

Associazione Medici Endocrinologi (AME) e International Chapter of Clinical Endocrinology (ICCE). Position statement di pratica clinica: tumori prolattino-secernenti

Renato Cozzi¹, Maria Rosaria Ambrosio², Roberto Attanasio³, Claudia Battista⁴, Alessandro Bozzao⁵, Marco Caputo⁶, Enrica Ciccarelli⁷, Laura De Marinis⁸, Ernesto De Menis⁹, Marco Faustini Fustini¹⁰, Franco Grimaldi¹¹, Andrea Lania¹², Giovanni Lasio¹³, Francesco Logoluso¹⁴, Marco Losa¹⁵, Pietro Maffei¹⁶, Davide Milani¹³, Maurizio Poggi¹⁷, Michele Zini¹⁸, Laurence Katznelson¹⁹, Anton Luger²⁰ & Catalina Poiana²¹
a nome di AME

¹Divisione di Endocrinologia, Ospedale Niguarda, Milano, Italy, ²Sezione di Endocrinologia e Medicina Interna, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Ferrara, Ferrara, Italy, ³Comitato Scientifico AME, Milano, Italy, ⁴Unità di Endocrinologia, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG), Italy, ⁵Neuroradiologia, Ospedale S. Andrea, Dipartimento NESMOS (Neuroscienze, Salute Mentale, Organi di Senso), Università Sapienza di Roma, Roma, Italy, ⁶Laboratorio Analisi Cliniche e Microbiologia, Synlab SRL, Calenzano (FI), Italy, ⁷Endocrinologia, Ospedale Martini, ASL Città di Torino, Torino, Italy, ⁸Unità Ipofisaria, Dipartimento di Endocrinologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Scuola di Medicina, Roma, Italy, ⁹Medicina Interna 2, Ospedale di Treviso, Treviso, Italy, ¹⁰IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Bologna, Italy, ¹¹Presidente AME, Unità di Endocrinologia e Metabolismo, Ospedale Universitario S. Maria della Misericordia, Udine, Italy, ¹²Dipartimento di Scienze Biomediche, Unità di Endocrinologia, IRCCS Humanitas, Centro Clinico e di Ricerca, Rozzano, Italy, ¹³Dipartimento di Neurochirurgia, IRCCS Humanitas, Centro Clinico e di Ricerca, Rozzano, Italy, ¹⁴Unità di Endocrinologia, Ospedale di Bisceglie, ASL BT, Bisceglie, Italy, ¹⁵Dipartimento di Neurochirurgia e Radiocirurgia Gamma Knife, IRCCS San Raffaele, Università Vita-Salute, Milano, Italy, ¹⁶Dipartimento di Medicina (DIMED), 3° Clinica Medica, Ospedale Universitario di Padova, Padova, Italy, ¹⁷Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Ospedale S. Andrea, Università Sapienza di Roma, Roma, Italy, ¹⁸Unità di Endocrinologia, Azienda Ospedaliera S. Maria Nuova IRCCS, Reggio Emilia, Italy, ¹⁹Department of Medicine, Stanford University Hospital, Stanford, CA, USA, ²⁰Division of Endocrinology and Metabolism, Medical University of Vienna, Vienna, Austria, and ²¹'Carol Davila' University of Medicine and Pharmacy – Endocrinology, "C.I. Parhon" National Institute of Endocrinology – Pituitary and Neuroendocrine Disorders, Bucharest, Romania

Questo documento riflette lo stato dell'arte al momento della pubblicazione e mira alla standardizzazione della pratica clinica. Queste informazioni devono sempre essere usate dai professionisti unite al giudizio clinico, dato che le raccomandazioni qui riportate potrebbero non essere appropriate per tutte le situazioni. Ogni decisione deve sempre essere presa alla luce delle risorse locali e del contesto clinico individuale.

Corrispondenza: R Cozzi
Email
dr.renatocozzi@gmail.com

Riassunto

I prolattinomi sono il tipo più frequente di adenoma ipofisario. Possono essere rilevati in differenti situazioni cliniche e richiedono sempre un approccio personalizzato. Per questa ragione, un gruppo di esperti italiani di neuroendocrinologia è stato incaricato di fornire indicazioni diagnostiche e terapeutiche facilmente applicabili in differenti contesti clinici. Questo documento fornisce 15 raccomandazioni diagnostiche e 54 raccomandazioni per il trattamento, stilate secondo il metodo GRADE. Il livello di accordo fra i membri del gruppo è stato valutato formalmente con la metodologia RAND-UCLA. Nell'ultimo secolo il prolattinoma è stato il paradigma di quel tipo di tumore ipofisario in cui il miglior risultato era ottenibile farmacologicamente, evitando nella maggior parte dei casi l'intervento neurochirurgico. Il grande miglioramento delle tecniche neurochirurgiche endoscopiche permette oggi una definizione intra-operatoria di gran lunga migliore del tessuto patologico e la remissione dei sintomi in molti pazienti con tumore ipofisario. Questo miglioramento della neurochirurgia sta quindi cambiando la strategia terapeutica nei prolattinomi, perché ottiene la guarigione definitiva in alcuni pazienti con la sospensione della terapia farmacologica.

*European Journal of
Endocrinology*
(2022) 186, P1–P33

1. Introduzione

1.a. Il motivo per cui nasce questo documento

I prolattinomi sono il tipo di adenoma ipofisario a maggior prevalenza. La terapia con dopamino-agonisti (DA) è stata classicamente considerata di prima linea, capace nella maggioranza dei pazienti di alleviare i sintomi, normalizzare l'iperprolattinemia e ridurre le dimensioni tumorali, mentre la chirurgia rappresentava un trattamento di seconda linea indicato solo in quella minoranza di pazienti resistenti o intolleranti ai DA, o con apoplessia, o in relazione alle preferenze del paziente (1). I progressi tecnici hanno migliorato l'esito chirurgico, portando ad asportazione completa del tumore e alto tasso di remissione della malattia con risparmio della funzione dell'ipofisi sana (2). Questo miglioramento degli esiti chirurgici potrebbe quindi cambiare in alcuni pazienti con prolattinoma il paradigma del trattamento cronico con DA come strategia terapeutica di prima linea.

Il prolattinoma è un'entità clinica che comprende diverse situazioni: micro- e macro-adenoma, maschi e femmine, pazienti con problemi di fertilità e donne post-menopausa, bambini e anziani, sensibilità e resistenza ai DA, presenza di effetto massa, comportamento aggressivo (3). È quindi necessario un trattamento sartoriale per affrontare un'ampia varietà di situazioni, tra cui il problema del trattamento con DA nel paziente con malattia psichiatrica.

Per discutere tutti questi aspetti, un gruppo di esperti italiani ha raccolto e confrontato le proprie esperienze sulle sfide diagnostiche e terapeutiche dei pazienti con prolattinoma, con lo scopo di definire nel modo migliore l'approccio clinico e le opzioni terapeutiche. Le società scientifiche che hanno promosso e sostenuto questo progetto (AME e ICCE) hanno scelto i componenti del gruppo di lavoro: 15 endocrinologi esperti nella gestione delle malattie ipofisarie (tra cui uno esperto nella metodologia scientifica), due neurochirurghi esperti di chirurgia ipofisaria operanti in un centro ipofisario ad alto volume, un medico di laboratorio e un neuroradiologo.

1.b. Metodologia

La ricerca della letteratura è stata fatta su Pubmed utilizzando i termini MeSH accoppiati alla ricerca di testo libero. La ricerca bibliografica è stata completata usando la funzione "Similar Articles" e seguendo gli autori delle pubblicazioni più rilevanti. Non è stato utilizzato alcun filtro per tipo di articolo,

data di pubblicazione, lingua e rivista.

Per questo documento è stato adottato il sistema GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) (4, 5, 6). Secondo il GRADE, le evidenze sono classificate in quattro livelli di qualità (alta, moderata, bassa, molto bassa), mentre le indicazioni sono classificate come forti ("raccomandazioni") o deboli ("suggerimenti"), in base alla qualità dell'evidenza a sostegno e al livello di accordo fra i membri del gruppo di lavoro (5). Quando possibile, a lato di ogni voce bibliografica è stato riportato il livello di evidenza (LoE) con la seguente simbologia: qualità molto bassa (⊗○○○), bassa (⊗⊗○○), moderata (⊗⊗⊗○) e alta (⊗⊗⊗⊗). In breve, un'evidenza di "qualità molto bassa" deriva da osservazioni cliniche non sistematiche (case report, serie di casi) o evidenza molto indiretta (p.e. endpoint surrogati); un'evidenza di "qualità bassa" deriva da studi osservazionali o da studi randomizzati controllati (RCT) con problemi metodologici importanti; un'evidenza di "qualità moderata" deriva da RCT con limitazioni significative o da studi osservazionali rigorosi; l'"alta qualità" deriva da RCT ben condotti e in casi eccezionali da forti evidenze da studi osservazionali privi di bias (5).

Per misurare il livello di accordo riguardo a raccomandazioni e suggerimenti fra i componenti del gruppo di lavoro, è stato applicato il metodo di appropriatezza RAND-UCLA (7). In breve, i membri del gruppo hanno attribuito a ogni raccomandazione o suggerimento un punteggio variabile da 1 (indicativo di massimo disaccordo) a 9 (indicativo di massimo accordo). Le indicazioni con un punteggio mediano fra 1 e 3 sono classificate come "inappropriate", fra 4 e 6 come "incerte" e fra 7 e 9 come "appropriate". Ovviamente sono stati scartati raccomandazioni e suggerimenti il cui punteggio ricadeva nell'intervallo "inappropriato". Inoltre, è stata calcolata la dispersione dei punteggi fra i membri del gruppo, considerata come indicatore del livello di accordo/disaccordo. Infine, per ogni raccomandazione/suggerimento sono state riportate le seguenti informazioni:

- appropriato: mediana nel range 7-9, senza disaccordo;
- incerto: mediana nel range 4-6 oppure qualunque mediana con disaccordo.

