

## ***Macroprolactinoma* – ocena skuteczności leczenia chirurgicznego**

*Macroprolactinoma* – evaluation of surgical treatment

KAROLINA BEDA–MALUGA, JUSTYNA JANOCZA,  
JACEK ŚWIĘTOSŁAWSKI, KATARZYNA WINCZYK

Zakład Neuroendokrynologii, Międzywydziałowa Katedra Diagnostyki  
Laboratoryjnej i Molekularnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

### **Streszczenie**

**Wstęp:** Leczeniem z wyboru *prolactinoma* jest farmakoterapia z zastosowaniem agonistów receptorów dopaminergicznych. Zabieg chirurgiczny wykonuje się dość rzadko – w przypadku braku skuteczności leczenia farmakologicznego (normalizacji stężenia prolaktyny (ang. *prolactin* – PRL) i/lub zmniejszenia masy nowotworu) i/lub złej tolerancji leków. Celem naszej pracy była ocena czynności hormonalnej przysadki u chorych operowanych z powodu *prolactinoma*. Analizie poddano zarówno skuteczność leczenia, jak i wystąpienie po zabiegu niedoczynności przysadki.

**Materiał i metody:** Grupę badaną stanowiło 26 pacjentów po operacji *macroprolactinoma* hospitalizowanych w Klinice Endokrynologii Katedry Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Za biochemiczne kryterium wyleczenia przyjęto normalizację stężenia PRL w surowicy krwi oznaczonej na czczo w godzinach porannych. Czynność wydzielniczą przysadki oceniono na podstawie stężeń hormonów tropowych i odpowiednich hormonów gruczołów obwodowych.

**Wyniki:** Normalizację stężenia PRL uzyskano u 19 pacjentów – w tym u dwóch po samej operacji, a u 17 dodatkowo w wyniku pooperacyjnej farmakoterapii agonistami dopaminy. Ponadto u 13/19 osób w badaniu obrazowym stwierdzono niecałkowite usunięcie gruczolaka, a u 14 chorych odnotowano niedoczynność przysadki. U siedmiu pacjentów, mimo kontynuacji leczenia agonistami dopaminy po operacji, stężenie PRL nadal przekraczało granice wartości referencyjnych. U czterech z nich stwierdzono niedoczynność przysadki.

**Wnioski:** Leczenie makrogruczolaków prolaktynowych przysadki stanowi nadal poważny problem terapeutyczny, bowiem zabieg chirurgiczny w wielu

---

**Adres do korespondencji:** prof.dr hab. n.med. Katarzyna Winczyk; Zakład Neuroendokrynologii; Międzywydziałowa Katedra Diagnostyki Laboratoryjnej i Molekularnej; Uniwersytet Medyczny w Łodzi; ul. Sterlinga 3; 91–425 Łódź; e-mail: katarzyna.winczyk@umed.lodz.pl

przypadkach nie pozwala na usunięcie całej masy nowotworu i dość często powoduje niedoczynność przysadki. Jednakże, zastosowanie pooperacyjnej farmakoterapii agonistami dopaminy znacznie zwiększa szansę na normalizację stężenia PRL we krwi i jest niezbędne u większości pacjentów z *macroprolactinoma*.

**Słowa kluczowe:** *prolactinoma*, gruczolak przysadki, leczenie operacyjne, niedoczynność przysadki.

### **Abstract**

**Introduction:** The first-line treatment of *prolactinoma* is pharmacotherapy with dopamine agonists. Surgery is performed rarely – if pharmacological treatment is ineffective (lack of normalization of blood prolactin (PRL) level and/or tumor reduction) and/or the patient does not tolerate the medication. The aim of our study was to assess the hormonal function of the pituitary in patients operated for *prolactinoma*. We analyzed both the efficacy of the treatment and the occurrence of hypopituitarism after surgery.

**Material and methods:** The study group consisted of 26 patients after *macroprolactinoma* surgery hospitalized in the Department of Endocrinology, Chair of Endocrinology, Medical University of Lodz. The biochemical criterion of cure was the normalization of serum PRL concentration, measured in the morning, in a fasting state. The hormonal function of the pituitary was assessed on the basis of the levels of tropic hormones and adequate peripheral glands hormones.

