Dinamika redukcije volumena makroprolaktinoma primjenom dopaminergičkih agonista

Bukvić, Kristina

Master's thesis / Diplomski rad

2017

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:105:369705

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

zir.nsk.hr

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Kristina Bukvić

Dinamika redukcije volumena makroprolaktinoma primjenom dopaminergičkih agonista

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb na Zavodu za endokrinologiju i dijabetes, pod vodstvom doc.dr.sc. Tine Dušek i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

Korištene kratice:

KBC – klinički bolnički centar

PRF – prolaktin otpuštajući *(releasing)* faktor

PIF – prolaktin inhibirajući faktor

TRH – tireotropni otpuštajući *(releasing)* hormon

GnRH – gonadotropni otpuštajući *(releasing)* hormon

FSH – folikulostimulacijski hormon

LH – luteotropni hormon

MRI – magnetska rezonancija

CT – kompjuterizirana tomografija

SD – standardna devijacija

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD ... 1

1.1. DEFINICIJA PROLAKTINOMA ... 1

1.2. EPIDEMIOLOGIJA ... 1

1.3. PODJELA PROLAKTINOMA ... 2

1.3.1. MIKROPROLAKTINOM I MAKROPROLAKTINOM ... 2

1.3.2. MALIGNI PROLAKTINOM ... 3

1.3.3. DIVOVSKI („GIANT“) PROLAKTINOM ... 4

1.3.4. CISTIČNI PROLAKTINOM ... 4

1.4. PROLAKTIN ... 5

1.4.1. DEFINICIJA PROLAKTINA ... 5

1.4.2. SINTEZA I SEKRECIJA PROLAKTINA ... 5

1.4.3. FUNKCIJA PROLAKTINA ... 6

1.4.4. HIPERPROLAKTINEMIJA ... 7

1.5. KLINIČKA SLIKA PROLAKTINOMA ... 8

1.6. DIJAGNOZA PROLAKTINOMA ... 9

1.7. LIJEČENJE PROLAKTINOMA ... 10

2. HIPOTEZA ... 13

3. CILJ RADA ... 13

4. ISPITANICI I METODE ... 14

5. REZULTATI ... 15

6. RASPRAVA ... 20

7. ZAKLJUČAK ... 22

8. ZAHVALE ... 23

9. LITERATURA ... 24

10. ŽIVOTOPIS ... 28

SAŽETAK

Dinamika redukcije volumena makroprolaktinoma primjenom dopaminergičkih agonista

Kristina Bukvić

Prolaktinomi su najčešći funkcionalni tumori hipofize. Njihovo glavno obilježje je prekomjerna produkcija prolaktina što uzrokuje hiperprolaktinemiju. S obzirom na volumen, obično su podijeljeni u dvije grupe: makroprolaktinomi i mikroprolaktinomi. Makroprolaktinomi su tumori veći od 1 cm, a mikroprolaktinomi su tumori manji od 1 cm. Prolaktinomi se 10 puta češće javljaju kod žena. Prolaktinomi uzrokuju simptome zbog intrakranijalnog rasta što može dovesti do kompresije raznih neuralnih struktura, ali i zbog prekomjernog lučenja prolaktina. Pacijentice najčešće imaju amenoreju i galaktoreju, a muškarci smanjen libido ili erektilnu disfunkciju. Prvu liniju terapije predstavljaju dopaminergički agonisti koji smanjuju tumorski volumen u više od 50% pacijenata. Najčešće se koriste bromokriptin i kabergolin. Kod slabog terapijskog odgovora ili slabe podnošljivosti dopaminergičkih agonista, primjenjuje se druga linija terapije, odnosno transsfenoidalna adenektomija. Ponekad je potrebno liječenje i zračenjem kod pacijenata sa slabim odgovorom na lijekove i kirurško liječenje.

Cilj ovog rada bio je promatrati dinamiku smanjenja makroprolaktinoma uz terapiju dopaminergičkim agonistima. Analizirane su povijesti bolesti 19 pacijenata s prolaktinomima većima od 10 mm liječenih isključivo dopaminergičkim agonistima na KBC – u Zagreb. Promatrano je smanjivanje tumora kroz 48 mjeseci terapije i uočeno da je u najvećeg broja pacijenata do smanjenja tumora došlo u prvih godinu dana terapije. Osim toga, uočeno je da je više muškaraca nego žena sa makroprolaktinomima, te da se u muškaraca dijagnoza češće postavi u kasnijoj dobi nego u žena.

Ključne riječi: prolaktinom, hiperprolaktinemija, dopaminergički agonisti, smanjivanje volumena tumora

SUMMARY

Dynamics of macroprolactinoma volume reduction by use of dopaminergic agonists

Kristina Bukvić

Prolactinomas are the most common pituitary adenomas. Their main characteristic is excessive production of prolactin which causes hyperprolactinemia. Depending on their volume, they are usually divided into two groups: macroprolactinomas and microprolactinomas. Macroprolactinomas are bigger than 1 cm and microprolatactinomas are smaller than 1 cm. Prolactinomas are 10 times more often among women. Prolactinomas cause symptoms due to intracranial growth of the tumor mass which can compress different neural structures, and also due to excessive prolactin production. Female patients suffer from amenorrhea and galactorrhoea, and male patients have decreased libido or erectile dysfunction. Dopamine agonists are the first-line treatment modality. They reduce tumor volume in more than 50% of patients with prolactinoma. Bromocriptine and cabergoline are dopamine agonists that are most frequently used. The second-line treatment modality is transsphenoidal adenectomy. It is used when there is resistance or intolerance of dopmaine agonists. Sometimes external radiation is necessary in patients with a poor response to medical and surgical procedures.

The purpose of the research was to analyze the dynamics of macroprolactinoma volume reduction by use of dopaminergic agonists. Medical history of 19 patients from University Hospital Zagreb with prolactinomas larger than 10 mm and treated only with dopaminergic agonists were analyzed. During the 48- month long observation of tumor volume reduction, it was found that the biggest number of patients exhibited the tumor volume reduction during the first year of therapy. It was also found that there are more male patients with macroprolactinomas than female, and that prolactinomas are usually diagnosed at an older age in men than women.

Key words: prolactinoma, hyperprolactinemia, dopaminergic agonists, tumor volume reduction

1. UVOD

1.1. DEFINICIJA PROLAKTINOMA

Prolaktinomi su funkcionalni tumori hipofize koji prekomjerno luče hormon prolaktin. Najčešće je riječ o benignim tumorima koji nastaju proliferacijom monoklonalnih laktotropnih stanica adenohipofize. Pretpostavlja se da do proliferacije stanica adenohipofize dolazi zbog somatskih mutacija u genomu. S obzirom na veličinu, prolaktinomi se dijele na makroprolaktinome i mikroprolaktinome. Makroprolaktinomi su oni tumori koji su veći od 1 cm u promjeru, a mikroprolaktinomi su tumori veličine do 1 cm promjera. Mikroprolaktinomi čine oko 90% svih prolaktinoma. Makroprolaktinomi i mikroprolaktinomi se osim po veličini razlikuju i po biološkom ponašanju samih tumora, ali i po tome što zahvaćaju različite dobne i spolne skupine pacijenata. Postoje i posebni tipovi prolaktinoma, a oni uključuju cistične, divovske te maligne prolaktinome *(Iglesias 2013).*