1.c. Epidemiologia, morbilità e mortalità

I prolattinomi sono il tipo più comune di adenoma ipofisario (circa il 50% del totale), con una prevalenza di ~50/100 000 e un'incidenza di 3-5 nuovi casi/100 000/anno (8, 9). Nelle casistiche autoptiche è stata rilevata una prevalenza maggiore di adenomi ipofisari non diagnosticati (10.4%, quasi sempre tumori molto piccoli), il 40% dei quali erano prolattinomi (10). In relazione alle dimensioni, sono classificati come microprolattinomi (microP, diametro < 10 mm) o macroprolattinomi (MP, diametro ≥ 10 mm). I microP si trovano soprattutto nelle donne in età fertile, mentre i MP sono più comuni negli uomini dopo i 50 anni. I tumori giganti (> 40 mm) sono rari (1-5% di tutti i prolattinomi), diagnosticati soprattutto negli uomini fra i 20 e i 50 anni (mediana 42) e più raramente in età più avanzata o nelle donne dopo la menopausa, ma anche nella popolazione pediatrica, con un rapporto maschio: femmina di ~9:1 (11, 12).

In alcuni casi, all'iperprolattinemia si associa l'ipersecrezione di altri ormoni (soprattutto GH).

I carcinomi PRL-secernenti sono rari e definiti come tali solo in presenza di metastasi cerebro-spinali, meningee o sistemiche (13).

I prolattinomi rappresentano il 4-8% degli adenomi ipofisari nelle casistiche cliniche di pazienti ultra65enni, ma negli anziani di ambo i sessi la prevalenza potrebbe essere sotto-stimata, vista la ridotta attenzione ai sintomi di ipogonadismo (9, 11).

Gli adenomi ipofisari sono rari nei bambini e negli adolescenti (3-4% di tutti i tumori intra-cranici in questo gruppo di età) (14). L'età media alla diagnosi è 16.1 ± 2.5 anni (range 4.5-20). L'incidenza dei prolattinomi in questo gruppo di età è 0.1 per milione e vengono diagnosticati più spesso nelle femmine (fino all'80% dei casi) (15). Nelle popolazioni pediatriche sono più frequenti i MP dei microP (58 vs 42%) (16). Come negli adulti, i prolattinomi sono più voluminosi e più frequentemente invasivi nei maschi (16).

I prolattinomi possono anche far parte del quadro di sindromi genetiche (cfr il paragrafo 4.d), con un comportamento più aggressivo.

I prolattinomi non si associano ad aumentata prevalenza di diabete, malattie cardio-vascolari e tumori, come dimostrato dallo studio di popolazione PROLEARS, su una coorte seguita per 26 anni a Tayside, in Scozia (17). È stata riportata mortalità precoce nei pazienti con MP ma non in quelli con microP. Gli autori ipotizzavano una correlazione con il deficit ormonale o il sovra-trattamento dell'ipopituitarismo.

2. Riassunto operativo delle raccomandazioni (R)

Tutte le R sono state formulate con accordo tra i membri del gruppo, secondo i criteri RAND-UCLA (7).

2.a. Diagnosi (cfr paragrafi 4.a per R 1-11, 4.b per R2, 4.c per R 12-15, 4.d per R 16)

- **R 1.** Raccomandiamo di misurare i livelli di PRL nei pazienti in cui esista un sospetto clinico: oligo-amenorrea, disfunzione erettile, galattorrea o infertilità, alterazioni neuroradiologiche della regione sellare (livello di accordo – LoA 9).
- **R 2.** Raccomandiamo una dettagliata raccolta anamnestica clinica e farmacologica, per escludere le cause di iperprolattinemia fisiologiche (gravidanza e allattamento), secondarie e iatrogene (LoA 9).
- **R 3.** Raccomandiamo di ripetere il prelievo per il dosaggio di PRL per confermarne l'aumento riscontrato casualmente, previo inserimento di un catetere venoso con infusione di soluzione fisiologica per 15-20 minuti. Tale procedura può essere evitata se i valori sono francamente aumentati (> 80-100 ng/mL) (LoA 9).
- **R 4.** Sugeriamo che ogni clinico debba avere familiarità con le metodiche di laboratorio per il dosaggio della PRL (unità di misura, ecc) (LoA 8).
- **R 5.** Raccomandiamo uno screening per la macroprolattina nei pazienti 1) asintomatici, 2) con quadro clinico atipico, 3) con valori di PRL contraddittori in dosaggi eseguiti con metodi differenti, 4) in cui la PRL non si abbassa durante la terapia con DA, e suggeriamo questo screening nei pazienti con macroadenoma e valori di PRL nella cosiddetta "area grigia" (100-200 ng/mL) (LoA 9).
- **R 6.** Raccomandiamo che nel caso di adenoma voluminoso (> 3 cm) associato con valori di PRL normale o solo lievemente aumentata, la PRL venga dosata dopo diluizioni seriate del campione per escludere l'effetto gancio (cfr testo per dettagli) (LoA 8).
- **R 7.** Sugeriamo che nei pazienti con tumore ipofisario il livello dei valori di PRL possa essere utile per definire l'eziologia dell'iperprolattinemia: livelli > 200-250 ng/mL sono quasi sempre dovuti a macroprolattinoma (MP) (LoA 8).
- **R 8.** Sugeriamo che per facilitare il follow-up dei pazienti con MP in corso di trattamento farmacologico, sia opportuno definire un livello di partenza preciso per la PRL (non accontentarsi di una indicazione vaga come "maggiore di 1000

ng/mL”) (LoA 8).

- **R 9.** Raccomandiamo di eseguire alla diagnosi uno screening per ipopituitarismo (LoA 9):
 - in tutti i pazienti con MP;
 - solo se c'è un sospetto clinico nei microprolattinomi (microP).
- **R 10.** Sugeriamo la valutazione dei livelli di IGF-I in tutti i tumori PRL-secernenti alla diagnosi (LoA 7.5).
- **R 11.** Raccomandiamo che nei casi di iperprolattinemia di possibile origine iatrogena, la RM con Gd venga eseguita solo nel caso che l'iperprolattinemia persista dopo sospensione o sostituzione (se possibile) del farmaco sospetto, oppure se la sospensione non sia praticabile (LoA 9).
- **R 12.** Sugeriamo un'accurata valutazione neuroradiologica guidata dal contesto clinico per evitare falsi positivi (LoA 9).
- **R 13.** Dopo l'inizio della terapia con DA raccomandiamo il controllo RM entro 3-6 mesi per i MP e lo suggeriamo entro 1 anno per i microP. Un follow-up più precoce deve essere considerato in caso di pazienti non responsivi o di comparsa di nuovi sintomi (LoA 9).
- **R 14.** Sugeriamo di limitare l'uso del Gd durante il follow-up (specie nei MP) (LoA 8).
- **R 15.** Raccomandiamo di sospettare un'origine genetica del prolattinoma in relazione all'anamnesi familiare, alla precoce insorgenza dell'adenoma (i.e. prima dei 20 anni), al comportamento aggressivo (i.e. crescita tumorale incontrollata con un trattamento appropriato) e alla coesistenza di altre endocrinopatie (LoA 8.5).

2.b. Trattamento

Aspetti generali (cfr paragrafi 5.a, 5.b, 5.c, 5.f)

- **R 16.** Sugeriamo di discutere la strategia terapeutica all'interno di un gruppo multidisciplinare, soprattutto nel caso dei MP (questa avrebbe dovuto essere una raccomandazione forte, ma è stata declassata per le limitazioni del mondo reale) (LoA 8).
- **R 17.** Raccomandiamo che ogni volta che si prende in considerazione la neurochirurgia, il paziente sia inviato a un neurochirurgo ipofisario esperto (definito come tale in relazione all'abilità e al numero di interventi effettuati, come dettagliato nel testo) (LoA 9).
- **R 18.** Raccomandiamo di presentare l'adenomectomia trans-sfenoidale come opzione praticabile in qualunque paziente che abbia un adenoma asportabile radicalmente (microP o MP incluso), idealmente durante una valutazione congiunta con l'endocrinologo e il neurochirurgo

(LoA 9).

- **R 19.** Sugeriamo l'adenomectomia trans-sfenoidale ogni volta che sia necessario un trattamento e il paziente non sia disposto ad assumere una terapia farmacologica cronica (LoA 9).
- **R 20.** Raccomandiamo il trattamento con DA, in particolare con cabergolina (Cab), alla minima dose efficace in grado di controllare l'ipersecrezione di PRL e il volume tumorale (LoA 9).
- **R 21.** Sugeriamo il trattamento con bromocriptina (Br) nei pazienti con intolleranza a Cab che non siano candidati a chirurgia, e nel caso di mancata disponibilità di Cab o nei paesi a basso reddito (LoA 8).
- **R 22.** Raccomandiamo di avvertire il paziente che inizia il trattamento con Cab (e chi lo assiste) sul possibile sviluppo di un disordine del controllo degli impulsi (ICD) e di indagare regolarmente la comparsa di sintomi psichiatrici durante il trattamento cronico (LoA 8.5).
- **R 23.** Sugeriamo l'auscultazione cardiaca periodica e l'ecocardiografia nei pazienti con un soffio cardiaco o la cui posologia di Cab sia > 2 mg/settimana, senza però trascurare cause extra-endocrine di coinvolgimento valvolare (LoA 7).

