp Med. 2012;21:495–503.
43. Pergolizzi RS, Nabavi A, Schwartz RB, Hsu L, Wong TZ, Martin C, et al. Intra-operative MR guidance during trans-sphenoidal pituitary resection: Preliminary results. J Magn Reson Imaging. 2001;13(1):136–41.
44. Bergström M, Muhr C, Lundberg PO, Långström B. PET as a tool in the clinical evaluation of pituitary adenomas. J Nucl Med. 1991;32(4):610–5.
45. Ikeda H, Abe T, Watanabe K. Usefulness of composite methionine–positron emission tomography/3.0-tesla magnetic resonance imaging to detect the localization and extent of early-stage Cushing adenoma. J Neurosurg. 2010 Apr;112(4):750–5.
46. 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 Feb 1;96(2):273–88. /doi/10.1210/jc.2010-1692
47. Rutkowski MJ, Aghi MK. Medical versus surgical treatment of prolactinomas: an analysis of treatment outcomes. Expert Rev Endocrinol Metab. 2018 Jan 2;13(1):25–33. doi/full/10.1080/17446651.2018.1411798
48. Hofle G, Gasser R, Mohsenipour I, Finkenstedt G. Surgery combined with dopamine agonists versus dopamine agonists alone in long-term treatment of macroprolactinoma: A retrospective study. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 1998;106(3):211–6.
49. Colao A, di Sarno A, Pivonello R, di Somma C, Lombardi G. Dopamine receptor agonists for treating prolactinomas. Expert Opin Investig Drugs. 2002;11(6):787–800.
50. Wood DF, Johnston JM, Johnston DG. Dopamine, the dopamine D2 receptor and pituitary tumours. Vol. 35, Clinical Endocrinology. 1991. p. 455–66.
51. Bevan JS, Webster J, Burke CW, Scanlon MF. Dopamine agonists and pituitary tumor shrinkage. Endocr Rev. 1992;13(2):220–40.
52. Trouillas J, Chevallier P, Claustrat B, Hooghe-Peters E, Dubray C, Rousset B, et al. Inhibitory effects of the dopamine agonists quinagolide (CV 205-502) and bromocriptine on prolactin secretion and growth of SMtTW pituitary tumors in the rat. Endocrinology. 1994 Jan;134(1):401–10.
53. Lanes R, Gunczler P, Esaa S, Martinis R, Villaroel O, Weisinger JR. Decreased bone mass despite long-term estrogen replacement therapy in young women with Turner's syndrome and previously normal bone density. Fertil Steril. 1999 Nov 1;72(5):896–9.
54. Di Somma C, Colao A, Di Sarno A, Klain M, Landi ML, Facciolli G, et al. Bone Marker and Bone Density Responses to Dopamine Agonist Therapy in Hyperprolactinemic Males. J Clin Endocrinol Metab. 1998 Mar;83(3):807–13.
55. De Rosa M, Colao A, Di Sarno A, Ferone D, Landi ML, Zarrilli S, et al. Cabergoline treatment rapidly improves gonadal function in hyperprolactinemic males: A comparison with bromocriptine. Eur J Endocrinol. 1998;138(3):286–93.
56. Raymond JP, Goldstein E, Konopka P, Leleu MF, Merceron RE, Loria Y. Follow-up of