**Results:** The normalization of PRL concentration was achieved in 19 patients – in two after the surgery and in 17 as a result of post-operative therapy with dopamine agonists. Moreover, in 13/19 patients the imaging study showed the incomplete removal of adenoma, and in 14 patients hypopituitarism occurred. In seven patients, despite continued treatment with dopamine agonists after the surgery, PRL concentration still exceeded the reference values. Four of them had hypopituitarism.

**Conclusions:** Treatment of *macroprolactinoma* remains a serious therapeutic problem because surgery in many cases does not lead to the removal of the entire tumor mass and quite often causes hypopituitarism. However, the use of postoperative medication with dopamine agonists significantly increases

the chance of the normalization of PRL blood concentration and is necessary in majority of patients with *macroprolactinoma*.

**Key words:** *prolactinoma*, pituitary adenoma, surgical treatment, hypopituitarism.

## Wstęp

*Prolactinoma* jest to nowotwór wywodzący się z komórek laktotropowych przysadki i wydzielający nadmierne ilości prolaktyny (ang. *prolactin* – PRL). Objawy kliniczne gruczolaka wynikają przede wszystkim z podwyższonego stężenia PRL we krwi obwodowej i zaburzeń czynności osi podwzgórze–przysadka–gonady. U kobiet hiperprolaktynemia powoduje zespół *amenorrhea–galactorrhea* (zaburzenia miesiączkowania i mlekotok), natomiast u mężczyzn prowadzi do zaburzeń potencji i obniżenia *libido*. U obu płci może być przyczyną niepłodności. W przypadku dużych guzów, tzw. makrogruczolaków (o średnicy powyżej 10 mm) mogą także wystąpić objawy związane z tzw. „efektem masy”. Należą do nich bóle głowy, upośledzenie widzenia i zaburzenia wydzielania hormonów tropowych przysadki [1–6].

U osób z *prolactinoma* stwierdzone są wysokie stężenia PRL we krwi obwodowej – najczęściej przekraczające 150 ng/mL. W badaniach laboratoryjnych obserwowany jest także nieprawidłowy wynik testu z metoklopramidem (brak wyrzutu hormonu po podaniu leku – tzw. „szybki test”) i zaburzony rytm dobowy wydzielania PRL [1, 3, 7–9].

Od wielu lat leczeniem z wyboru *prolactinoma* jest farmakoterapia z zastosowaniem agonistów receptorów dopaminergicznych (bromokryptyna, kabergolina, chinagolid) [10, 11]. Zabieg chirurgiczny polegający na usunięciu guza wykonuje się dość rzadko – w przypadku braku skuteczności leczenia farmakologicznego (normalizacji stężenia PRL i/lub zmniejszenia masy nowotworu) i/lub złej tolerancji leków. Operowane są przede wszystkim osoby z makrogruczolakami opornymi na farmakoterapię lub chorzy zdiagnozowani późno, gdy pojawia się u nich nagłe ograniczenie widzenia, a nawet utrata wzroku wynikające z ucisku guza na skrzyżowanie nerwów wzrokowych. Zabieg wykonywany jest najczęściej z dostępu przez zatokę klinową, rzadziej

metodą transkranią. O skuteczności leczenia chirurgicznego świadczy normalizacja stężenia PRL we krwi, a także potwierdzenie całkowitego usunięcia nowotworu w badaniu obrazowym. Po operacji każdy pacjent wymaga także badań kontrolnych oceniających funkcję wydzielniczą przysadki [5, 7, 8, 12].

Celem naszej pracy była ocena czynności hormonalnej przysadki u chorych operowanych z powodu *prolactinoma*. Analizie poddano zarówno skuteczność zabiegu neurochirurgicznego, jak i wystąpienie po zabiegu niedoczynności przysadki.