Microprolattinoma (cfr paragrafi 5.b, 5.c)

- **R 24.** Raccomandiamo come scopo del trattamento la regressione del quadro clinico, soprattutto dell'ipogonadismo (LoA 9).
- **R 25.** Sugeriamo come opzione appropriata la semplice osservazione clinica se non sono presenti ipogonadismo o galattorrea, come pure i contraccettivi estrogenici orali nelle donne che non cercano una gravidanza (LoA 8.5).
- **R 26.** Raccomandiamo la chirurgia nei pazienti resistenti/intolleranti ai DA (LoA 9).
- **R 27.** Raccomandiamo la sospensione del DA nella donna dopo la menopausa (LoA 7.5).

Macroprolattinoma (cfr paragrafi 5.a, 5.b, 5.d, 5.f)

- **R 28.** Raccomandiamo il trattamento di prima linea con Cab sotto stretto controllo clinico e laboratoristico, per dare un rapido miglioramento dei sintomi neuro-oftalmici, indipendentemente dalle dimensioni del tumore e dalla gravità del danno neurologico e oftalmico (LoA 9).
- **R 29.** Raccomandiamo l'adenomectomia eseguita da un chirurgo ipofisario esperto nei pazienti il cui danno neuro-oftalmico grave non migliora rapidamente in corso di DA (entro due settimane), o che siano resistenti/intolleranti ai DA, o in cui si

verifichi una perdita di efficacia del DA (scappamento) (LoA 9).

- **R 30.** Raccomandiamo un follow-up attento e stretto nei pazienti con risposta parziale al DA, che sono da inviare rapidamente a un neurochirurgo esperto se l'efficacia del trattamento con DA viene meno (LoA 9).
- **R 31.** Sugeriamo che nella maggior parte dei pazienti con buona risposta al DA, dopo normalizzazione della PRL e riduzione del volume tumorale il follow-up possa essere proseguito con sicurezza con la sola valutazione annuale dei livelli di PRL. In tali casi la RM può essere eseguita ad anni alterni o a intervalli più prolungati, e perfino evitata se i livelli di PRL rimangono normali (LoA 8).
- **R 32.** Raccomandiamo la valutazione urgente da parte di un ORL o un neurochirurgo in caso di rino-liquorrea (LoA 9).
- **R 33.** Sugeriamo che il trattamento cronico con DA in questa tipologia di pazienti possa essere interrotto solo nei pazienti con completa scomparsa (o almeno dimezzamento) della massa tumorale, con persistenza di valori di PRL nella parte inferiore del range di normalità dopo progressiva diminuzione del dosaggio di DA, con un'attenta valutazione trimestrale dei livelli di PRL e dello stato gonadico (LoA 7.5).
- **R 34.** Raccomandiamo contro la sospensione del DA nel paziente con MP che in corso di trattamento cronico abbia persistenza di tessuto tumorale e livelli patologici di PRL (LoA 9).
- **R 35.** Raccomandiamo la terapia radiante nei pazienti con MP in cui la malattia non possa essere controllata con DA e chirurgia (LoA 9).
- **R 36.** Sugeriamo che la radioterapia, indipendentemente dalla tecnica, venga discussa nell'ambito di un team ipofisario multidisciplinare (LoA 9).
- **R 37.** Sugeriamo di preferire la radiochirurgia, se disponibile e tecnicamente praticabile, rispetto alla radioterapia frazionata, a meno che il tumore sia troppo vicino alle vie ottiche o tenda a infiltrare diffusamente le strutture anatomiche circostanti (LoA 9).
- **R 38.** Raccomandiamo un follow-up prolungato a cadenza annuale per valutare efficacia e sicurezza della radioterapia (LoA 9).

2.c. Casi particolari

Bambini (cfr paragrafo 5.e.i)

- **R 39.** Sugeriamo il trattamento con DA nei bambini con prolattinoma, per preservare la

normale funzione ipofisaria, riservando la neurochirurgia ai casi resistenti o intolleranti a questo trattamento (LoA 9).

Terapia sostitutiva con ormoni sessuali, contraccezione, fertilità, gravidanza, menopausa (cfr paragrafi 5.b.iii, 5.e.ii, 5.e.iii, 5.e.iv)

- **R 40.** Raccomandiamo che nei pazienti con ipogonadismo persistente il trattamento sostitutivo con testosterone (TRT) venga avviato precocemente, entro 3-6 mesi dall'avvio del DA, a patto che i valori di PRL siano in progressiva discesa (LoA 9).
- **R 41.** Raccomandiamo una valutazione individuale della terapia sostitutiva gonadica nelle donne con MP e ipogonadismo (LoA 9).
- **R 42.** Sugeriamo che il trattamento ormonale sostitutivo nelle donne ipogonadiche venga proseguito almeno fino all'età della menopausa fisiologica (LoA 9).
- **R 43.** Sugeriamo gli estroprogestinici come opzione contraccettiva sicura nelle donne con microP e in quelle con MP e buona risposta ai DA (LoA 8.5).
- **R 44.** Sugeriamo che la fertilità sia ripristinata con l'uso di gonadotropine, quando richiesto (LoA 9).
- **R 45.** Raccomandiamo la pianificazione della gravidanza (LoA 9).
- **R 46.** Raccomandiamo una corretta e completa informazione della paziente in gravidanza, con la garanzia di un facile accesso alla consulenza endocrinologica (LoA 9).
- **R 47.** Raccomandiamo il trattamento con DA (preferibilmente Cab per la miglior tollerabilità) nella donna che cerca la gravidanza e la sospensione di tale trattamento alla conferma della gravidanza (LoA 9).
- **R 48.** Raccomandiamo contro la valutazione dei livelli di PRL in corso di gravidanza (LoA 9).
- **R 49.** Raccomandiamo il solo follow-up clinico durante la gravidanza nelle pazienti con microP o con un piccolo residuo intra-sellare di MP (LoA 9).
- **R 50.** Raccomandiamo che nelle pazienti con MP in gravidanza venga eseguita a cadenza trimestrale una valutazione clinica, neuro-oftalmica e della funzione ipofisaria (LoA 9).
- **R 51.** Raccomandiamo contro l'esecuzione di RM ipofisaria durante la gravidanza che decorre senza problemi e nell'immediato periodo post-partum (LoA 9).
- **R 52.** Raccomandiamo una valutazione neuro-oftalmica e della funzione ipofisaria e l'esecuzione di RM senza Gd nelle pazienti in cui durante la gravidanza compaiono sintomi compatibili con

effetto massa (LoA 9).

- **R 53.** Raccomandiamo la ripresa di DA (preferibilmente Cab) nelle pazienti con MP che diventano sintomatiche durante la gravidanza, per ottenere la rapida remissione dei sintomi, terapia da proseguire anche dopo il parto (LoA 9).
- **R 54.** Sugeriamo il parto vaginale nelle donne con microP (a meno di diversa indicazione ostetrica) e una valutazione individuale in quelle con MP (LoA 9).
- **R 55.** Raccomandiamo che nelle donne con prolattinoma, la cui gravidanza si sia svolta senza problemi, sia consentito l'allattamento, ritardando l'eventuale ripresa della terapia con DA (LoA 9).
- **R 56.** Sugeriamo l'utilizzo di misure contraccettive non ormonali dopo il parto o la fine dell'allattamento, per valutare in tutte le donne i livelli di PRL a 3-6 mesi e in quelle con MP anche la RM (LoA 8).
- **R 57.** Raccomandiamo di ricominciare il DA nelle donne con ripresa post-partum di iperprolattinemia sintomatica (LoA 9).
- **R 58.** Raccomandiamo la sospensione del DA dopo la menopausa nel microP, con monitoraggio annuale della PRL se aumentata e della RM in caso di aumento progressivo (LoA 8).
- **R 59.** Raccomandiamo di proseguire il trattamento con DA nel MP dopo la menopausa, utilizzando la dose più bassa in grado di tenere sotto controllo la crescita tumorale, con follow-up dettato dallo stato clinico (LoA 9).

Miscellanea (cfr paragrafi [5.e.v](#), [5.e.vi](#), [5.e.vii](#))

- **R 60.** Sugeriamo di non modificare le modalità di trattamento del prolattinoma in presenza di cancro della mammella (LoA 9).
- **R 61.** Sugeriamo di valutare i livelli di PRL prima di iniziare un trattamento neurolettico (LoA 8).
- **R 62.** Raccomandiamo una stretta collaborazione fra endocrinologo e psichiatra per la gestione dei pazienti con disturbi psichiatrici e iperprolattinemia (LoA 9).
- **R 63.** Sugeriamo che il paziente con prolattinoma in trattamento anti-psicotico può essere trattato con DA, con una valutazione individualizzata di efficacia e sicurezza (LoA 8).
- **R 64.** Sugeriamo la valutazione dello stato di salute ossea per decidere sull'eventuale aggiunta di un trattamento osteo-protettivo (LoA 9).

Resistenza a DA e malattia aggressiva (cfr paragrafi [5.e.viii](#), [5.f](#))

- **R 65.** Raccomandiamo uno stretto follow-up in

tutti i pazienti con MP, soprattutto nei maschi visto il loro aumentato rischio di decorso sfavorevole (LoA 9).