1.2. EPIDEMIOLOGIJA

Iako je često uvriježena percepcija da su tumori hipofize rijetkost, taj je podatak neaktualan i netočan. Još 1981. postojala su istraživanja prema kojima je na neselekcioniranom obduciranom materijalu u čak 26,7% obduciranih pronađen adenom hipofize *(Burrow 1981).* Danas, zahvaljujući sve većoj dostupnosti visokorezolucijskih slikovnih metoda, osobito magnetske rezonance, opisuje se sve veća učestalost pronalaska mikroadenomskih promjena u hipofizama kod pacijenata bez simptomatologije od strane hipofize. Incidencija adenoma raste sa porastom životne dobi. Najčešći tumori hipofize su nefunkcionalni adenomi. Nazivaju se

nefunkcionalnima jer ne luče funkcionalne hormone. Među funkcionalnim tumorima, najčešći su, kako je već spomenuto, upravo prolaktinomi. Čine oko 40% svih funkcionalnih tumora hipofize *(Iglesias 2013).* Osim što su prolaktinomi najčešći funkcionalni tumori hipofize i incidencija slučajnih nalaza prolaktinoma na neselekcioniranim hipofizama raste i do 50% *(Papanastasiou 2014)*. Njihova učestalost varira ovisno o dobi i spolu. Adenomi hipofize su općenito rijetki tumori u dječjoj dobi prije puberteta. Čine svega 3% moždanih tumora. Prema tome, prolaktinomi su u toj dobi iznimno rijetki, ali ako se jave u dobi prije puberteta, češće je riječ o makroprolaktinoma, nego o mikroprolaktinomima. Makroprolaktinomi u toj dobi čine između 60% i 80% svih prolaktinoma. Češće je u toj dobi riječ o agresivnijim i proliferativnijim, a samim time i većim tumorima. U pacijenata odrasle životne dobi između 20 i 50 godina učestalost prolaktinoma je veća u žena nego u muškaraca sa omjerom 10:1. Osim toga, u žena se češće dijagnosticiraju mikroprolaktinomi nego u muškaraca sa žensko – muškim omjerom 20:1, dok se u muškaraca češće dijagnosticiraju makroprolaktinomi sa omjerom makro – mikro 5:1. U više od polovice muškaraca prolaktinomi se dijagnosticiraju do 50.-te godine života. Nakon 50. godine razlike u incidenciji među spolovima se znatno smanjuju. Točna prevalencija bolesti nije poznata, ali neke studije pokazuju prevalenciju od 100 pacijenata pedijatrijske dobi, odnosno 600 pacijenata odrasle dobi na milijun stanovnika *(Iglesias 2013).*

1.3. PODJELA PROLAKTINOMA

1.3.1. MIKROPROLAKTINOM I MAKROPROLAKTINOM

Podjela prolaktinoma na mikroprolatinome i makroprolaktinome je podjela s obzirom na veličinu tumora i ujedno najčešća podjela koja se koristi. Mikroprolaktinomi su tumori čiji najveći promjer ne prelazi 1 cm, a makroprolaktinomi su oni tumori čiji je najveći promjer veći od 1 cm *(Iglesias 2013).* Kao što je već spomenuto, makroprolaktinomi se puno češe pojavljuju u muških pacijenata. Smatra se da na to svakako utječe simptomatologija koja u muškaraca puno manje izražena i

nespecifičnija nego u žena. Upravo zbog slabo izraženih i nespecifičnih simptoma kao što su smanjen libido i erektilna disfunkcija, muškarci se liječniku jave kasnije, uglavnom onda kad tumor dovoljno naraste da izaziva pritisak na okolne strukture i time simptome kao što su glavobolja ili ispadi vidnog polja. Žene se liječniku uglavnom jave ranije jer već i neznatan porast prolaktina dovodi do promjena u menstrualnom ciklusu, koje onda žena lakše primjeti *(Colao 2003).* Međutim, nekoliko studija je pokazalo da odgođena dijagnoza, odnosno dijagnoza u kasnijem stadiju bolesti nije jedini uzrok veće učestalosti makroprolaktinoma kod muškaraca. Te su studije pokazale da postoji i biološka razlika između makroprolaktinoma kod muškaraca i mikroprolaktinoma kod žena, odnosno da se kod muškaraca češće razvijaju tumori sa značajnijom mitotičkom aktivnošću, a samim time i sa većom mogućnošću proliferacije i invazivnijeg rasta *(Delgrange 1997), (Nishioka 2003), (Schaller 2005).*

1.3.2. MALIGNI PROLAKTINOM

Iako se pojavljuje vrlo rijetko, postoji i maligni oblik prolaktinoma. Takav se tumor naziva ili maligni prolaktinom ili hipofizarni karcinom koji luči prolaktin. Do 2013.-te godine je opisano oko 165 slučajeva hipofizarnih karcinoma od čega trećina otpada na maligne prolaktinome. Hipofizarni je karcinom definiran postojanjem udaljenih metastaza. Morfološki i klinički maligni prolaktinom najviše sličnosti ima sa makroprolaktinomom jer je najčešće riječ o većem tumoru te visokim izmjerenim koncentracijama prolaktina. Sumnju na malignost prolaktinoma najčešće budi slab odgovor na terapiju dopaminergičkim agonistima i ponovno javljanje tumora nakon kirurškog odstranjenja prvotnog prolaktinoma, a dijagnozu potvrđuje nalaz udaljenih metastaza koju su najčešće locirane u središnjem živčanom sustavu. Terapijski učinak radioterapije i kemoterapije je slab, a najčešće se maligni prolaktinom pokušava liječiti temozolamidom, alkilirajućim agensom koji se koristi kao terapija u liječenju multiformnog glioblastoma *(Iglesias 2013).*

1.3.3. DIVOVSKI („GIANT“) PROLAKTINOM

Divovski prolaktinom je rijetki podtip makroadenoma koji je karakteriziran promjerom većim ili jednakim 4 centimetra, visokom razinom izlučenog prolaktina (iznad 1000 ng/mL) te invazivnim rastom *(Papanastasiou 2014).* U 85% slučajeva takvi su tumori dijagnosticirani u muškaraca. Pacijenti sa gigantskim prolaktinomima osim simptoma uzrokovanih hiperprolaktinemijom imaju i simptome vezane sa samom velikom tumorskom masom, a oni uključuju različite neuorooftalmološke komplikacije. Ti pacijenti imaju povećan rizik od razvoja pituitarne apopleksije, intracerebralne hemoragije, hidrocefalusa, konvulzija, proptoze. Razine prolaktina kod divovskog prolaktina ponekad budu toliko visoke da se prolaktin može naći i u urinu. Smanjenje tumorske mase obično se postiže terapijom dopaminergičkim agonistima pri čemu treba biti posebno oprezan zbog povećanog rizika o razvoja krvarenja u tumoru, fistula sa rinolikvorejom i otolikvorejom, hernijacije optičke hijazme, ispada vidnog polja ili konvulzija. Radioterapija i kirurška terapija su rezervirane za tumore koji ne odgovaraju na terapiju dopaminergičkim agonistima *(Iglesias 2013).*

1.3.4. CISTIČNI PROLAKTINOM

Iako je većina makroprolaktinoma solidne građe, ponekad kao posljedica rezolucije prethodnog intratumorskog krvarenja ili nekroze središnjeg dijela tumora, nastaju cistični makroprolaktinomi. Smatra se da njihovom nastanku može doprinijeti i radijacijska terapija,, terapija dopaminergičkim agonistima, terapija steroidima ili antikoagulansima. Mogu se pojaviti u bilo kojoj životnoj dobi. Iako se smatra da središnji dio tumora slabije odgovara na terapiju dopaminergičkim agnositima zbog nepostojanja dopaminergičkih receptora u tom dijelu cističnog tumora, terapija prvog izbora ostaju upravo dopaminergički agonisti, a kirurška terapija ili radijacijska terapija

se koriste samo u nekim slučajevima kad nema zadovoljavajućeg odgovora na terapiju prvog izbora *(Iglesias 2013).*

1.4. PROLAKTIN

1.4.1. DEFINICIJA PROLAKTINA

Prolaktin je prvi put identificiran 1933. godine kao proizvod adenohipofize. Riječ je o polipeptidnom hormonu koji se sastoji od 199 aminokiselina, a postoji u glikoziliranom ili neglikoziliranom obliku *(Peterson 1997).*