children born of bromocriptine-treated mothers. Horm Res. 1985;22(3):239–46.
57. Di Sarno A, Landi ML, Cappabianca P, Di Salle F, Rossi FW, Pivonello R, et al. Resistance to Cabergoline as Compared with Bromocriptine in Hyperprolactinemia: Prevalence, Clinical Definition, and Therapeutic Strategy. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Nov;86(11):5256–61.
58. Eguchi K, Kawamoto K, Uozumi T, Ito a, Arita K, Kurisu K. Effect of cabergoline, a dopamine agonist, on estrogen-induced rat pituitary tumors: in vitro culture studies. Vol. 42, Endocrine journal. 1995. p. 413–20.
59. Eguchi K, Kawamoto K, Uozumi T, Ito a, Arita K, Kurisu K. In vivo effect of cabergoline, a dopamine agonist, on estrogen-induced rat pituitary tumors. Endocr J. 1995;42(2):153–61.
60. Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF. A Comparison of Cabergoline and Bromocriptine in the Treatment of Hyperprolactinemic Amenorrhea. N Engl J Med. 1994 Oct 6 ;331(14):904–9.
61. Colao A, Di Sarno A, Landi ML, Cirillo S, Sarnacchiaro F, Facciolli G, et al. Long-Term and Low-Dose Treatment with Cabergoline Induces Macroprolactinoma Shrinkage. J Clin Endocrinol Metab. 1997 Nov;82(11):3574–9. 62. Colao A, Lombardi G, Annunziato L. Cabergoline. Expert Opin Pharmacother. 2000;1:555–74.
63. Colao A, Somma C di, Lombardi G, Pivonello R, Sarno A di. Dopamine receptor agonists for treating prolactinomas. Expert Opin Investig Drugs. 2002 Jun 24;11(6):787–800.
64. Langtry HD, Clissold SP. Pergolide. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in Parkinson's disease. Drugs. 1990 Mar;39(3):491–506.
65. Barlier A, Jaquet P. Quinagolide--a valuable treatment option for hyperprolactinaemia. Eur J Endocrinol. 2006 Feb 1;154(2):187–95.
66. Morange I, Barlier A, Pellegrini I, Brue T, Enjalbert A, Jaquet P. Prolactinomas resistant to bromocriptine: long-term efficacy of quinagolide and outcome of pregnancy. Eur J Endocrinol. 1996 Oct 1;135(4):413–20.
67. Schultz PN, Ginsberg L, McCutcheon IE, Samaan N, Leavens M, Gagel RF. Quinagolide in the management of prolactinoma. Pituitary. 2000 Dec;3(4):239–49.
68. Molitch ME. Prolactin in Human Reproduction. In: Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology. Elsevier; 2014. p. 45–65.e11.
69. Dekkers OM, Lagro J, Burman P, Jørgensen JO, Romijn JA, Pereira AM. Recurrence of Hyperprolactinemia after Withdrawal of Dopamine Agonists: Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Jan;95(1):43–51.
70. Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, Di Somma C, Pivonello R, Lombardi G. Withdrawal of Long-Term Cabergoline Therapy for Tumoral and Nontumoral Hyperprolactinemia. N Engl J Med. 2003 Nov 20;349(21):2023–33./doi/abs/10.1056/NEJMoa022657
71. Molitch ME. Pharmacologic Resistance in Prolactinoma Patients. Pituitary [Internet]. 2005 Jan;8(1):43–52.
72. Randeva HS, Schoebel J, Byrne J, Esiri M, Adams CB, Wass J a. Classical pituitary apoplexy: clinical features, management and outcome. Clin Endocrinol (Oxf). 1999;51(2):181–8.
73. Jane JA, Dumont AS, Sheehan JP, Laws ER. Surgical techniques in transsphenoidal surgery: What is the standard of care in pituitary adenoma surgery? Vol. 11, Current Opinion in Endocrinology and Diabetes. 2004. p. 264–70.
74. Laws Jr. ER, Thapar K. Pituitary surgery. Endocrinol Metab Clin North Am. 1999;28(1):119–31.
75. Yadav Y, Sachdev S, Parihar V, Namdev H, Bhatele P. Endoscopic endonasal trans-sphenoid surgery of pituitary adenoma. J Neurosci Rural Pract [Internet]. 2012 Sep;3(3):328–37.
76. Marić A, Kruljac I, Čerina V, Pećina HI, Šulentić P, Vrkljan M. Endocrinological outcomes of pure endoscopic transsphenoidal surgery: a Croatian Referral Pituitary Center experience.

Croat Med J. 2012 Jun;53(3):224–33.
77. Wang F, Zhou T, Wei S, Meng X, Zhang J, Hou Y, et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery of 1,166 pituitary adenomas. Surg Endosc. 2015 Jun;29(6):1270–80.
78. Amar AP, Couldwell WT, Chen JCT, Weiss MH. Predictive value of serum prolactin levels measured immediately after transsphenoidal surgery. J Neurosurg. 2002 Aug;97(2):307–14.
79. Gokalp HZ, Deda H, Attar A, Ugur HC, Arasil E, Egemen N. The neurosurgical management of prolactinomas. J Neurosurg Sci. 2000;44:128–32.
80. Shrivastava RK, Arginteanu MS, King WA, Post KD. Giant prolactinomas: clinical management and long-term follow up. J Neurosurg. 2002;97:299–306.
81. Barker FG, Klibanski A, Swearingen B. Transsphenoidal Surgery for Pituitary Tumors in the United States, 1996-2000: Mortality, Morbidity, and the Effects of Hospital and Surgeon Volume. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(10):4709–19.
82. Sudhakar N, Ray A, Vafidis JA. Complications after trans-sphenoidal surgery: Our experience and a review of the literature. Vol. 18, British Journal of Neurosurgery. 2004. p. 507–12.
83. Nelson ATJ, Tucker HSJ, Becker DP. Residual anterior pituitary function following transsphenoidal resection of pituitary macroadenomas. J Neurosurg. 1984;61(3):577–80.
84. Cohen AR, Cooper PR, Kupersmith MJ, Flamm ES, Ransohoff J. Visual recovery after transsphenoidal removal of pituitary adenomas. Neurosurgery. 1985;17(3):446–52.
85. Barrow DL, Tindall GT. Loss of vision after transsphenoidal surgery. Neurosurgery. 1990;27(1):60–8.
86. Loeffler JS, Shih HA. Radiation Therapy in the Management of Pituitary Adenomas. J Clin Endocrinol Metab . 2011 Jul 1;96(7):1992–2003. /doi/10.1210/jc.2011-0251
87. Mitsumori M, Shrieve DC, Alexander E, Kaiser UB, Richardson GE, Black PM, et al. Initial clinical results of LINAC-based stereotactic radiosurgery and stereotactic radiotherapy for pituitary adenomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998 Oct 1;42(3):573–80.
88. Landolt AM, Haller D, Lomax N, Scheib S, Schubiger O, Siegfried J, et al. Stereotactic radiosurgery for recurrent surgically treated acromegaly: comparison with fractionated radiotherapy. J Neurosurg. 1998 Jun;88(6):1002–8.
89. Brada M, Ajithkumar T V., Minniti G. Radiosurgery for pituitary adenomas. Vol. 61, Clinical Endocrinology. 2004. p. 531–43.
90. Ronson BB, Schulte RW, Han KP, Loredo LN, Slater JM, Slater JD. Fractionated proton beam irradiation of pituitary adenomas. Int J Radiat Oncol [Internet]. 2006 Feb 1;64(2):425–34.
91. Sasaki R, Murakami M, Okamoto Y, Kono K, Yoden E, Nakajima T, et al. The efficacy of conventional radiation therapy in the management of pituitary adenoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000 Jul 15;47(5):1337–45.
92. Andereggen L, Frey J, Andres RH, El-Koussy M, Beck J, Seiler RW, et al. 10-year follow-up study comparing primary medical vs. surgical therapy in women with prolactinomas. Endocrine. 2017 Jan 29;55(1):223–30.
93. Chakraborty S, Dehdashti AR. Does the medical treatment for prolactinoma remain the standard of care? Acta Neurochir (Wien). 2016 May 11;158(5):943–4.
94. Landolt AM, Osterwalder V. Perivascular fibrosis in prolactinomas: Is it increased by bromocriptine. J Clin Endocrinol Metab. 1984;58(6):1179–83.
95. Kreutzer J, Buslei R, Wallaschofski H, Hofmann B, Nimsky C, Fahlbusch R, et al. Operative treatment of prolactinomas: Indications and results in a current consecutive series of 212 patients. Eur J Endocrinol. 2008;158(1):11–8.
96. Babey M, Sahli R, Vajtai I, Andres RH, Seiler RW. Pituitary surgery for small prolactinomas as an alternative to treatment with dopamine agonists. Pituitary. 2011;14(3):222–30.