## **Materiał i metody**

Grupę badaną stanowiło 26 pacjentów hospitalizowanych w latach 2000–2011 w Klinice Endokrynologii Katedry Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Chorzy zostali przyjęci do szpitala w celu oceny czynności hormonalnej przysadki po operacji *prolactinoma*. Za biochemiczne kryterium wyleczenia przyjęto normalizację stężenia PRL w surowicy krwi oznaczonej na czczo w godzinach porannych (zakres wartości referencyjnych wynosi: 1,9–25 ng/mL dla kobiet i 2,5–17 ng/mL dla mężczyzn). Czynność wydzielniczą przysadki w zakresie innych hormonów oceniono na podstawie stężeń ACTH (hormon kortykotropowy, ang. *adrenocorticotropic hormone*), TSH (tyreotropina, ang. *thyroid-stimulating hormone*), FSH (hormon folikulo-tropowy, ang. *follicle-stimulating hormone*), LH (hormon luteinizujący, ang. *luteinizing hormone*) i stężenia IGF-1 (insulinopodobny czynnik wzrostu-1, ang. *insulin-like growth factor-1*) oraz hormonów gruczołów obwodowych (tarczycy, nadnerczy, gonad). Wszystkie oznaczenia hormonalne wykonano w Laboratorium Diagnostyki Endokrynologicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. Wojskowej Akademii Medycznej – Centralnego Szpitala Weteranów w Łodzi, ul. Sterlinga 3. Do oznaczenia stężeń hormonów zastosowano następujące metody immunochemiczne: chemiluminescencyjną wzmocnioną enzymatycznie (*Immulite1000*, *Siemens* – PRL, IGF-1, ACTH; *Vitros 3600*, *J&J* – FSH, LH, kortyzol), elektrochemiluminescencyjną (*Cobas e411*, *Roche* – TSH) i fluorescencyjną z użyciem mikrocząsteczek (*AxSym*, *Abbott* – fT3 (wolna trijodotyronina, ang. *free triiodothyronine*) i fT4 (wolna tyroksyna, ang. *free thyroxine*)).

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetyki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z dnia 13.12.2011r (RNN/869/11/KB).

## Wyniki

### Charakterystyka grupy badanej

Badaniem objęto 10 kobiet i 16 mężczyzn w wieku od 22 do 69 lat. U wszystkich pacjentów stwierdzono makrogruczolaka prolaktynowego przysadki (Tabela 1).

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna badanej grupy pacjentów.

Table 1. Clinical characteristics of studied group of patients.

	<b>Kobiety</b> n = 10	<b>Mężczyźni</b> n = 16	<b>Razem</b> n = 26
<b>średnia wieku</b> [lata] (min – max)	~ 43 (22–57)	~ 50 (34–69)	~ 48 (22–69)
<b>jeden zabieg operacyjny</b>	9	13	22
<b>reoperacja</b>	1	3	4
<b>radioterapia</b>	1	4	5

### Ocena funkcji przysadki po operacji

Normalizację stężenia PRL uzyskano u 19 pacjentów – u dwóch osób po samym zabiegu chirurgicznym, a u 17 chorych dodatkowo w wyniku pooperacyjnej terapii farmakologicznej (w tym u jednej osoby po reoperacji, u jednej osoby po radioterapii, u dwóch osób po reoperacji oraz radioterapii). W tej grupie niedoczynność przysadki odnotowano u 14 (74%) chorych – w tym u wszystkich osób po reoperacji i/lub radioterapii (4/14). Ponadto, u 13/19 (68%) chorych w badaniu RM stwierdzono obecność masy patologicznej (Tabela 2).

U siedmiu pacjentów, mimo kontynuacji leczenia agonistami dopaminy po operacji, stężenie PRL nadal przekraczało granice wartości referencyjnych (jedna osoba po radioterapii oraz jedna osoba po reoperacji i radioterapii). U czterech chorych stwierdzono niedoczynność przysadki – w tym u jednego mężczyzny poddanego reoperacji i radioterapii. U 6/7 pacjentów wynik RM był nieprawidłowy (Tabela 3).

Tabela. 2. Charakterystyka kliniczna pacjentów z prawidłowym stężeniem prolaktyny (PRL) po operacji *prolactinoma*.

Table 2. Clinical characteristics of patients with normal prolactin (PRL) concentration after *prolactinoma* surgery.