1.4.2. SINTEZA I SEKRECIJA PROLAKTINA

Stanice adenohipofize u kojima se sintetizira i iz kojih se izlučuje prolaktin su laktotropne stanice,a one čine oko 20% svih stanica prednje hipofize. Manja količina prolaktina se luči i iz tkiva maternice, placente, mliječnih žlijezda te čak i iz limfocita. Na sekreciju prolaktina utječi brojni stimulansi iz okoliša, ali i iz samog organizma. Najznačajniji utjecaj od tih brojnih faktora imaju sisanje i ovarijski steroidi, primarno estrogen te stres koji potiču lučenje prolaktina. Različiti stimulansi se prevode preko hipotalamusa koji odgovara lučenjem PRF-a ili PIF-a. Sekrecija prolaktina je djelomično određena i djevovanjem autokrine i parakrine stimulacije, ali daleko najvažniji način kontrole sekrecije je onaj putem djelovanja prolaktin inhibirajućih faktora iz hipotalamusa od kojih je najznačajniji dopamin. Tome u prilog ide i općenito prihvaćena teorija o laktotropnim stanicama kao stanicama visoke spontane sekretorne aktivnosti koja ovisi o većinom inhibitornom utjecaju hipotalamusa *(Freeman 2000).* Dopaminergički neuroni hipotalamusa odgovorni su za sekreciju

dopamina kao najznačajnijeg inhibitora sekrecije prolaktina. Da bi inhibirao sekreciju prolaktina, dopamin mora dospjeti do dopaminergičkih receptora laktotropnih stanica putem portalnog krvotoka hipofize. Takav mehanizam djelovanja dopamina čini osnovu za liječenje prolaktinoma dopaminergičkim agonistima o čemu će kasnije biti riječ *(Peterson 1997) .* Prolaktin također sam utječe na vlastitu sekreciju mehanizmom kratke negativne povratne sprege. Povećana koncentracija prolaktina mehanizmom negativne povratne sprege povećava hipotalamički sintezu dopamina i koncentraciju dopamina u portalnom krvotoku hipofize *(Freeman 2000).* Postoje i drugi neurotransmitori koji imaju utjecaj na sekreciju prolaktina. Među njima je endogeni histamin koji stimulira sekreciju prolaktina *(Tuomisto 1985)* , acetilkolin koji inhibira sekreciju putem muskarinskih receptora *(Wojcikiewicz 1984) ,* TRH koji stimulira *(Blake 1974)* te noradrenalin i adrenalin inhibiraju sekreciju prolaktina *(Lawson 1975).*

1.4.3. FUNKCIJA PROLAKTINA

Što se tiče funkcije prolaktina, najznačajnija funkcija je svakako ona povezana sa laktacijom što govori i samo ime prolaktina. Prolaktin djeluje na mliječnu žlijezdu na nekoliko načina pa tako potiče rast i razvoj mliječne žlijezde ili mamogenezu, početnu sintezu mlijeka ili laktogenezu te dugoročnu sintezu i sekreciju mlijeka ili galaktopoezu. Važno je napomenuti da prolaktin nije jedini hormon odgovaran za navedene funkcije, ali ima važnu ulogu u razvoju svih spomenutih procesa. Najjači fiziološki stimulans za lučenje prolaktina je upravo podražaj bradavice sisanjem tijekom dojenja, što znači da samo dojenje održava galaktopoezu i laktaciju. Također, djeluje na metabolizam majke i djeteta tijekom trudnoće *(Freeman 2000).* Prolaktin inhibira reproduktivnu funkciju vršeći supresiju na otpuštanje GnRH i oštećujući gonadalnu steroideogenezu i u žena i muškaraca. U jajniku prolaktin inhibira folikulogenezu te aromatazu granuloza stanica te na taj način uzrokuje hipoestrogenizam i anovulacijski ciklus. U testisu uzrokuje niske razine testosterona i smanjenu spermatogenezu. Posljedica ovih hormonskih promjena je smanjen libido i plodnost u pacijenata sa hiperprolaktinemijom *(Melmed 2017a).* Osim funkcija u reprodukcijskom sustavu, prolaktin je važan hormon za

održavanje homeostaze omogućavajući komunikaciju između imunološkog, živčanog i endokrinog sustava. Poznata je njegova uloga u staničnom i humoralnom imunološkom odgovoru, osmoregulaciji i angiogenezi *(Freeman 2000).*

1.4.4. HIPERPROLAKTINEMIJA

Hiperprolaktinemija je naziv za povišenu koncentraciju prolaktina u plazmi, što znači da su vrijednosti prolaktina iznad referentih vrijednosti koje za žene iznose 127 - 637 mIU/L odnosno 10 - 25 µg/L , a za muškarce 98 - 456 mIU/L odnosno 10 - 20 µg/L. Obično je dovoljno jedno mjerenje koncentracije u plazmi da bi se utvrdila povišena vrijednost, a kod sumnjivih rezultata mjerenje se može ponoviti kroz 30 minuta. Također, poželjno je što više ublažiti stres samog vađenja krvi jer može utjecati na dobivene vrijednosti. Uzroci hiperprolaktinemije mogu biti fiziološki kao san, dojenje, trudnoća, stres, ali i patološki. Među najčešćim patološkim uzrocima hiperprolaktinemije su svakako prolaktinomi, a već prema dobivenoj vrijednosti prolaktina se može procijeniti, iako ne nužno točno, da li je riječ o većem ili manjem adenomu. Tako su makroprolaktinomi, tumori veći od 1 cm obično povezani sa vrijednostima prolaktina većima od 250 µg/L. Postoje i drugi uzroci hiperprolaktinemije osim prolaktinoma. To mogu biti različita stanja koja oštećuju hipotalamus i hipofizu kao što su razni tumori, upale, krvarenja, zračenja i traume. Također, sistemski poremećaji kao što su hipotireoza, akromegalija, kronično bubrežno zatajenje, ciroza mogu dovesti do hiperprolaktinemije. Prilikom traženja uzroka povišenog prolaktina treba obratiti pažnju i na lijekove koji se koriste jer neki lijekovi iz skupine anestetika, opioida, antihipertenziva, dopaminergičkih anatagonista mogu utjecati na sekreciju prolaktina. Dio pacijenata sa hiperprolaktinemijom nema nikakve smetnje, a simptomi koji se najčešće javljaju kod pacijenata sa hiperprolaktinemijom su poremećaji menstrualnog ciklusa u obliku oligomenoreja i amenoreja, galaktoreja kod žena te erektilna disfunkcija i smanjenje mišićne mase i dlakavosti kod muškaraca. Kod djevojčica i dječaka sa hiperprolaktinemijom često dolazi do zakašnjele pojave puberteta. *(Melmed 2011).*

1.5. KLINIČKA SLIKA PROLAKTINOMA

Prolaktinom može uzrokovati simptome samim rastom tumora i pritiskom na okolna tkiva ili zahvaljujući porastu koncentracije prolaktina. Simptomi koji su posljedica hiperprolaktinemije ovise o dobi i spolu pacijenta kod kojeg se javljaju te u trajanju te hiperprolaktinemije. Kod predpubertetske djece kod koje su prolaktinomi inače rijetkost, hiperprolaktinemija može dovesti do zakašnjele pojave puberteta, odgođene menarhe u djevojčica, a razvoja malih testisa u dječaka. Žene u reproduktivnoj dobi, koje su i najčešći pacijenti s prolaktinomima, najčešće zamijete promjene u menstrualnom ciklusu kao posljedicu hiperprolaktinemije. Menstrualni ciklus postaje neredovit pa se javlja oligomenoreja što znači da je ciklus duži od 35 dana ili amenooreja odnosno izostanak menstruacije duži od 90 dana. Žene također kao prvi simptom mogu primijetiti teškoće sa začećem. Kod velikog postotka pacijentica, između čak 30% do 80% sa hiperprolaktinemijom se pojavljuje galaktoreja. Ona može biti spontana ili se javlja samo na stiskanje bradavica i vrlo je neugodna za ženu. Moguća je pojava i simptoma vezanih uz hipoestrogenizam koji je posljedica hiperprolaktinemije, a oni uključuju dispareuniju, suhoću rodnice, a kod dugotrajnijeg manjka estrogena dolazi i do smanjena gustoće kostiju što povećava rizik od pojave raznih fraktura. Kod muškaraca se zbog hiperprolaktinemije javljaju simptomi hipogonadizma koji uključuju smanjenje libida, erektilnu disfunkciju ili smanjenu plodnost, a vrlo rijetko i ginekomastija *(Venkatesh Babu Segu 2017).* Takvi simptomi uzrokovani hiperprolaktinemijom kod muškarac su puno manje izraženi i često neprepoznati, pa se tumor dijagnosticira tek kad dovoljno naraste da uzrokuje simptome iz druge skupine odnosno skupine simptoma povezanih sa samim rastom tumora *(Delgrange 1997).* Ukoliko je tumor dovoljno velik, može vršiti pritisak na okolno tkivo hipofize i uzrokovati destrukciju njenih stanica te na taj način dovesti do smanjenog lučenja jednog ili više hormona hipofize. Simptomi tada ovise o tome koji je hormon u manjku. Osim toga, tumor svojim rastom u okolno tkivo hipofize često izaziva glavobolje, vrtoglavice, a može dovesti do pojave konvulzija, inkranijalih