- **R 66.** Raccomandiamo che in caso di resistenza o scappamento al DA o di crescita tumorale incontrollata, un team ipofisario esperto avvii rapidamente un approccio multimodale (re-intervento chirurgico + radioterapia + DA) (LoA 9).
- **R 67.** Raccomandiamo la terapia con temozolomide nei pazienti con MP resistenti a DA e sottoposti senza successo a trattamenti chirurgici e/o radianti o in quelli con evidenza di metastasi (LoA 9).
- **R 68.** Sugeriamo di sospendere la temozolomide dopo il 3° ciclo di trattamento nei pazienti con malattia in progressione (LoA 8.5).
- **R 69.** Sugeriamo l'utilizzo di approcci sperimentali nei pazienti con malattia aggressiva che non hanno risposto a temozolomide (LoA 8).

3. Aspetti clinici

3.a. Quali disturbi portano il paziente alla valutazione

Il paziente può arrivare all'attenzione del medico in seguito a diversi sintomi, variabili anche in relazione a sesso ed età.

Le **donne in età fertile** lamentano sintomi endocrini: oligo-amenorrea o accorciamento della fase luteale (con cicli più frequenti) (85-90%) (1, 8, 18), diminuzione della libido (19), infertilità anovulatoria (20), galattorrea spontanea o provocata. La galattorrea è presente in circa il 90% delle donne prima della menopausa (21). La galattorrea può comparire occasionalmente al di fuori del periodo dell'allattamento in donne con cicli normali e normali valori di PRL ("galattorrea idiopatica non puerperale") (22).

Le **donne dopo la menopausa** si presentano di solito con sintomi da effetto massa correlati a tumori voluminosi (vedi sotto), mentre la galattorrea è meno frequente, dato che le ghiandole mammarie non sono più stimolate da estrogeni e progesterone (21).

Circa metà dei **maschi** si presenta tipicamente con sintomi causati dalla massa tumorale (vedi sotto), l'altra metà con sintomi da ipogonadismo (8): più frequentemente calo della libido, disfunzione erettile, diminuzione del volume dell'ejacolato, infertilità con alterata spermatogenesi, meno frequentemente ginecomastia e galattorrea (23). Questi effetti sono causati in gran parte da alterazione della secrezione di gonadotropine e ipotestosteronemia (24). A causa

dell'ipogonadismo, possono verificarsi diminuzione della massa e forza muscolare e anemia (11).

La presentazione clinica nei **bambini e adolescenti** dipende dall'età e dal sesso (16, 25). Nel periodo pre-puberale, i segni più frequenti sono cefalea, deficit di crescita e difetti campimetrici, mentre durante la pubertà si aggiungono galattorrea, ipogonadismo, o arresto della progressione puberale.

Nei pazienti con una nuova diagnosi di prolattinoma un sintomo di esordio può essere l'**incremento ponderale** (26), con un meccanismo non chiaro (27), da considerare nell'algoritmo diagnostico e terapeutico dei prolattinomi. La prevalenza di sovrappeso e obesità alla diagnosi sembra alta, sia in età pediatrica (16) che nell'adulto (28,29). Nei pazienti di sesso maschile con prolattinoma è frequente il calo ponderale con la normalizzazione dei livelli di PRL (29).

I pazienti di qualunque età possono arrivare all'attenzione medica per **sintomi da effetto massa**, presenti in circa metà dei pazienti con MP (8). Il più frequente è il **deficit visivo**, dovuto all'estensione/invasione verso l'alto dell'adenoma con compressione chiasmatica, che si manifesta soprattutto con difetti campimetrici, come quadrantopsia unilaterale o bilaterale supero-temporale o emianopsia bitemporale. La **cefalea** è frequente nei MP (ma può raramente comparire anche nei microP) (30, 31, 32, 33). L'**ipopituitarismo** può dipendere dalla compressione diretta dell'adenoma sull'ipofisi normale o dalla compressione del peduncolo ipofisario con disconnessione ipotalamica, o anche da apoplezia (8). In caso di apoplezia i sintomi di presentazione possono essere cefalea grave, deficit visivo e oftalmoplegia.

Altri sintomi dipendono dalla direzione verso cui l'adenoma si estende. Se è verso l'alto, può arrivare a causare idrocefalo. In caso di estensione caudale, si può arrivare molto raramente alla distruzione delle strutture della base cranica, con rino-liquorrea spontanea (34). L'estensione dell'adenoma in altre direzioni può causare paralisi di altri nervi cranici (gli oculo-motori VI, IV, III), deficit auditivo, emiparesi, epilessia temporale, o demenza per l'estensione nel lobo frontale (35).

3.b. Conseguenze dell'iperprolattinemia

Osteoporosi

L'iperprolattinemia di per sé o attraverso l'ipogonadismo induce un aumento del turnover osseo, con predominanza del riassorbimento e, di conseguenza, aumento di osteopenia e osteoporosi

(11, 36, 37, 38). Nei pazienti con prolattinoma sono stati riportati soppressione dei livelli di osteocalcina (OC), alti livelli di NTX e aumento del rapporto RANKL/osteoprotegerina (OPG) (39, 40). L'osso trabecolare del rachide e dell'anca è più colpito dell'osso corticale del radio distale sia nei maschi che nelle femmine: il contenuto minerale osseo a livello del rachide è generalmente ridotto del 20-30% e quello dell'avambraccio del 2.5-10% (41). La differenza di perdita ossea fra i vari siti è probabilmente dovuta al turnover più rapido dell'osso trabecolare.

L'iperprolattinemia tumorale di per sé o attraverso l'ipopituitarismo può impedire il raggiungimento del picco di massa ossea nei giovani (42) e la densità minerale ossea (BMD) può essere ridotta nei pazienti con prolattinoma a esordio infantile (43).

L'ipogonadismo ipogonadotropo è ritenuto il principale meccanismo responsabile delle alterazioni ossee indotte dall'iperprolattinemia (44, 45, 46, 47). Alcuni studi clinici recenti hanno suggerito anche un'azione diretta dell'iperprolattinemia sull'osso. È stata dimostrata una maggior prevalenza di fratture vertebrali sia nell'uomo che nella donna con prolattinoma, indipendentemente dallo stato gonadico (48, 49). In una casistica di 78 donne con adenoma ipofisario PRL-secernente la prevalenza di fratture vertebrali sembrava correlata alla durata e gravità dell'iperprolattinemia, alla BMD e al trattamento. Nei prolattinomi rispetto ai controlli è stato anche riportato un aumento del 60% del rischio di fratture cliniche prima della diagnosi (50). D'altra parte, lo studio PROLEARS ha mostrato un aumentato rischio di fratture, ma solo nel sottogruppo di iperprolattinemia iatrogena (17).

Qualità della vita (QoL)

Sono disponibili pochi dati sulla QoL dei pazienti affetti da iperprolattinemia e prolattinoma (51, 52, 53, 54, 55). La maggior parte è stata condotta su popolazione femminile e con il questionario auto-somministrato SF36, che non indaga i sintomi relativi a sessualità e ipogonadismo. I sintomi più frequentemente riportati sono ansia, depressione, affaticamento e diminuzione del senso di benessere. Alcuni studi hanno anche riportato disturbi del sonno. Anche se di solito la QoL migliora con il trattamento, possono persistere deficit degli aspetti fisici ed emotivi, come pure isolamento sociale. Ci sono dati discordanti sulla correlazione fra i livelli di PRL e la sensazione di benessere.

4. Aspetti diagnostici

Alla diagnosi di iperprolattinemia si arriva misurando i livelli basali di PRL. L'iperprolattinemia è il tratto caratteristico non solo dei tumori PRL-secernenti ma anche delle neoplasie non-secernenti della regione ipotalamo-ipofisaria e di altri disordini che devono essere esclusi prima di porre la diagnosi di prolattinoma.

L'**ordine di grandezza** dei livelli di PRL può essere utile per orientare sull'eziologia dell'iperprolattinemia. Livelli di PRL e dimensioni del prolattinoma sono generalmente correlati, con valori fino a 150 ng/mL nella maggior parte dei pazienti con microP e maggiori di 200-250 ng/mL in quelli con MP. L'aumento dei livelli di PRL può dipendere da lesioni ipofisarie non-secernenti (i cosiddetti pseudo-prolattinomi): adenomi non-secernenti e altri processi tumorali, infettivi e infiammatori che coinvolgono l'ipotalamo, la regione peri-sellare, il peduncolo ipofisario e l'ipofisi stessa, o una sella vuota primaria.

Questo "**effetto peduncolo**" è dovuto alla disconnessione tra l'ipotalamo e l'ipofisi, con la conseguente compromissione delle vie inibitorie dopaminergiche e l'aumento dei livelli di PRL. Nei macroadenomi ipofisari, livelli di PRL inferiori a 100 ng/mL possono essere attribuiti a questo fenomeno, mentre concentrazioni di PRL fra 100 e 200 ng/mL rappresentano una "zona grigia" che deve portare alla diagnosi differenziale tra prolattinoma e pseudo-prolattinoma (56, 57,58, 59).

4.a. Il rompicapo dei dosaggi della PRL e la diagnostica di laboratorio (R 1–10)

Requisiti pre-analitici

La secrezione di PRL è pulsatile, con livelli fisiologicamente maggiori durante il sonno e di primo mattino (60).