		Pacjenci z normalizacją stężenia PRL (n = 19)		Razem
		prawidłowa czynność przysadki (n = 5)	niedoczynność przysadki (n = 14)	
<b>Płeć</b>	kobieta	2	4	6
	mężczyzna	3	10	13
<b>Liczba operacji</b>	1	5	11	16
	>1	–	3	3
<b>Typ operacji</b>	przezczaszkowa	1	6	7
	przezklinowa	1	5	6
	bd	3	3	6
<b>Obraz RM</b>	prawidłowy	2	4	6
	nieprawidłowy	3	10	13

RM – rezonans magnetyczny

Według dostępnych danych klinicznych, operację przezczaszkową wykonano u 10 chorych – u siedmiu z nich uzyskano normalizację stężenia PRL, natomiast u prawie wszystkich wystąpiła niedoczynność przysadki (9/10). Przeklinową resekcję guza wykonano u dziewięciu chorych, spośród których sześciu uzyskało prawidłowe stężenie PRL, a niedoczynność przedniego płata przysadki stwierdzono także u sześciu osób.

Tabela. 3. Charakterystyka kliniczna pacjentów z podwyższonym stężeniem prolaktyny (PRL) we krwi po operacji *prolactinoma*.

Table 3. Clinical characteristics of patients with elevated prolactin (PRL) concentration after *prolactinoma* surgery.

		Pacjenci bez normalizacji stężenia PRL (n = 7)		Razem
		prawidłowa czynność przysadki (n = 3)	niedoczynność przysadki (n = 4)	
Płeć	kobieta	3	1	4
	mężczyzna	0	3	3
Liczba operacji	1	3	3	6
	>1	0	1	1
Typ operacji	przezczaszkowa	0	3	3
	przeklinowa	2	1	3
	bd	1	0	1
Obraz RM	prawidłowy	1	0	1
	nieprawidłowy	2	4	6

RM – rezonans magnetyczny

Biorąc pod uwagę całą grupę badaną – 26 osób, niedoczynność przysadki po operacji *macroprolactinoma* odnotowano u 18 z nich – u większości o charakterze wielohormonalnym (15/18). Najczęściej występowała

niedoczynność w zakresie wydzielania gonadotropin – 16 chorych, a u ponad połowy osób stwierdzono niedobór TSH, GH i ACTH. Moczówkę prostą stwierdzono u czterech osób (15%) – u wszystkich zdiagnozowano także niedoczynność przedniego płata przysadki. Trzy osoby były operowane metodą przezczaszkową, a jeden chory został poddany dwukrotnemu zabiegowi drogą przezklinową (Tabela 4).

Tabela. 4. Zestawienie hormonów, w zakresie których obserwowano niedoczynność przysadki po operacji *prolactinoma*.

Table 4. Hormones for which the hypopituitarism after *prolactinoma* surgery was observed.

	<b>Liczba pacjentów z obniżonym stężeniem hormonu</b>	<b>Liczba pacjentów z prawidłowym stężeniem hormonu</b>
<b>FSH i LH</b>	16	2
<b>TSH</b>	13	5
<b>GH</b>	12	6
<b>ACTH</b>	11	7
<b>ADH</b>	4	14

FSH – hormon folikulotropowy; LH – hormon luteinizujący; TSH – tyreotropina ;  
GH – hormon wzrostu; ACTH – hormon kortykotropowy; ADH – wazopresyna

## Dyskusja

Leczenie guzów prolaktynowych ma na celu normalizację stężenia PRL, a w efekcie poprawę stanu klinicznego pacjenta – głównie czynności gonad [13–15]. Od wielu lat zalecaną terapią pierwszego rzutu, zarówno u chorych z mikro-, jak i z makrogruczolakiem jest leczenie farmakologiczne z zastosowaniem agonistów dopaminy. Leki te, oprócz obniżenia stężenia PRL, zmniejszają masę guza działając głównie antyproliferacyjnie. Jednakże, dane