krvarenja. Glavobolje najčešće nisu povezane sa veličinom tumora jer i već i male tumorske mase smještene intraselarno dovode do rastezanja *dure mater (Melmed 2017b)*. Zbog pritiska na hijazmu vidnog živca, nastaju ispadi vidnog polja, najčešće u obliku bitemporalne hemianposije. Mogući su i pritisci na kranijalne živce koji inerviraju očne mišiće,a to su III, IV ili VI kranijalni živac. Posljedica takvog pritiska je pojava oftalomplegije. Prilikom fizikalnog pregleda pacijenta treba obratiti pažnju upravo na postojanje nekih od navedenih simptoma i znakova, a najlakše je uočiti postojanje galaktoreje kod žena ili ginekomastije kod muškaraca. Svakako treba ispitati vidno polje i funkciju kranijalnih živaca *(Venkatesh Babu Segu 2017).*

1.6. DIJAGNOZA PROLAKTINOMA

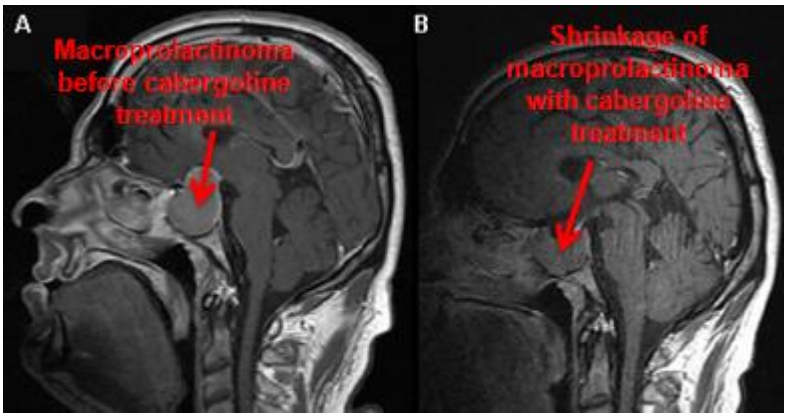
Kad na temelju kliničke slike postoji sumnja na postojanje prolaktinoma, da bi postavili konačnu dijagnozu potrebno je dokazati povišenu serumsku razinu prolaktina te postojanje tumorske mase u području hipofize. Redoslijed dokazivanja hiperprolaktinemije i tumorske mase najčešće ovisi o simptomima koji su pacijenta doveli liječniku te liječničkoj procjeni o nužnoj dijagnostičkoj pretrazi. Normalne vrijednosti prolaktina u serumu su različite za žene i muškarce, a uglavnom je dovoljno samo jedno mjerenje da bi utvrdili povišenu vrijednost hormona, odnosno hiperprolaktinemiju. Također, osim razine prolaktina, poželjno je provjeriti razine i ostalih hormona. Tumorska masa može destruirati veći dio hipofize uzrokujući time deficit nekih od ostalih hipofizarnih hormona. Osim toga, promjene vezane uz reproduktivni sustav osim što se mogu javiti kao simptom hiperprolaktinemije, mogu biti posljedica neravnoteže spolnih hormona pa je potrebno prekontrolirati njihove vrijednosti. Također, poželjno je prekontrolirati i funkciju štitnjače jer visoke razine TRH-a mogu uzrokovati hiperprolaktinemiju. Uz hormonske promjene, nužno je dokazivanje postojanje tumorske mase hipofize kao uzroka postojane hiperprolaktinemije. Za taj korak u dijagnostici prolaktinoma se najčešće koristi MRI. Ta tehnika omogućuje uvid u veličinu tumora, zahvaćenost okolnih struktura i invazivnost što su vrlo vrijedni podaci kod donošenja odluke o terapiji prolaktinoma. Moguć je i slučajan nalaz malog tumora hipofize bez hormonske hipersekrecije.

Posebno korisna metoda za praćenje takvih pacijenata je MRI koja se provodi jednom godišnje, a onda ako nema znakova rasta tumora može se provoditi i rjeđe. Kad se procijeni da postoji potreba za detaljnijim utvrđivanjem erozije kosti ili postojanjem kalcifikacija, koristi se i kompjuterizirana tomografija. Također, kad se dokaže postojanje tumorske mase u području hipofize, zbog blizine hipofize i optičke hijazme korisno je pacijenta pregledati i oftalmološki. Najčešće se procjenjuje vidno polje perimetrijski, a posebno treba obratiti pažnju na postojanje bitemporalne hemianopsije jer je takav ispad vidnog polja kod hipofizarnih adenoma najčešći zbog najveće osjetljivosti nazalnih ganglijskih vlakana na kompresiju. Ostali tipovi ispada vidnog polja se pojavljuju znatno rjeđe, ali ne smiju se predvidjeti. Homonimna hemianopsija se pojavljuje kad postoji posthijazmatska kompresija, a monookularni gubitak temporalnog dijela vidnog polja kod prehijazmatske kompresije. Invazija kavernoznog sinusa tumorskom masom može uzrokovati diplopiju. Rana dijagnoza ispada vidnog polja smanjuje rizik od razvoja atrofije vidnog živca i gubitka vida. *(Melmed 2017b)*

1.7. LIJEČENJE PROLAKTINOMA

Glavni cilj terapije prolaktinoma je normalizacija serumske razine prolaktina te poboljšanje dotadašnjih posljedica povišene razine prolaktina, prevencija daljnjeg rasta tumorske mase te poboljšanje kvalitete života pacijenta. Izbor terapije uvijek ovisi o omjerima koristi i štete, odnosno pokušava se pronaći terapija sa maksimalnim učinkom uz minimalne komplikacije i nuspojave te terapija najbolje ekonomske isplativosti. Trenutno, prva linija terapije za simptomatske prolaktinome je liječenje dopaminergičkim agonistima, kabergolinom i bromokriptinom, a kirurška terapija transfenoidalnom adenektomijom je sačuvana za pacijente koji ne podnose visoke doze dopaminergičkih agonista ili takva terapija nema učinka *(Melmed 2011).* Terapija dopaminergičkim agonistima se najčešće provodi doživotno uz redovitu kontrolu

serumske razine prolaktina. Na početku liječenja se osim serumske razine prolaktina, kontrolira i smanjenje volumena tumorske mase, najčešće MRI-om.