La secrezione è stimolata da diversi fattori: stress emotivo, puntura venosa, esercizio, deambulazione e dieta ricca di proteine (61). Di conseguenza, per avere una valutazione attendibile bisogna dosare i livelli ematici di PRL su campioni raccolti al mattino, con il paziente sveglio da almeno due ore, a riposo, a digiuno dalla sera precedente (62). In fase diagnostica, nei casi di iperprolattinemia lieve, l'inserimento di un catetere endovenoso 15-20 minuti prima del prelievo per il dosaggio di PRL è un metodo semplice e pratico per eliminare l'interferenza dello stress (63).

Requisiti analitici

Il **dosaggio** di PRL viene eseguito di solito con tecniche non competitive, eterogenee, a "sandwich", con l'uso di due anticorpi che riconoscono differenti epitopi sulla molecola polipeptidica. I metodi per la PRL devono essere calibrati contro standard di riferimento con unità di potenza internazionale nota, come il primo WHO IRP 75/504, il secondo standard internazionale (IS) 83/562, o il terzo IS 84/500.

Le dimensioni molecolari della PRL sono **eterogenee**. Nella maggioranza dei sieri di soggetti normali e iperprolattinemici si riconoscono tre varianti maggiori (64). La forma monomeric (little PRL), da cui dipende la quasi totalità dell'attività biologica e immunologica della molecola, rappresenta l'80–95% del totale nei casi di normoprolattinemia e iperprolattinemia vera. Altre isoforme di PRL hanno attività biologica inferiore: la dimerica (big PRL) e la polimerica o macroprolattina (big-big PRL) rappresentano, rispettivamente, meno del 10% e dell'1% dei livelli totali di PRL nei sieri normali.

La **macroprolattinemia** rappresenta uno stato di iperprolattinemia caratterizzato dalla predominanza di big-big PRL (almeno il 60% della PRL circolante), che deve essere sospettato in soggetti asintomatici o senza i sintomi tipici. La natura della macroprolattina è eterogenea, ma è composta principalmente da un complesso antigene-anticorpo fra PRL monomeric e IgG. L'alto peso molecolare della macroprolattina ne impedisce l'accesso al recettore della PRL a livello degli organi bersaglio, con conseguente assenza dei sintomi correlati all'iperprolattinemia. La prevalenza della macroprolattinemia va dall'8 al 42% nei soggetti con iperprolattinemia (revisione in (56)). Questi pazienti devono essere rassicurati sul fatto che non sono necessari né studi di diagnostica per immagini a livello ipofisario, né trattamento con DA, né follow-up.

In assenza di quadri clinici eclatanti, errata diagnosi e cattiva gestione erano evenienze frequenti prima dell'introduzione dello screening della macroprolattina (65), per determinare le quantità relative di macroprolattina e PRL monomeric nei campioni ematici dei pazienti iperprolattinemici. Il gold standard per la diagnosi di macroprolattinemia è la cromatografia con filtrazione su gel, ma dato che questo metodo è lungo e dispendioso, per lo screening si utilizza la precipitazione del siero con polietilenglicole. È ora disponibile un immuno-dosaggio in chemiluminescenza per la PRL monomeric, con minore interferenza con la big-big PRL. Il recupero di livelli di PRL < 40% è indicativo della predominanza di macroprolattina, mentre un recupero > 60% porta

alla diagnosi di iperprolattinemia monomerica (60). Per la diagnosi è comunque opportuno tener conto del valore assoluto della PRL monomerica (normale o aumentato) dopo la rimozione delle forme polimeriche (60). La valutazione della macroprolattinemia è raccomandata anche dal punto di vista economico, perchè riduce l'utilizzo della diagnostica per immagini e di trattamenti con DA non necessari e inefficaci (66). È stata riportata l'associazione di macroprolattinemia e prolattinoma con sintomi iperprolattinomici tipici (67).

Livelli di PRL inappropriatamente bassi possono dipendere dal cosiddetto **effetto gancio**. Si tratta di un artefatto di laboratorio causato da livelli di PRL estremamente alti, che saturano l'anticorpo di rilevazione usato nel sistema di dosaggio a sandwich della PRL, portando al rilievo di valori falsamente bassi (60, 68). L'effetto gancio può essere smascherato ripetendo il dosaggio della PRL dopo diluizione del campione di siero: i valori rilevati subiranno un drammatico aumento nel paziente con MP e rimarranno invece invariati nel caso di adenoma non-funzionante (60, 68). Al giorno d'oggi e con i moderni sistemi di dosaggio l'effetto gancio è un'evenienza rara, da considerare nel caso di voluminoso adenoma ipofisario (≥ 3 cm) associato a livelli di PRL normali o lievemente aumentati (≤ 250 ng/mL).

Nei casi in cui il referto del laboratorio non indica un valore preciso di PRL, ma solo "livello maggiore di, per esempio, 200 o 470 ng/mL (i livelli corrispondenti al valore maggiore della curva di calibrazione utilizzata dalle piattaforme più diffuse per gli immuno-dosaggi)", deve essere considerata la diluizione del campione, per stabilire un livello di partenza chiaro per il successivo follow-up in corso di trattamento farmacologico.

Ogni volta che vi sia una discrepanza tra i livelli misurati di PRL e il quadro clinico o neuroradiologico, bisogna considerare ed escludere **interferenze di laboratorio**. La biotina contenuta in molti integratori da banco può provocare interferenze in molti dosaggi che impiegano anticorpi biotinilati (69). Il dosaggio di PRL deve essere ripetuto dopo sospensione della sostanza interferente per alcuni giorni. Un'altra possibile causa rara di errore diagnostico è la presenza di anticorpi eterofili, a cui si può porre rimedio con un adeguato trattamento del campione (70).

Valutazione endocrina nei pazienti con prolattinoma

Nel caso del MP, come in tutti i macroadenomi ipofisari, bisogna eseguire uno screening per ipopituitarismo. In tutti i pazienti bisogna eseguire un dosaggio della cortisolemia mattutina e dell'FT4, per avviare tempestivamente una terapia sostitutiva appropriata in

caso di deficit (71). Se non sono stati già dosati, bisogna misurare i livelli di testosterone nel maschio e di estradiolo nella femmina. Le indagini ormonali possono essere completate con la valutazione delle gonadotropine.

Nel caso del microP, anche se sono stati segnalati occasionalmente casi di ipopituitarismo (72), queste indagini ormonali per l'asse tiroideo e surrenalico devono essere eseguite solo in presenza di un sospetto clinico.

È opportuno eseguire un dosaggio di IGF-I alla diagnosi in tutti i pazienti con prolattinoma, indipendentemente dalle dimensioni tumorali, per escludere la presenza di un'ipersecrezione mista GH + PRL (73). La ricerca di altre ipersecrezioni ipofisarie associate deve essere guidata dal contesto clinico.

4.b. Alla caccia delle cause non tumorali di iperprolattinemia (R 2,11)

In molti pazienti l'aumento delle concentrazioni seriche di PRL dipende da cause fisiologiche, come la gravidanza o lo stress, dalla somministrazione di farmaci, o è secondario a patologie differenti dal prolattinoma. In questi casi i livelli PRL sono generalmente aumentati solo in modo lieve.

Patologie non endocrine

Nella cirrosi epatica, l'aumento di PRL dipende dall'aumento degli estrogeni e dalla diminuzione del tono dopaminergico. Le concentrazioni sono generalmente minori di 100 ng/mL e correlate al punteggio di Child-Pugh (74).

Nella nefropatia cronica, per la diminuita clearance renale e l'alterato equilibrio dei neurotrasmettitori si rilevano livelli serici di PRL nell'ambito 30-100 ng/mL (75). I livelli di PRL possono essere anche maggiori nel paziente con nefropatia cronica che assume farmaci che interferiscono con l'inibizione dopaminergica della PRL. Solo il trapianto renale ripristina normali livelli di PRL nei pazienti con insufficienza renale.

Aumentate concentrazioni di PRL sono state raramente riportate nella cosiddetta iperprolattinemia neurogena: manipolazione mammaria (mammoplastica, piercing), malattie della parete toracica (come l'Herpes Zoster), neurinoma dei nervi intercostali (11).

Un'altra evenienza rara è il grave eccesso di PRL associato all'aneurisma della carotide interna (76).

Endocrinopatie diverse dal prolattinoma

È già stato descritto l'effetto peduncolo dovuto alla disconnessione fra ipotalamo e ipofisi (*cfr sopra*).

È ben noto l'aumento della PRL nell'ipotiroidismo primario, di entità correlata alla gravità dell'ipotiroidismo stesso. L'iperplasia delle cellule tireotrope e lattotrope indotta dalla stimolazione da parte del TRH nei pazienti più giovani può portare a un aumento radiologicamente evidenziabile delle dimensioni ipofisarie e a errata diagnosi di adenoma ipofisario, mentre la terapia sostitutiva con tiroxina porta a normalizzare tali dimensioni (77).

Nell'11-16% delle pazienti affetti da PCOS si osserva un aumento dei livelli di PRL e nel 50-70% di esse è presente un microP (8). L'aumento della PRL è generalmente lieve ma può contribuire all'iperandrogenismo (11).

Effetti iatrogeni

Molti farmaci possono aumentare i livelli serici di PRL attraverso differenti meccanismi. Quello più comune e importante è l'antagonismo a livello del recettore dopaminergico di tipo 2 (D2R), ma altri possibili meccanismi sono l'inibizione della sintesi di dopamina, la sua deplezione, e gli effetti sul metabolismo o l'azione della serotonina (tabella 1).