literaturowe wskazują, że u części pacjentów (10 – 50%) przyjmujących bromokryptynę czy kabergolinę nie dochodzi do normalizacji stężenia PRL i/lub zmniejszenia rozmiaru nowotworu. Jeśli leczenie farmakologiczne jest nieskuteczne, zalecane jest usunięcie guza drogą operacyjną [8, 16, 17]. W ostatnich latach pojawiły się publikacje wykazujące, że w przypadku *microprolactinoma* alternatywą dla leczenia agonistami dopaminy, jako postępowania pierwszego rzutu, może być operacja przezklinowa, która daje dużą szansę na trwałe wyleczenie, a jej koszty są porównywalne do nakładów finansowych poniesionych podczas terapii farmakologicznej. Jednakże, jak podkreślają autorzy prac, warunkiem uzyskania pozytywnych efektów leczenia operacyjnego, jest wykonanie zabiegu w wyspecjalizowanym ośrodku neurochirurgicznym [12, 18, 19]. Ponadto, sugeruje się, że skuteczność zabiegu jest większa, jeśli pacjenci przed operacją nie byli leczeni agonistami dopaminy [20]. Zabieg przezklinowego usunięcia guza (nawet *macroprolactinoma*), jako terapia pierwszego rzutu, proponowany jest także u kobiet planujących ciążę [21].

Skuteczność leczenia chirurgicznego oceniana jest najczęściej na podstawie pooperacyjnego stężenia PRL. Według doniesień literaturowych normalizacja stężenia hormonu obserwowana jest u 70 – 90% pacjentów z mikrogruczolakiem prolaktynowym przysadki [16, 22–25], natomiast w przypadku makrogruczolaka odsetek ten jest zdecydowanie niższy i zazwyczaj waha się w szerokich granicach od około 15 do około 60% [22–26]. W naszych badaniach normalizację stężenia PRL odnotowano u 19/26 osób z *macroprolactinoma*, jednakże leczenie chirurgiczne bez uzupełniającej terapii farmakologicznej było skuteczne jedynie u dwóch osób (8%). Ponadto, u 13 spośród 19 pacjentów z prawidłowym stężeniem PRL stwierdzono obecność masy patologicznej w obrębie przysadki. Wynik ten wydaje się dość niski w porównaniu z niektórymi doniesieniami dotyczącymi efektywności leczenia operacyjnego *macroprolactinoma* [20, 22]. Jednakże, w większości publikacji dane na temat pooperacyjnej terapii agonistami dopaminy nie są szczegółowo przedstawiane. Trudno więc ocenić, czy wysoki odsetek prawidłowych stężeń PRL we krwi był efektem tylko zabiegu chirurgicznego. Analizując prace, w których uwzględniono pooperacyjne leczenie farmakologiczne można odnotować, że odsetek pacjentów z normalizacją stężenia PRL po usunięciu

*macroprolactinoma*, nie wymagających leczenia agonistami dopaminy jest zdecydowanie niższy [24, 26–28]. Na skuteczność zabiegu chirurgicznego wpływa także pozasiodłowa ekspansja guza przysadki. I tak, w przypadku makrogruczolaka prolaktynowego umiejscowionego śródsiodłowo procent wyleczonych osób jest relatywnie wysoki [29], natomiast w przypadkach inwazyjnych gruczolaków jest niewielki [26]. U chorych z nowotworem o dużej masie często całkowita resekcja gruczolaka nie jest możliwa i zachodzi konieczność stosowania dodatkowego leczenia (farmakoterapia, reoperacja, radioterapia) [16, 17]. Również w naszej pracy część pacjentów po zabiegu wymagała uzupełniającego leczenia farmakologicznego i/lub reoperacji, a nawet radioterapii.