Slika preuzeta sa: http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/363/resources/images/print/5.html

(A - makroprolaktinom prije terapije kabergolinom; B – smanjenje makroprolaktinoma pod terapijom kabergolinom)

Od lijekova iz skupine dopaminergičkih agonista se najviše koriste kabergolin i bromokripitin u minimalnoj dozi koja pokazuje odgovarajući terapijski učinak, odnosno normalizaciju serumske razine prolaktina i smanjenje tumorske mase. Neučinkovitost dopaminergičkih agonista se očituje upravo kao hiperprolaktinemija pri primjeni maksimalnih podnošljivih doza te neuspješnost smanjenja tumorske mase za 50%. Drugi navedeni kriterij koji uključuje smanjenje tumorske mase smatra se važnijim kod terapije makroprolaktinoma, nego mikroprolaktinoma zbog većeg rizika od kompresije okolnih struktura kod većeg tumora *(Gillam 2006).* Iako još nije otkriven točan mehanizam koji dovodi do rezistencije prolaktinoma na dopaminergičke agoniste, postoje studije koje govore o pronađenom smanjenom broju dopaminskih receptora *(Gilliam 2006), (Melmed 2011).* Rezistencija na dopaminergičke agoniste ima najmanju incidenciju kod liječenja mikroprolaktinoma kod žena *(Di Sarno 2001).* Normalizacija serumske razine prolaktina kod terapije mikroprolaktinoma je vidljiva kod 57% pacijenata liječenih bromokriptinom i 90% pacijenata liječenih kabergolinom *(Webster 1994), (Verhelst 1999),* s time da velik broj pacijenata koji ne odgovore normoprolaktinemijom na terapiju bromokriptinom budu uspješno liječeni

kabergolinom *(Gillam 2006).* Najčešće nuspojave dopaminergičkih agonista uključuju gastrointestinalne smetnje kao što su mučnina i povraćanje, ali i glavobolje i pospanost. Pokušavaju se izbjeći postupnom titracijom doze i uzimanjem lijeka prije spavanja. Moguće su i promjene raspoloženja kao depresivnost ili anksioznost, psihotične epizode, promjene ponašanja, ali ove su promjene reverzbilne i nestaju nakon prestanka korištenja lijeka *(Gilliam 2006), (Noronha 2015).* Najnovije studije ne podržavaju teoriju o povezanosti dugotrajne upotrebe dopaminergičkih agonista i pojave srčane valvulopatije, ali tvrde da postoji opasnost od znatne kumulacije čak i pri najmanjim tjednim dozama kabergolina *(Drake 2014), (Tampourlou 2016).* Druga terapijaska linija rezervirana je za kirurško liječenje. Zbog vrlo dobrog odgovora na terapiju prve linije, odnosno terapiju dopmainergičkim agonistima koji za liječenje kabergolinom iznosi između 85% i 93% te niske stope nepodnošljivosti na taj lijek od svega 4%, kirurško liječenje se provodi u manjeg broja pacijenata. Operacija se izvodi transfenoidalnim putem uz pomoć mikroskopa, endoskopa ili oboje. Najmanje invazivan pristup kojim se izbjegava submukozna transseptalna disekcija, a samim time i najmanje neugodan za pacijenta je endonazalni endoskopski pristup. Iako transsfenoidalna operacija poluči uspjeh u čak 71% do 100% pacijenata podvrgnutih tom zahvatu te ima nisku stopu postoperacijskih komplikacija, veliki ograničavajući faktor je potreba za izrazitom stručnošću i iskustvom samog kirurga u takvom zahvatu što je najčešće moguće postići samo u velikim kirurškim centrima kroz koje prolazi velik broj pacijenata sa prolaktinomima *(Tampourlou 2016)* . Smatra se da bi od operativnog načina liječenja prolaktinoma najviše koristi u smislu postizanja bolje kvalitete života te ekonomske isplativosti imali mlađi pacijenti sa očekivanim trajanjem života dužim od 10 godina *(Jethwa 2016).* Jedan od oblika terapije koji se koristi prilikom liječenja prolaktinoma je radioterapija. Može se koristiti kao samostalna terapija ili adjuvantna terapija. Zbog sporog učinka, najčešće se koristi kao adjuvantna terapija nakon operacije tumora da bi se uklonila rezidua tumorske mase. Radioterapija se može provodi konvencionalno linearnim akceleratorom ili koristeći gamma-knife. Kod korištenja konvecionalne radioterapije je vrlo važno što preciznije odrediti ciljano područje zračenja te potpunu imobilizaciju glave kako bi se što više umanjio rizik od zračenja okolnog netumorskog tkiva. Postradijacijske posljedice, osim mučnine i povraćanja koje su kratkotrajne, uključuju i neke dugotrajnije kao alopecija i gubitak mirisa, oštećenja optičkog živca te oštećenje hipofizarnog tkiva sa mogućim deficitom nekih hipofizarnih hormona *(Melmed 2017a), (Melmed 2017b).*

2. HIPOTEZA

Liječenje makroprolaktinoma dopaminergičkim agonistima dovodi do značajne redukcije veličine tumora s time da se najznačajnije smanjenje tumora očekuje tijekom prve godine liječenja tim lijekovima.

3. CILJ RADA

Cilj ovog rada bio je analizirati dinamiku smanjenja veličine makroprolaktinoma uz terapiju dopaminergičkim agonistima.

4. ISPITANICI I METODE

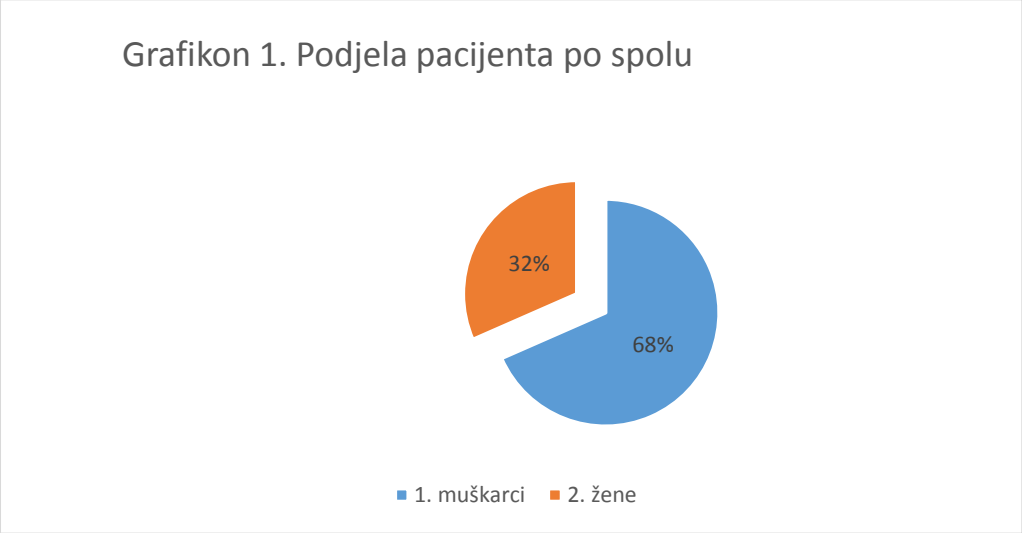
U istraživanju su analizirane povijesti bolesti pacijenata sa Zavoda za endokrinologiju Klinike za internu medicinu Kliničkog bolničkog centra Zagreba sa postavljenom dijagnozom makroprolaktinomima, odnosno prolaktinomima čiji je najveći promjer bio iznad 1 cm, a liječeni su isključivo dopaminergičkim agonistima.