I farmaci anti-psicotici e anti-depressivi sono di gran lunga i più frequentemente implicati (78). Comparsa e gravità dell'iperprolattinemia dipendono dalla singola molecola, ma esiste una suscettibilità individuale, dipendente da età, sesso e polimorfismi del D2R (79). I livelli di PRL sono generalmente inferiori a 100 ng/mL, ma alcuni pazienti possono avere valori superiori.

Gli anti-psicotici di prima generazione o tipici (fenotiazine, tioxanteni, butirrofenoni) hanno un alto potenziale iperprolattinizzante. L'iperprolattinemia provocata dai neurolettici di seconda generazione o atipici è generalmente meno frequente e di minor gravità (eccetto con amisulpiride e risperidone). Alcuni anti-psicotici di seconda generazione, come aripiprazolo, quetiapina, clozapina, ziprasidone e olanzapina, hanno una probabilità molto bassa di aumentare la PRL, e l'aripiprazolo può perfino

diminuirlo (80). Con l'uso degli anti-depressivi l'aumento di PRL è generalmente lieve, eccezion fatta per gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI).

Gli anti-emetici e pro-cinetici domperidone, metoclopramide e L-sulpiride determinano un aumento importante dei livelli di PRL dovuto all'antagonismo a livello del D2R. Questo effetto non è trascurabile, visto che si tratta di farmaci da banco.

Gli estrogeni provocano aumento della PRL (81), ma questo effetto è meno rilevante con i dosaggi attualmente impiegati nelle terapie contraccettive o sostitutive. Nella maggior parte degli studi sulla terapia estrogenica sostitutiva (ERT) per la menopausa gli effetti sui livelli di PRL sono stati assenti o minimi con dosi giornaliere fino a 1.25 mg di estrogeni coniugati o 50 µg di estradiolo (60). Circa il 20% delle donne che assumono contraccettivi orali combinati sviluppa un'iperprolattinemia lieve (60), ma nei casi di iperprolattinemia moderata-severa (> 50 ng/mL) è opportuno tener presente la possibilità di una concomitante causa organica.

Ogni qual volta si sospetti una causa iatrogena di iperprolattinemia, il dosaggio di PRL deve essere ripetuto dopo sospensione per 3-4 giorni del farmaco "incriminato". Se questo non è fattibile o sicuro (come nella maggior parte dei pazienti in terapia anti-psicotica), bisogna eseguire una RM per escludere la presenza di una massa sellare (60).

Iperprolattinemia idiopatica

In alcuni pazienti con aumento dei valori serici di PRL non si riesce a identificare una causa specifica. Bisogna escludere condizioni fisiologiche, farmaci e patologie endocrine e non endocrine, nonché la presenza di macroprolattina (*cf* il paragrafo 4.a.) e la RM ipofisaria deve essere normale. Il rischio di un successivo sviluppo di microP è molto basso in questi casi (82).

Esistono casi familiari molto rari, dovuti a mutazioni del recettore per la PRL (83).

Tabella 1 Cause iatrogene di iperprolattinemia.

Anti-psicotici	Anti-psicotici di prima generazione o tipici: fenotiazine, tioxanteni, butirrofenoni
Anti-depressivi	Neurolettici di seconda generazione o atipici: amisulpiride, risperidone
Farmaci cardio-vascolari	Triciclici: imipramina, amitriptilina
Farmaci gastro-intestinali	Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina
Miscellanea	Reserpina, verapamil, α-metil-DOPA
	Metoclopramide, domperidone, L-sulpiride, cimetidina, ranitidina
	Oppioidi, morfina, cocaina, marijuana
	Anestetici
	Estrogeni

4.c. Diagnostica per immagini delle lesioni che producono PRL: quando e come (R 11–14)

Specifiche tecniche

La RM rappresenta il gold standard per la diagnosi radiologica di prolattinoma. La valutazione standard della RM prevede immagini pesate in T1 (senza e dopo contrasto con Gd) e in T2, in proiezioni coronali e sagittali. Nei casi in cui nelle immagini pre-contrasto non si evidenzia un microP, si possono usare sequenze dinamiche con Gd in T1 (84). Nella malattia di Cushing è stato segnalato il miglioramento della sensibilità nell'identificazione di un microadenoma con la RM a 3-T rispetto a quella a 1.5-T (85), ma non esistono dati in tal senso per i microP, per cui non c'è un'indicazione assoluta a studiare questi pazienti con la RM a 3-T. In situazioni particolari possono essere utili sequenze addizionali, dette "T star" (T*), particolarmente utili per evidenziare sangue o calcificazioni.

La tomografia computerizzata (TC) a scopo diagnostico viene ancora eseguita solo nei pazienti con contro-indicazioni assolute alla RM. La TC identifica i prolattinomi come la RM, ma l'accuratezza è decisamente inferiore in caso di microadenoma. La TC viene solitamente eseguita, dopo la RM, prima della chirurgia trans-sfenoidale per valutare l'anatomia dei seni paranasali.

Prolattinomi alla RM

Gli adenomi ipofisari sono di solito lievemente ipointensi o isointensi in T1 e hanno intensità variabile in T2 (86). Uno studio ha segnalato iperintensità in T2 in confronto alla normale sostanza grigia nell'80% dei prolattinomi (87). È comune rilevare piccole cisti e foci emorragici e possono essere presenti livelli fluido-fluido. Le sequenze in T2 possono aiutare a riconoscere un'emorragia ipofisaria, che appare di solito ipointensa in queste sequenze sia in acuto che nelle fasi croniche, mentre le componenti cistiche saranno iperintense (88). La risposta alla terapia è simile alle forme non cistiche (87, 89). Nel 15-20% dei casi in cui un macroadenoma comprime il chiasma ottico, si evidenzia un'iperintensità di segnale in T2/FLAIR, dovuta a edema lungo le vie ottiche. La maggior parte dei macroadenomi prende nettamente il contrasto nelle sequenze in T1 post Gd, ma l'impregnazione è disomogenea. Nel 5-10% dei casi è presente un sottile ispessimento della dura (la cosiddetta coda durale), che è più tipica dei meningiomi. Molti microadenomi appaiono lievemente ipointensi nelle sequenze in T1 con Gd, altri possono impregnarsi in modo netto e diventare isointensi con l'ipofisi che prende normalmente il contrasto, divenendo quindi

virtualmente invisibili. I microP nella maggior parte dei casi assumono il contrasto più lentamente dell'ipofisi normale. Nel 10-30% dei casi i microP si visualizzano solo con le sequenze dinamiche in T1 post Gd. Il Gd è essenziale nella diagnosi di molti microadenomi visibili solo dopo contrasto, mentre nei macroadenomi permette di delineare meglio alcuni aspetti, come l'invasione del seno cavernoso e la posizione dell'ipofisi normale residua.

I **falsi positivi** sono uno dei problemi principali con la diagnostica per immagini in un paziente con sospetto microP, soprattutto se i livelli ormonali sono bassi. I falsi positivi possono dipendere dall'interpretazione di una variante anatomica come patologica o da artefatti tecnici e sono particolarmente pericolosi, perché trasformano un soggetto normale in un paziente che verrà avviato a follow-up e terapie non necessarie. Per questa ragione, è fondamentale che la RM dell'ipofisi sia eseguita con un'apparecchiatura di almeno 1.5 T, secondo una metodologia rigorosa che deve comprendere i vari passaggi prima descritti, e venga interpretata da un neuroradiologo.

Nel caso del microadenoma le principali **diagnosi differenziali** sono il microadenoma clinicamente non funzionante, la cisti della tasca di Rathke e la cisti della pars intermedia. Le principali diagnosi differenziali del macroadenoma sono l'iperplasia ipofisaria, il meningioma, le metastasi, il craniofaringioma, il carcinoma, l'aneurisma, l'ipofisite e il cordoma (90). Queste patologie si differenziano facilmente dai prolattinomi per i sintomi clinici, gli aspetti neuroradiologici e soprattutto i livelli di PRL.

L'**invasione** evidenziabile alla RM delle strutture locali da parte di un adenoma ipofisario si correla all'esito post-operatorio (91, 92, 93). È stato dimostrato che il punteggio di Knosp, utilizzato per valutare l'estensione dell'adenoma nel seno cavernoso alla RM pre-operatoria, è predittivo dell'invasione tumorale riscontrata in corso di intervento, della radicalità della resezione e della remissione ormonale post-operatoria.

L'**emorragia intra-ipofisaria** è significativamente più frequente nel MP (20%) rispetto al microP (3%), indipendentemente dalla terapia con DA. È più comune nelle donne, di solito non causa sintomi e possono essere necessari parecchi mesi per la risoluzione completa (in media 26) (94). L'emorragia subclinica è molto più frequente dell'apoplessia ipofisaria. L'**apoplessia** può essere il sintomo di esordio di un adenoma ipofisario non precedentemente rilevato e la diagnosi spesso non viene posta fino all'esecuzione della RM.

Diagnostica per immagini nel follow-up

Non c'è consenso sul **timing** del follow-up neuroradiologico nei pazienti con prolattinoma. Dopo

l'inizio della terapia con DA le linee guida dell'Endocrine Society (ES) suggeriscono la ripetizione routinaria della RM entro 1 anno per i microP ed entro 1-3 mesi per i MP, secondo il contesto clinico (1). Viene suggerito un follow-up più ravvicinato nei MP se i livelli di PRL aumentano nonostante il trattamento o compaiono nuovi disturbi visivi, cefalea, o nuovi deficit ormonali (1).