97. Yin P, Arita J. Differential regulation of prolactin release and lactotrope proliferation during pregnancy, lactation and the estrous cycle. Neuroendocrinology. 2000;72(2):72–9.
98. Molitch ME. Management of the pregnant patient with a prolactinoma. Eur J Endocrinol. 2015;172:205–13.
99. Divers WA, Yen SS. Prolactin-producing microadenomas in pregnancy. Obstet Gynecol. 1983;62(4):425–9.
100. Narita O, Kimura T, Suganuma N, Osawa M, Mizutani S, Masahashi T, et al. Relationship between maternal prolactin levels during pregnancy and lactation in women with pituitary adenoma. Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi - Acta Obstet Gynaecol Jpn. 1985;37:758–62.
101. Belchetz P E, Carty A, Clearkin L G, Davis J C, Jeffreys R V., Rae PG. FAILURE OF PROPHYLACTIC SURGERY TO AVERT MASSIVE PITUITARY EXPANSION IN PREGNANCY. Clin Endocrinol (Oxf). 1986;25(3):325–30.
102. Brodsky JB, Cohen EN, Brown BW, Wu ML, Whitcher C. Surgery during pregnancy and fetal outcome. Am J Obstet Gynecol. 1980;138(8):1165–7.
103. Cohen-Kerem R, Railton C, Oren D, Lishner M, Koren G. Pregnancy outcome following non-obstetric surgical intervention. Vol. 190, American Journal of Surgery. 2005. p. 467–73.
104. Molitch ME. Medical treatment of prolactinomas. Endocrinol Metab Clin North Am. 1999 Mar 1;28(1):143–69, vii.
105. Fideleff HL, Boquete HR, Suárez MG, Azaretzky M. Prolactinoma in children and adolescents. Horm Res. 2009;72(4):197–205.
106. Fideleff HL, Boquete HR, Sequera A, Suarez M, Sobrado P, Giaccio A. Peripubertal prolactinomas: clinical presentation and long-term outcome with different therapeutic approaches. J Pediatr Endocrinol Metab. 2000;13(3):261–7.
107. 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 Jul;84(7):2518–22
108. Maiter D, Delgrange E. The challenges in managing giant prolactinomas. Eur J Endocrinol. 2014;170:213–27.
109. Popadić A, Witzmann A, Buchfelder M, Eiter H, Komminoth P. Malignant prolactinoma: Case report and review of the literature. Surg Neurol. 1999;51(1):47–55.

Životopis

Rođen sam 15.12.1993.g. u Zagrebu. Od rođenja živim u Makarskoj gdje sam i pohađao Osnovnu školu „Stjepana Ivičevića“. Srednjoškolsko obrazovanje završio sam u Trećoj gimnaziji u Splitu. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisao sam 2012.godine i od tada redovno položio sve studijske godine. Aktivno se bavim plivanjem od osme godine života i istaknuo bih brojne osvojene medalje kako u seniorskom tako i u mlađim dobnim uzrastima na regionalnim i nacionalnim prvenstvima kao i na sveučilišnim prvenstvima.