Analizirani su podaci medicinske dokumentacije iz razdoblja između 2011. godine do kraja 2016. godine. Uključeno je ukupno 19 pacijenata od čega žene čine 6 (32%) pacijenata, a muškarci 13 (68%) pacijenata. Uključeni pacijenti su u dobi od 21 do 82 godine. Osim dobi i spola, parametri koji su analizirani su i veličina najvećeg promjera tumora pri postavljanju dijagnozi, vrsta inicijalne terapije (dopaminergičkoga agonista) i inicijalna doza lijeka. Također su analizirani parametri praćenja pacijenata, a oni uključuju veličinu najvećeg promjera tumora te dozu i vrstu terapije (dopaminergičkog agonista) nakon 6 mjeseci terapije, 12 mjeseci, 24 mjeseca, 36 mjeseci i 48 mjeseci terapije. Od dopaminergičkih agonista primjenjivan je jedan od dva lijeka, kabergolin ili bromergon s time da je kod nekih pacijenata došlo do zamjene jednog lijeka drugim o čemu će biti detaljnije u odlomku Rezultati. Promjer tumora prilikom dijagnoze izražen je u milimetrima, a mjeren je uz pomoć slika MRI. Podaci o točnoj veličini tumora kasnije tijekom liječenja dopaminergičkim agonistima i praćenja pacijenata nisu bili dostupni za sve pacijente, ali za sve pacijente su poznati podaci o tome da li se veličina tumora smanjivala ili stagnirala. MRI je metoda koja se najčešće koristi za dijagnozu tumorskih promjena hipofize. Pruža vjerodostojne podatke o veličini tumora i njegovom odnosu sa susjednim strukturama. Normalna veličina hipofize se proteže do 6 mm u djece do 8 mm u odraslih pacijenata, ali treba biti oprezan kod adolescenata i trudnica kada promjer hipofize može narasti i do 12 mm. Gustoća normalnog tkiva hipofize je na MRI slična okolnom moždanom tkivu, a kad postoji adenom vidi se smanjena gustoća tumorskog tkiva u odnosu na okolno zdravo tkivo. Erozija kosti i kalcifikacije, ako postoje su bolje vidljive na CT-u.

Parametri koji su analizirani (dob, spol, veličina tumora prilikom dijagnoze i za vrijeme liječenja pacijenta te vrsta terapije) su uneseni u program Microsoft Excel radi lakše analize.

5. REZULTATI

U razdoblju od početka 2011. godine do kraja 2016. godine na endokrinološkom odijelu Klinike za unutarnje bolesti KBC - a Zagreb sveukupno 19 pacijenata s prolaktinomina većim od 1 cm je obrađivano, praćeno i liječeno isključivo dopaminergičkim agonistima. Od 19 pacijenata bilo je 6 žena i 19 muškaraca.

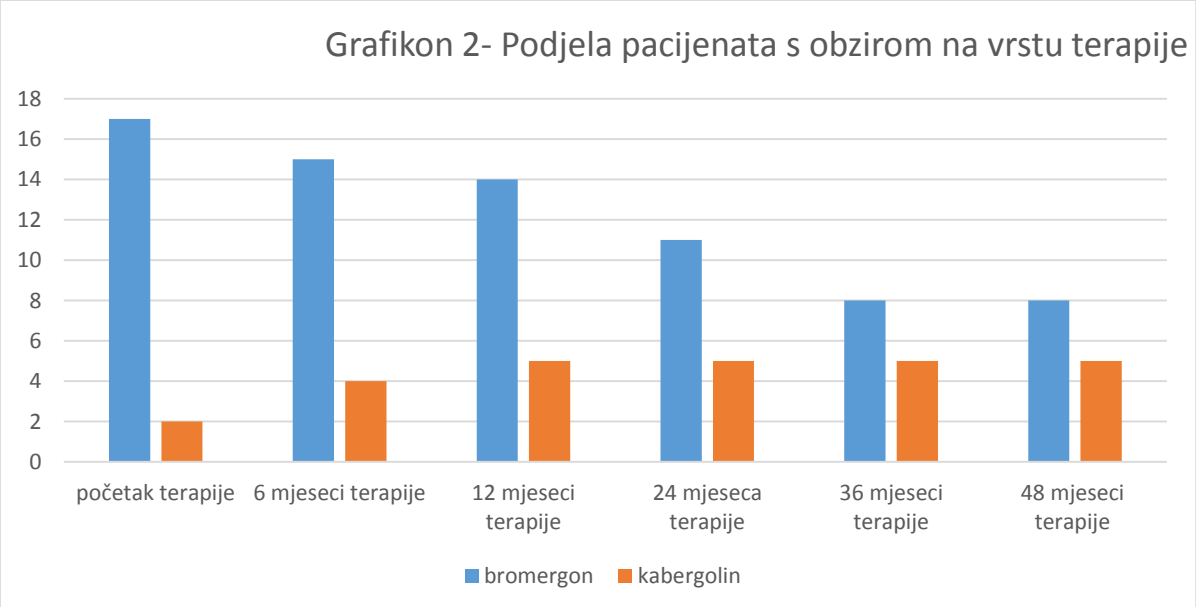


Kao što prikazuje *Tablica 1*, prosječna dob pacijenata prilikom postavljanja dijagnoze makroprolaktinoma je 44.5 ± 17.3, a medijan iznosi 44. Prosječna dob pri dijagnosticiranju makroprolaktinoma samo ženskih pacijentica je bila 40.2 ± 20.37, a medijan dobi za žene 34. Za muške pacijente prosjek dobi prilikom dijagnoze bio je 46.4 ± 15.5, a medijan dobi 47. Prilikom postavljanja dijagnoze makroprolaktinoma, prosječna veličina tumora mjerena u milimetrima iznosila je 25.6 ± 10.2 mm, a medijan 23 mm. Prosjek veličine tumora u ženskih pacijentica iznosi 21 ± 5.3 mm sa medijanom od 21 mm, a kod muškaraca prosjek veličine tumora je 27.7 ± 11.2 i medijan od 27 mm.

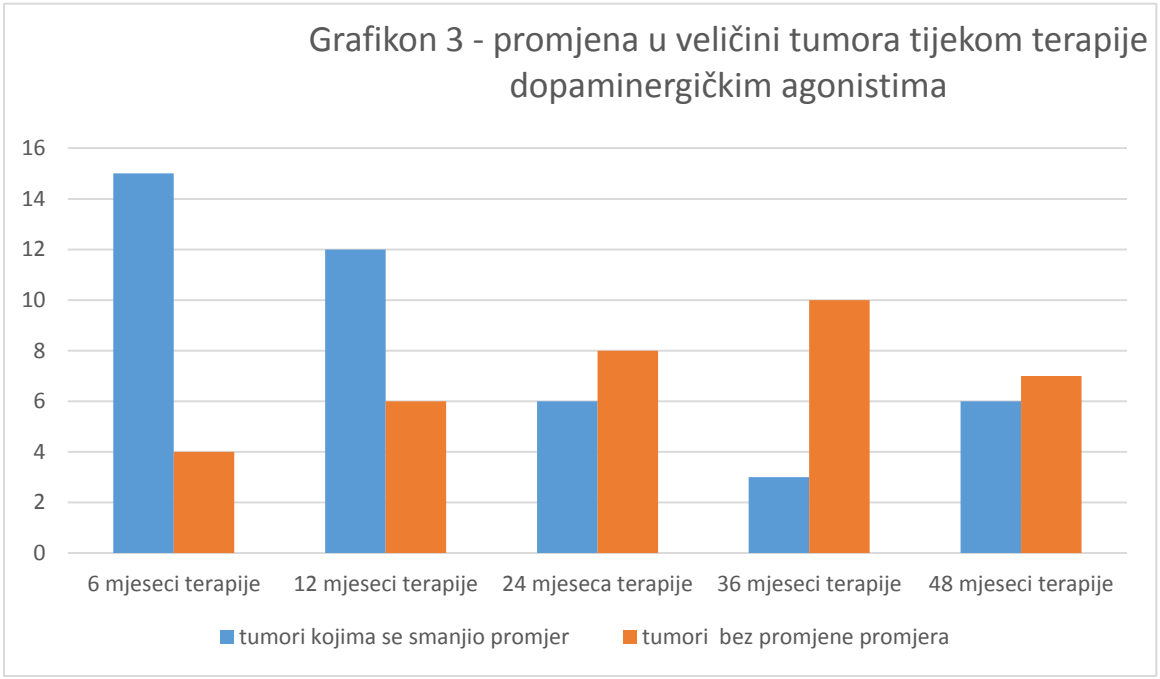
Tablica 1. Raspodjela pacijenata po dobi, spolu i veličini tumora