Anche se esiste una chiara correlazione tra dimensioni dell'adenoma e livelli di PRL (57, 58, 59), sia prima che durante il trattamento, in alcuni rari casi c'è una discordanza fra le variazioni delle dimensioni tumorali e dei livelli di PRL durante la terapia (95). L'ingrandimento delle dimensioni di un MP in corso di terapia con DA mentre i livelli di PRL sono stabili o si riducono, è correlato a emorragia intra-ipofisaria nella maggior parte dei casi (96). La ripetizione della RM, dopo la prima eseguita a 1-3 mesi dall'inizio della terapia con DA, deve basarsi sul contesto clinico individuale: variazioni del quadro neuro-oftalmico ed endocrino, dimensioni dell'adenoma prima del trattamento, segni di invasività, pregressa chirurgia, velocità di riduzione dei livelli di PRL e del volume tumorale in corso di trattamento, sesso, stato estrogenico e non ultimo aderenza al trattamento (97). Nel corso del trattamento cronico con DA è estremamente importante rivedere l'intera serie di immagini delle diverse RM disponibili, perché piccole variazioni progressive potrebbero essere non rilevate confrontando solo le immagini degli ultimi 2 studi consecutivi.

L'ingrandimento di un microP in corso di terapia con DA è estremamente raro (96). Questo dato ha portato alcuni esperti a raccomandare di non eseguire il controllo RM nei microP (98), a meno che non si rilevi un aumento significativo dei valori di PRL (p.e. > 250 ng/mL), o compaiano cefalea grave, deficit campimetrico o dell'acuità visiva o paralisi dei nervi cranici (99, 100).

Il deposito dei chelati di Gd in molti tessuti (101) ha portato a un dibattito sugli effetti a lungo termine dell'esposizione al Gd e al suggerimento di evitare l'esecuzione di RM con Gd nel follow-up a lungo termine dei MP.

4.d. Quando sospettare una malattia genetica e come farne uno screening (R 15)

I prolattinomi sono per la maggior parte sporadici, come gli altri tipi di adenoma ipofisario, ma nell'1.5-3% dei casi esiste una componente familiare.

In tutti i pazienti con prolattinoma bisogna fare un'accurata anamnesi familiare e personale alla ricerca di una forma ereditaria. Il sospetto di forma genetica è più fondato in caso di insorgenza precoce

dell'adenoma e di comportamento aggressivo.

La neoplasia endocrina multipla (MEN) di tipo 1 (MEN-1) è una sindrome autosomica dominante ad alta penetranza, nell'ambito della quale il prolattinoma rappresenta l'adenoma ipofisario più frequente, presente nel 40% dei pazienti (anche se l'adenoma ipofisario correlato alla MEN-1 rappresenta meno del 3% di tutti gli adenomi ipofisari). È necessario dosare la calcemia per escludere l'iperparatiroidismo primario, che è la manifestazione più comune di MEN-1. Lo screening dei tumori ipofisari deve partire dai 9 anni di età nei portatori della mutazione di *menin* (102). I prolattinomi nell'ambito della MEN-1 erano tradizionalmente considerati più aggressivi delle forme sporadiche, ma studi recenti in pazienti sottoposti a screening precoce non hanno confermato tale differenza (103).

L'adenoma ipofisario familiare isolato (FIPA) è caratterizzato dalla presenza nelle famiglie colpite di soli adenomi ipofisari. Il gene più frequentemente coinvolto è *AIP* (Aryl hydrocarbon receptor Interacting Protein). La trasmissione è autosomica dominante con penetranza relativamente bassa. I tipi più frequenti sono il prolattinoma e il somatotropinoma e il comportamento è aggressivo (104).

La PRL è frequentemente aumentata nel complesso di Carney e nella sindrome X-LAG ma il quadro clinico è dominato dall'eccesso di GH.

Nella MEN-4 non sono stati ancora riportati prolattinomi.

5. Aspetti terapeutici

5.a. Scopi del trattamento

Il trattamento ideale dipende dal tipo di prolattinoma:

- nel microP si deve mirare a ripristinare l'eugonadismo e la fertilità e a far scomparire la galattorrea;
- nel MP si devono ottenere la riduzione del volume tumorale (con regressione dei sintomi neurologici e oftalmici), la normalizzazione dell'iperprolattinemia (con conseguente ripristino dell'eugonadismo e della fertilità), e la risoluzione della galattorrea.

5.b. Trattamenti farmacologici

5.b.i. Farmaci dopaminergici (R 20–23, 27–31, 33–34)

In quasi tutti i pazienti il DA rappresenta la prima linea di trattamento del prolattinoma, che sia un microadenoma, un macroadenoma o un adenoma gigante (1).

Il DA normalizza i valori di PRL in quasi il 90% dei pazienti con iperprolattinemia idiopatica o microP, e nel 75–80% di quelli con macroadenoma (105). È stata osservata riduzione del volume tumorale in più

del 90% dei pazienti con MP non precedentemente trattati (57).

Gli effetti ormonali e tumorali sono mediati dal legame del DA al D2R sulla membrana della cellula adenomatosa, che porta alla riduzione della sintesi e secrezione di PRL e alla riduzione del volume delle cellule tumorali fino all'apoptosi (106).

I DA disponibili sono cabergolina (Cab), bromocriptina (Br), quinagolide, pergolide e metergolina. Pergolide e quinagolide non sono in commercio in Italia e la metergolina viene usata solo di rado.

La **Cab** è il DA di prima scelta, per l'efficacia, la lunga durata d'azione (emivita di 63–109 ore) e gli effetti collaterali relativamente poco frequenti (107). La Cab è una scelta migliore della Br, che è stato il primo DA impiegato, per la maggior efficacia nel ridurre e normalizzare i livelli di PRL, nel ridurre il volume tumorale e per la miglior tollerabilità (108). La biodisponibilità di Cab non è influenzata dall'ingestione di cibo (107). In generale, la terapia con Cab viene cominciata con 0.25–0.5 mg/settimana in una o due somministrazioni dopo cena o al momento di andare a letto. Se necessario, la dose viene poi titolata in relazione al quadro clinico, aumentandola ogni 1-3 mesi nel microP, ogni settimana nel MP con deficit visivo (109).

La **Br** è ancora impiegata in alcuni pazienti: quelli ben controllati con il farmaco da molti anni, quelli che non tollerano la Cab o alcuni casi aneddotici di resistenza a Cab (110). La Br viene abitualmente somministrata in 2 o 3 dosi refratte quotidiane, ma è stato dimostrato che una singola dose serale ha la stessa efficacia. Per prevenire effetti collaterali, è consigliabile iniziare il trattamento con una bassa dose (1.25 mg) durante il pasto serale o al momento di andare a letto, aumentandola poi gradualmente di 1.25 mg ogni 2-7 giorni (111). È raro siano impiegate dosi maggiori di 30 mg/die.

Microadenomi. Scopo del trattamento è far regredire gli effetti dell'iperprolattinemia, come la galattorrea spontanea, e ripristinare la funzione gonadica, cioè cicli ovulatori nella donna, normali livelli di testosterone e potenza sessuale nell'uomo, e libido in entrambi i sessi. Il trattamento deve essere proposto anche alle donne iperprolattinemiche con cicli regolari anovulatori e desiderio di gravidanza, e agli uomini iperprolattinemici con normali livelli di testosterone che lamentano disfunzione erettile. La riduzione del volume tumorale non è un obiettivo da perseguire nel microP, perché la storia naturale dei microP non trattati evidenzia la rarità della crescita tumorale in questo ambito (112), anche in presenza di

invasione tumorale locale. Le donne amenorroiche in età fertile senza desiderio di gravidanza possono essere trattate solo con contraccettivi orali, senza DA, se non lamentano sintomi suggestivi di aumento del volume tumorale e/o galattorrea, se i livelli di PRL non aumentano in modo sostanziale e se in corso di questo trattamento non si osserva ingrandimento del tumore (1).

Nelle donne la Cab deve essere somministrata alla minima dose in grado di ripristinare cicli regolari e sopprimere la galattorrea. La risposta clinica compare entro 12 settimane circa nell'80-90% delle pazienti. A situazione stabilizzata, l'obiettivo viene mantenuto di solito con 0.25 mg per due volte alla settimana oppure 0.5 mg una volta alla settimana, in relazione alla tollerabilità e alle preferenze della paziente. Le pazienti devono essere informate che il trattamento può ripristinare l'ovulazione molto velocemente e che quindi devono pensare a una copertura contraccettiva se necessaria. In una revisione di 14 studi prospettici in pazienti con iperprolattinemia di diversa origine, la Cab aveva normalizzato i livelli di PRL nel 73-96% dei casi ed era stata riportata una riduzione del volume tumorale nel 50-100% dei microP (113).

La **risposta clinica** è ampiamente variabile. In alcune donne solo la completa normalizzazione della PRL porta a ripristino dei cicli ovulatori, mentre in altre la risposta clinica si osserva nonostante valori di PRL ancora patologici. Al contrario, nei maschi i livelli di testosterone sono normalizzati e l'attività sessuale pienamente recuperata solo dopo la normalizzazione dei livelli di PRL, che può richiedere parecchie settimane. La dose di Cab, quindi, deve essere individualizzata, aumentandola fino a 1.0-2.0 mg/settimana (o anche più) o diminuendola fino alla minima efficace.

Il DA deve essere sospeso in gravidanza (*cf* [paragrafo 5.e.iii](#)) e può essere interrotto in alcuni casi particolari: la donna in peri-menopausa, la donna asintomatica in post-menopausa, o l'uomo asintomatico senza ipogonadismo in cui si può considerare semplicemente il monitoraggio periodico della PRL (114, 115, 116, 117).