Wiadomo, że niedobór hormonów przysadki może wynikać zarówno z samej obecności guza w siodle tureckim, jak i być następstwem zabiegu neurochirurgicznego. W naszej pracy niedoczynność przedniego płata przysadki odnotowano u 69% (18/26) pacjentów. W literaturze przedmiotu częstość występowania niedoczynności przysadki u osób operowanych z powodu makrogruczolaka prolaktynowego waha się w szerokich granicach (od 7 do 80%) [12, 30–32]. Ryzyko jej wystąpienia, podobnie jak skuteczność zabiegu, uzależnione jest głównie od rozmiaru guza i jego ekspansji pozasiodłowej oraz od doświadczenia zespołu operacyjnego. Częstość niedoczynności przysadki wzrasta po reoperacji i/lub zastosowaniu radioterapii [30]. W naszej grupie badanej niedoczynność przedniego płata przysadki wystąpiła u wszystkich (4/4) reoperowanych pacjentów oraz u 4/5 chorych poddanych radioterapii. Zarówno wyniki naszej pracy, jak i doniesienia innych Autorów wskazują, że wśród osób z pooperacyjną niedoczynnością gruczołu zazwyczaj stwierdzane są zaburzenia wielohormonalne – najczęściej obserwowany jest niedobór hormonów gonadotropowych. U części chorych z upośledzeniem funkcji wydzielniczej przedniego płata przysadki, występuje także moczówka prosta będąca następstwem uszkodzenia tylnego płata gruczołu [12, 32]. Obecnie, większość zabiegów usunięcia guza przysadki przeprowadzana jest z dostępu przez zatokę klinową, natomiast w naszej pracy liczba operacji przezklinowych i przezczaszkowych była podobna. Porównując rezultaty obydwu typów zabiegów, wyleczenie odnotowano u zbliżonego odsetka pacjentów, natomiast powikłania w postaci niedoczynności przedniego płata przysadki częściej

obserwowano u pacjentów operowanych drogą przezczaszkową niż przezklinową.

Podsumowując, można stwierdzić, że leczenie makrogruczolaków prolaktynowych stanowi nadal poważny problem terapeutyczny, bowiem zabieg chirurgiczny w wielu przypadkach nie pozwala na usunięcie całej masy nowotworu, a po reoperacji i/lub radioterapii częściej występuje niedoczynność przysadki i moczówka prosta. Zastosowanie pooperacyjnej farmakoterapii agonistami dopaminy znacznie zwiększa szansę na normalizację stężenia PRL we krwi (czyli osiągnięcie biochemicznego kryterium wyleczenia) i jest niezbędne u większości pacjentów z *macroprolactinoma*.

Praca finansowana ze środków statutowych Zakładu Neuroendokrynologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi 503/5-020-02/503-51-001.

#### Podziękowania

Autorzy pracy dziękują Panu prof. dr hab. n. med. Janowi Komorowskiemu – Kierownikowi Kliniki Endokrynologii Katedry Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi za udostępnienie danych pacjentów umożliwiających realizację pracy.

#### Piśmiennictwo

1. Pawlikowski M. Choroby podwzgórza i przysadki. W: Zaburzenia hormonalne, red. Pawlikowski M, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2003; 19–46.
2. Pickett CA. Diagnosis and management of pituitary tumors: recent advances. *Prim Care*. 2003; 30: 765–789.
3. Karasek M, Pawlikowski M, Lewiński M. Hiperprolaktynemia: przyczyny, diagnostyka, leczenie. *Endokrynol Pol*. 2006; 57: 656–663.
4. Zgliczyński W. Guzy przysadki. *Medycyna po dyplomie*. Zeszyt edukacyjny 2009; 11: 10–19.
5. Krysiak R, Okopień B, Marek B. Guzy przysadki wydzielające prolaktynę. *Przegląd Lekarski*. 2009; 66: 198–205.
6. Kars M, Dekkers OM, Pereira AM. Update in prolactinomas. *Neth J Med*. 2010; 68: 104–112.
7. Zgliczyński W. Rozpoznawanie i leczenie gruczolaków przysadki. *Endokrynol Pol* 2003; 54: 600–615.