	UKUPNO	**MUŠKARCI**	**ŽENE**
BROJ PACIJENATA	19	13	6
DOB U GODINA			
Prosječna dob± SD	44.5 ± 17.3	46.4 ± 15.5	40.2 ± 20.4
Medijan	44	47	34
VELIČINA TUMORA PRI DIJAGNOZI (mm)			
Prosječna veličina ± SD	25.6 ±10.2	27.7 ± 11.2	21 ± 5.3
Medijan	23	27	21

Svi pacijenti liječeni su jednim od dva lijeka, kabergolinom ili bromergonom. Kao početnu terapiju 17 pacijenata je dobilo bromergon, a 2 pacijenta kabergolin. Međutim, tijekom liječenja pacijenta, kod nekih od njih je promijenjena terapija, odnosno jedan lijek je zamijenjen drugim. Podaci o mijenjaju lijekova su prikazani na *Grafikonu 2*. Nakon 6 mjeseci praćenja pacijenata, kod dva pacijenta je bromergon zamijenjen kabergolinom. Kod jednog od tih pacijenta, nakon 6 mjeseci terapije bromergonom veličina tumora je ostala ista kao na početku liječenja, a kasnije nakon što je uveden kabergolin dolazi do značajne redukcije u veličini tumora unutar 6 mjeseci liječenja kabergolinom. U kasnijem razdoblju kod tog pacijenta nije više bilo smanjena tumorske mase. Kod drugog pacijenta kojem je uveden kabergolin umjesto bromergona, tumorska masa se reducirala istim tempom tijekom liječenja i jednim i drugim lijekom. Nakon 12 mjeseci praćenja pacijenata, još je jednom pacijentu bromergon zamijenjen kabergolinom što nije utjecalo na dinamiku redukcije tumorske mase. Također, na *Grafikonu 2* je vidljivo i da se s vremenom smanjivao sveukupan broj praćenih pacijenata, a razlog tome je što nije svima dijagnosticiran tumor u isto vrijeme pa nisu jednako dugo praćeni.



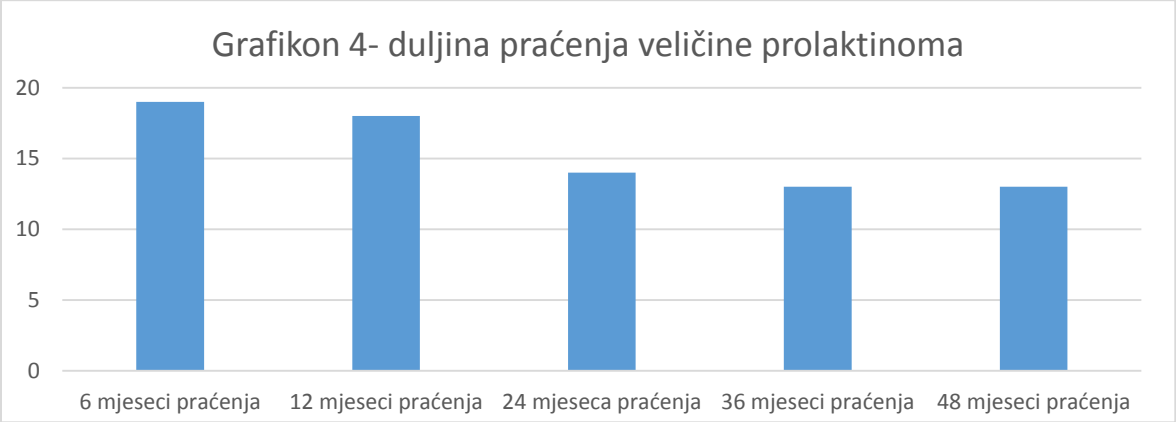
Grafikon 3 prikazuje dinamiku redukcije makprolaktinoma uz terapiju jednim od dva prethodno navedena lijeka (bromergon i kabergolin) kroz razdoblje od 6, 12, 24, 36 i 48 mjeseci od početka uzimanja lijeka. Nakon prvih 6 mjeseci liječenja dopaminergičkim agonistom od 19 pacijenta, u njih 15 (79%) je došlo do redukcije veličine tumora, a u njih 4 (21%) veličina tumora je stagnirala. Unutar 12 mjeseci od početka liječenja od 18 pacijenata u 12 (67%) tumor se smanjio, a kod 6 (33%) pacijenata nije došlo do promjene veličine prolaktinoma. Za jednog pacijenta nema podataka o veličini tumora u tom razdoblju. Nakon 24 mjeseca terapije, od 14 pacijenata u njih 6 (43%) se tumor smanjio u odnosu na prethodno mjerenje, a u 8 (57%) pacijenata veličina prolaktinoma je stagnirala. Za dvoje pacijenta nije bilo podataka o veličini tumora u tom razdoblju. 36 mjeseci od početka terapije od 13 pacijenata u njih 3 (23%) je zabilježeno smanjivanje prolaktinoma, a u njih 10 (77%) veličina stagnira. Nakon 48 mjeseci terapije, od 13 pacijenata u njih 6 (46%) je došlo do redukcije veličine prolaktinoma, a u 7 (54%) pacijenata je veličina stagnirala.



Kao i na Grafikonu 2 i na Grafikonu 3 je vidljivo smanjivanje sveukupnog broja pacijenata tijekom praćenja iz istog razloga, odnosno zbog različitog vremena postavljanja dijagnoze makroprolaktinoma i stoga nejednakog vremena praćenja pacijenata. Osim toga, vidljiva je razlika u ukupnom broju pacijenata na Grafikonu 2 i Grafikonu 3 u razdoblju od 12 i 24 mjeseca nakon početka terapije, a razlog tome je

što je za neke pacijente u tom razdoblju bila poznata terapija koji uzimaju, ali ne i podatak o veličini tumora.

Grafikon 4 prikazuje duljinu praćenja pacijenata, točnije duljinu praćenja promjene u veličini prolaktinoma od početka terapije dopaminergičkim agonstima. Prvih 6 mjeseci praćena je veličina prolaktinoma u 100% pacijenata, odnosno svih 19 pacijenata. 12 mjeseci od početka terapije kontrolirana je u 18 (95%) pacijenata. 24 mjeseci veličina prolaktinoma praćena je u 14 (74%) pacijenata, a 36 i 48 mjesecau 13 (68%) pacijenata.



6. RASPRAVA

Analizirani su podaci vezani uz dinamiku redukcije veličine makroprolaktinoma uz terapiju dopaminergičkim agonistima kod pacijenata liječenih na Zavodu za endokrinolgoiju KBC-a Zagreb u zadnjih 5 godina. Cilj je studije uočiti kad se tumori počinju smanjivati nakon početka terapije i koliko se dugo smanjuju uz tu terapiju.

Od 19 pacijenata uključenih u studiju, većinu od čak 13 (68%) pacijenata čine muškarci uz svega 6 (32%) žena. Također, uočeno je da je kod muškaraca dob postavljanja dijagnoze makroprolaktinoma nešto već nego kod žena. Prosječna dob muškaraca prilikom postavljanja dijagnoze je 46.4 ±5.5, a kod žena 40.2 ± 20.4. Osim toga, prosječna veličina prolaktinoma bila je veća kod muškaraca nego kod žena. Tako je kod muških pacijenata prosječna veličina prolaktinoma prilikom početka liječenja iznosila 27.7 ± 11.2, a kod žena 21 ± 5.3.

Naši demografski podaci u skladu su s dosadašnjim studijama koje pojavu većih makroprolaktinoma u muškaraca nego u žena i stariju dob prilikom postavljanja dijagnoze kod muškaraca nego u žena objašnjavaju manje izraženih i teže prepoznatljivim simptomima kod muškaraca *(Colao 2003), (Khare 2016).*

Uočeno je i da je kod nekih pacijenata došlo do mijenjanja terapije, odnosno zamjene jednog lijeka drugim. Kod svih pacijenata kod kojih je došlo do zamjene terapije, bromergon je zamijenjen kabergolinom zbog slabe podnošljivosti bromergona. Na početku liječenja samo jedan pacijent od 19 (5%) je započeo liječenje sa kabergolinom, a preostalih 18 (95%) sa bromergonom, međutim do kraja praćenja pacijenta, 48 mjeseci nakon početka liječenja bromergon je uzimalo 61%, a kabergolin 39% pacijenata.

Takvi rezultati također su u skladu s dosadašnjim istraživanjima koja govore o bromergonu kao najčešće korištenom dopaminergičkom agonistu u liječenju prolaktinoma, ali i o većoj učestalosti nuspojava uz bromergon nego uz kabergolin *(Ciccarelli 1996).*

Što se tiče dinamike redukcije volumena makroprolaktinoma, uočeno je da se kod najvećeg broja pacijenata tumor smanjivao tijekom prve godine dana terapije, i to značajnije unutar prvih 6 mjeseci nego unutar drugih 6 mjeseci. Unutar prvih 6 mjeseci terapije kod 79% pacijenata je došlo do smanjenja veličine tumora koja je bila mjerljiva na MRI. Unutar 12 mjeseci terapije do smanjena veličine tumora je došlo u 67% posto

pacijenata. Nakon prve dvije godine terapije tumor se smanjivao kod 43% pacijenata, a nakon 3 godine terapije kod samo 23% pacijenata. Nakon 48 mjeseci terapije tumor se smanjivao kod 46% pacijenata. U nijednog pacijenta nije uočen rast tumora uz terapiju dopaminergičkim agonistima.

7. ZAKLJUČAK

Zaključno, terapija makroprolaktinoma dopaminergičkim agonistima dovodi do značajne redukcije njihova volumena. Kod najvećeg broja pacijenata redukcija volumena se događa u relativno kratkom periodu, odnosno unutar prve godine dana terapije. Potrebne su dodatne studije da bi se istražilo da li postoji stvarna potreba za učestalim nadziranjem veličine tumora od svakih nekoliko mjeseci do godine dana kod pacijenata pod terapijom dopaminergičkim agonistima, a čiji je tumor pokazao smanjenje uz tu terapiju. U prilog tome govori i podatak iz ove studije kako kod nijednog pacijenta nije zabilježeno pogoršanje stanja u smislu povećanja tumora uz terapiju.

8. ZAHVALE

Zahvaljujem se svojoj obitelji, roditeljima Gojku i Borki, sestri Marijani, Mateju i prijateljima na bezuvjetnoj podršci tijekom cijelog studija. Zahvaljujem se i svojoj mentorici doc. dr.sc. Tini Dušek na potpori i uloženom vremenu i trudu tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

9. LITERATURA

- Blake CA (1974) Stimulation of pituitary prolactin and TSH release in lactating and proestrous rats. Endocrinology 94:503–508

- Burrov NG, Wortzman G, Rewcastle NB, Holgate RC, Kovacs K. (1981) Microadenomas of the pituitary and abnormal sellar tomograms in an unselected autopsy series. NEngl J Med ;304:156-8.

- Ciccarelli E, Camanni F (1996), Diagnosis and drug treatment of prolactinoma Drugs. 1996 Jun;51(6):954-65

- Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, Briganti F, Pivonello R, Di Somma C i sur. (2003) Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia European Journal of Endocrinology 2003; 148:325–331

- Delgrange E, Trouillas J, Maiter D, Donckier J, Tourniaire J. (1997) Sex-Related Difference in the Growth of Prolactinomas: A Clinical and Proliferation Marker Study. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82 (7): 2102-2107

- Di Sarno A, Landi ML, Cappabianca P, Di Salle F, Rossi FW, Pivonello R i sur. (2001) Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2001;186:5256–5261

- Freeman E. M., Kanyicska B., Lerant A., Nagy G. (2000) Prolactin: Structure, Function, and Regulation of Secretion. Physiological Reviews Published 10 January 2000 Vol. 80 no. 4, 1523-1631

- Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G & Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. Endocrine Reviews 2006;27:485–534.

- Iglesias P. , Diez J. J.(2013) Macroprolactinoma: a diagnostic and therapeutic update. Q J MED 2013; 106: 495-594

- Jethwa PR, Patel TD, Hajart AF, Eloy JA, Couldwell WT & Liu JK (2016). Cost-effectiveness analysis of microscopic and endoscopic transsphenoidal surgery versus medical therapy in the management of microprolactinoma in the United States. World Neurosurgery 2016; 87:65–76.

- Khare S, Lila AR, Patt H, Yerawar C, Goroshi M, Bandgar T, Shah NS (2016) Gender differences in macroprolactinomas: a single centre experience. Endocr Connect. 2016 Jan;5(1):20-7.

- Lawson DM, Gala RR (1975) The influence of adrenergic, dopaminergic, cholinergic and serotoninergic drugs on plasma prolactin levels in ovariectomized, estrogen-treated rats. Endocrinology 1975; 96:313–318

- Melmed S1, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, Wass JA (2011) Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Feb;96(2):273-88

- Melmed S, Jameson JL (2017a) Anterior pituitary: physiology of pituitariy hormones U: Jameson JL ur. Harrison's endocrinology, 4. izd. U.S.: McGraw-Hill Medical str 18-25

- Melmed S, Jameson JL (2017b) Anterior pituitary tumor syndromes U: Jameson JL urednik Harrison's endocrinology 4. izd. U.S.: MsGraw-Hill Medical str 35-55

- Nishioka H, Haraoka J, Akada K.(2003) Growth potential of prolactinomas in men: is it really different from women? Surg Neuro 2003; 59:386-91

- Noronha S, Stokes V, Karavitaki N & Grossman A (2015). Treating prolactinomas with dopamine agonists: always worth the gamble? Endocrine 2015; 51:205–210.

- Papanastasiou L,Fountoulakis S, Pappa T,Liberopoulos K,Malliopoulos D,Markou A,Piaditis (2014) G. Brain and optic chiasmal herniation following cabergoline treatment for a giant prolactinoma: wait or intervene? HORMONES 2014, 13(2):290-295

- Peterson M., MD. (1997) Prolactin: Physiologic and Pathologic Associations. 1997
  (dostupno na: http://library.med.utah.edu/kw/human_reprod/lectures/prolactin)

- Schaller B.(2005) Gender-related differences in prolactinomas. A clinicopathological study. Neuro Endrocrinol Lett 2005; 26:152-9

- Tampourlou M, Trifanescu R, Paluzzi A, Ahmed S, Karavitaki N. (2016) Therapy of endrocrine disease: Surgery in microprolactinomas: effectiveness and risks based on contemporary literature. European Journal of Endocrinology 2016;175: R89-R96

- Tuomisto J, Mannisto (1985) Neurotransmitter regulation of anterior pituitary hormones. Pharmacol Rev 1985;37:249–332

- Venkatesh Babu Segu, MD, MBBS, DM Endocrinologist, Texas Diabetes & Endocrinology. Prolactinoma Clinical Presentation. 2017
  (dostupno na: www.medscape.com article/124634-clinical /)

- Verhelst J, Abs R, Maiter D, van den Bruel A, Vandeweghe M, Velkeniers B i sur. (1999). Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1999; 84: 2518–2522

- Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I & Scanlon MF.(1994) A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. New England Journal of Medicine 1994;331:904–909

- Wojcikiewicz RJH, Dobson PR, Brwon BL (1984) Muscarinic acetylcholine receptor activation causes inhibition of cyclic AMP accumulation, prolactin, and growth hormone secretion in GH3 rat anterior pituitary tumor cells. Biochim Biophys Acta 805:25–29

10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 13.05.1991. u Beogradu u Republici Srbiji. Osnovnu školu sam pohađala u Zadru u Osnovnoj školi Šime Budinića u razdoblju od 1998. do 2006. godine. Srednjoškolsko obrazovanje prirodoslovno-matematičkog usmjerenja stekla sam u Zadru u Gimnaziji Jurja Barakovića u razdoblju od 2006. do 2010. godine. 2010. godine upisala sam studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Od stranih jezika govorim engleski i njemački.