8. Zgliczyński W. Choroby układu podwzgórzowo–przysadkowego: Niedoczynność przysadki. Prolaktynoma [w]: Standardy Endokrynologii, red. Zgliczyński S, Zgliczyński W. Warszawa, 2002; 11–17.
9. Piwońska–Solska B, Kieć–Klimczak M, Pach M. Diagnostyka laboratoryjna chorób gruczołów wydzielania wewnętrznego [w:] Diagnostyka laboratoryjna z elementami biochemii klinicznej. Wydanie III poprawione i uzupełnione, pod red. Dembińska–Kieć A, Naskalski JW, Urban & Partner, Wrocław 2010; 771–785.
10. Kałużny M, Bolanowski M. Hiperprolaktynemia: przyczyny, objawy kliniczne i możliwości terapeutyczne. Postępy Hig Med Dośw. 2005; 59: 20–27.
11. Pawlikowski M. Farmakologiczne leczenie guzów przysadki – historia, stan obecny, przyszłość. Endokrynol Pol. 2004; 55: 458–462.
12. Kreutzer J, Buslei R, Wallaschofski H. Operative treatment of prolactinomas: indications and results in a current consecutive series of 212 patients. Europ J Endocrinol. 2008; 158: 11–18.
13. Liu JK, Couldwell WT. Contemporary management of prolactinomas. Neurosurg Focus 2004; 16: E2.
14. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. Endocr Rev. 2006; 27: 485–534.
15. Wong A, Eloy JA, Couldwell WT, Liu JK. Update on prolactinomas. Part 2: Treatment and management strategies. J Clin Neurosci. 2015; 22: 1568–1574.
16. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD i wsp. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. Clin Endocrinol. 2006; 65: 265–273.
17. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA i wsp. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96: 273–288.
18. Turner HE, Adams CB, Wass JA. Trans–sphenoidal surgery for micro–prolactinoma: an acceptable alternative to dopamine agonists? Eur J Endocrinol. 1999; 140: 43–47.
19. 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: 222–230.
20. Gnjidić Z, Kudelić N, Sajko T, Malenica M, Stipić D, Rotim K. Surgical treatment of prolactinomas – our experience. Coll Antropol. 2014; 38: 571–576.
21. Ikeda H, Watanabe K, Tominaga T, Yoshimoto T. Transsphenoidal microsurgical results of female patients with prolactinomas. Clin Neurol Neurosurg. 2013; 115: 1621–1625.
22. Losa M, Mortini P, Barzaghi R, Gioia L, Giovanelli M. Surgical treatment of prolactin–secreting pituitary adenomas: early results and long–term outcome. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87: 3180–3186.
23. Serri O, Chik CL, Ur E, Ezzat S. Diagnosis and management of hyper–prolactinemia. CMAJ. 2003; 169: 575–581.

24. Hamilton DK, Vance ML, Boulos PT, Laws ER. Surgical outcomes in hyporesponsive prolactinomas: analysis of patients with resistance or intolerance to dopamine agonists. *Pituitary*. 2005; 8: 53–60.
25. Qu X, Wang M, Wang G, Han T, Mou C, Han L i wsp. Surgical outcomes and prognostic factors of transsphenoidal surgery for prolactinoma in men: a single-center experience with 87 consecutive cases. *Eur J Endocrinol*. 2011; 164: 499–504.
26. Primeau V, Raftopoulos C, Maiter D. Outcomes of transsphenoidal surgery in prolactinomas: improvement of hormonal control in dopamine agonist-resistant patients. *Eur J Endocrinol*. 2012; 166: 779–786.
27. Ertürk E, Unal OK, Cander S, Öz Gül O, Özdemir Oruc M, Esen I i wsp. Success rate of surgery in patients with macroprolactinoma. *Endocrine Abstracts*. 2011; 26: P282.
28. Smith TR, Hulou MM, Huang KT, Gokoglu A, Cote DJ, Woodmansee WW i wsp. Current indications for the surgical treatment of prolactinomas. *J Clin Neurosci*. 2015; 22: 1785–1791.
29. Astafeva LI, Kadashev BA, Dedov II, Kalinin PL, Kutin MA, Shkaburo AN i wsp. Comparative analysis of surgical and medical treatment of macroprolactinoma of different localization. *Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko*. 2011; 75: 3–9.
30. Kars M, Pereira AM, Smit JW Romijn JA. Long-term outcome of patients with macroprolactinomas initially treated with dopamine agonists. *Eur J Intern Med*. 2009; 20: 387–393.
31. Biller BM1, Colao A, Petersenn S, Bonert VS, Boscaro M i wsp. Prolactinomas, Cushing's disease and acromegaly: debating the role of medical therapy for secretory pituitary adenomas. *BMC Endocr Disord*. 2010; 10: 1–14.
32. Berkmann S, Fandino J, Müller B, Kothbauer KF, Henzen C, Landolt H. Pituitary surgery: experience from a large network in Central Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2012; 1; 142: w13680.