Macroprolattinomi. In questi pazienti gli scopi del trattamento sono la rapida regressione dei sintomi neuro-oftalmici, se presenti, la normalizzazione dei livelli di PRL e la riduzione del volume tumorale. Il primo obiettivo è d'obbligo in tutti i pazienti, mentre gli altri due devono essere perseguiti ma non sempre si riesce a raggiungerli.

La Cab è sempre la prima opzione nel MP, anche in quei pazienti con un adenoma molto voluminoso e/o con sintomi neurologici gravi o difetti visivi. In questi pazienti l'attenta titolazione della dose può rapidamente

migliorare i sintomi neurologici e visivi e abbassare drasticamente i livelli di PRL.

Nella maggior parte dei MP la Cab è efficace a dosi da 0.5 a 2 mg/settimana MP (118). Dosi di Cab anche molto basse (0.5 mg/settimana) possono ottenere una marcata riduzione dei livelli di PRL e una riduzione del volume tumorale anche nei pazienti con adenoma molto voluminoso e livelli di PRL molto alti.

La risposta al DA, per quanto molto comune, non può essere prevista con certezza (119). Non ha avuto successo il tentativo di creare retrospettivamente un punteggio predittivo che combinava parametri demografici, biochimici e tumorali (120). Quindi, vale la pena di iniziare sempre il trattamento, monitorando i livelli di PRL e il volume tumorale. Per quanto riguarda l'efficacia del DA a lungo termine, è stato riportato un buon valore predittivo dei primi valori di PRL in corso di trattamento (considerati in diverse casistiche come valore assoluto o come diminuzione percentuale rispetto al basale o come abbassamento al di sotto di una soglia predefinita) o della riduzione precoce del volume tumorale (con cut-off differenti in differenti casistiche) (120), valutati a 6 mesi (121) o anche prima (122, 123, 124). Al contrario, è stato recentemente riportato, ma non ancora confermato, che alla diagnosi l'eterogeneità del segnale del prolattinoma in T2 rappresenta un fattore predittivo negativo di risposta ormonale al DA (87).

Nei pazienti responsivi la Cab ottiene una progressiva diminuzione dei livelli di PRL e del volume tumorale, che continua per anni, raggiungendo nella maggior parte dei casi la normalizzazione ormonale e la riduzione del volume tumorale fino alla scomparsa o all'empty sella. In questi pazienti altamente responsivi la dose di Cab può essere progressivamente diminuita (fino a 0.25-0.5 mg alla settimana o anche con somministrazione a intervalli più prolungati). D'altra parte, in qualche paziente resistente, in cui la dose media di Cab non ottiene gli obiettivi ormonali e tumorali, può essere necessario un aumento progressivo della dose di farmaco (125). È aneddótico il caso di dosi estremamente elevate (fino a 7-12 mg/settimana). È ragionevole continuare ad aumentare la dose se a questo corrisponde una sostanziale diminuzione dei livelli di PRL, ma per evitare effetti collaterali si raccomanda il ritorno alla dose più bassa che aveva ottenuto il livello minimo di PRL senza aumento del volume tumorale.

In alcuni pazienti la diminuzione del volume tumorale è estremamente rapida, con un significativo miglioramento del campo visivo entro 24-72 ore. Tale miglioramento è generalmente parallelo alle modifiche neuroradiologiche, mentre la diminuzione dei livelli di PRL di solito precede qualunque riduzione del volume

tumorale.

Nei pazienti con MP di solito c'è una correlazione positiva fra livelli di PRL e dimensioni dell'adenoma. Nella maggior parte dei casi durante il trattamento con Cab riduzione di PRL e del volume tumorale vanno in parallelo, anche se ci sono eccezioni: in alcuni pazienti la diminuzione di PRL è più veloce della riduzione del volume tumorale; in altri la diminuzione di PRL è accompagnata da un miglioramento del campo visivo senza significative modificazioni del volume tumorale. In casi molto rari i livelli di PRL diminuiscono ma il volume tumorale aumenta (95).

I pazienti che durante il trattamento hanno persistenza dei sintomi neuro-oftalmici, o aumento (o ri-espansione) del volume tumorale, o in cui la PRL ri-aumenta nonostante il trattamento sia mantenuto ("fenomeno di scappamento") devono essere inviati alla neurochirurgia (*cfr il paragrafo 5.c*).

Follow-up. Nei casi più severi i controlli devono essere eseguiti a intervalli ravvicinati:

- la **valutazione clinica** con esame neuro-oftalmico deve essere stretta nel primo mese, per decidere sull'eventualità di un intervento neurochirurgico;
- i **livelli di PRL** devono essere valutati a intervalli settimanali o mensili nei primi 3 mesi e in seguito a intervalli più prolungati se il trattamento è efficace;
- il **controllo RM** deve essere eseguito in reazioni alle modificazioni oftalmiche e di PRL in corso di trattamento.

Nei casi meno gravi senza danno visivo, il follow-up biochimico, oftalmico e neuroradiologico deve essere meno aggressivo, con la prima valutazione dopo 3-6 mesi e le seguenti secondo il decorso clinico: ogni 6-12 mesi nei pazienti responsivi e più ravvicinato (ogni 3-6 mesi) in quelli solo parzialmente responsive.

L'efficacia del trattamento con DA può essere mantenuta nei pazienti i cui livelli di PRL e volume tumorale si riducono progressivamente, anche quando la dose di DA viene scalata.

Effetti collaterali, intolleranza e precauzioni necessarie (R 21–23). La maggior parte degli eventi avversi in corso di terapia con DA è di intensità lieve o moderata.

I più **tipici** effetti collaterali dei DA sono nausea, vomito, ipotensione ortostatica, sonnolenza, sensazione di naso chiuso, cefalea, fenomeno di Raynaud e stipsi. Nausea e ipotensione ortostatica sono evenienze frequenti con Br, anche alle dosi minime utilizzate all'inizio del trattamento, e portano di necessità al passaggio a Cab.

La Cab è generalmente tollerata meglio della Br e qualunque effetto collaterale si attenua di solito con il tempo, ma in alcuni casi (3-4%) la persistenza richiede la diminuzione di dosaggio o la sospensione del farmaco e l'invio alla neurochirurgia.

È necessario porre attenzione nel somministrare il DA insieme ad altri farmaci con noto effetto ipotensivo. I DA devono essere usati con cautela nei pazienti con anamnesi positiva per malattia neuro-psichiatrica.

I **sintomi neuro-psichiatrici** indotti da Cab possono essere molto più preoccupanti: psicosi de-novo o riacutizzata e disordini del controllo degli impulsi (ICD), come ludopatia, shopping o alimentazione compulsivi, ipersessualità, che si risolvono con riduzione posologica o sospensione del farmaco (126, 127, 128, 129, 130). Gli effetti neuro-psichiatrici possono essere devastanti per il paziente e il suo entourage. Non è nota l'esatta incidenza della psicosi indotta da Cab (sia comparsa de-novo sia riacutizzata), ma probabilmente è inferiore all'1% (56), mentre la vera prevalenza dell'ICD resta sconosciuta. Un ICD è comparso nel 17% dei 308 pazienti con prolattinoma trattati con Cab per almeno 3 mesi in uno studio non controllato (131), percentuale maggiore rispetto ai pazienti con adenoma ipofisario non secernente non trattati con DA e di gran lunga inferiore a quella dei Parkinsoniani, solitamente trattati con dosi maggiori di Cab. Non è riportata nessuna associazione con la molecola di DA, la dose o la durata del trattamento. Un recente lavoro australiano ha somministrato questionari neuro-psicologici specifici a 113 pazienti con iperprolattinemia (prolattinoma nel 95% dei casi) e 99 controlli normali, rilevando nei pazienti un aumento del 50% (fino al 60%) del rischio relativo di ICD in confronto a una percentuale, comunque sorprendentemente alta, del 40% nei controlli (132). È stato suggerito di avvertire i pazienti (e i familiari/badanti) del possibile sviluppo di ICD in corso di trattamento con DA.

Nei portatori di voluminosi MP invasivi, con estensione attraverso il diaframma sellare ed erosione del pavimento sellare, è stata raramente riportata **rinoliquorrea** in corso di trattamento con DA, nelle prime settimane o anche dopo parecchi mesi (34). Questa complicanza estremamente grave dipende dalla rapida riduzione del volume tumorale che consente lo sgocciolamento del liquor attraverso una soluzione di continuo nella base cranica provocata dal tumore. Il paziente deve essere avvertito che in caso di secrezione nasale acquosa deve rivolgersi urgentemente al medico. L'analisi del liquido con il dosaggio della beta-2 transferrina o di tracce delle proteine beta è un metodo specifico per rilevare la presenza di liquor (133), ma sfortunatamente non è ampiamente disponibile. La

rinoliquorrea deve portare con urgenza alla valutazione di un ORL o di un neurochirurgo (134).

Cab e pergolide (ma non Br per la sua minore affinità al recettore serotoninergico 2B) sono state associate a **valvulopatia** nei pazienti con malattia di Parkinson (135, 136, 137). Una recente meta-analisi ha rilevato un aumentato rischio statisticamente significativo di disfunzione tricuspide con l'uso di Cab, anche se in nessun caso la valvulopatia tricuspide era stata diagnosticata a seguito di sintomi clinici e nessun'altra valvola era coinvolta in modo significativo (138). Il fatto che né la durata del trattamento, né la dose cumulativa fossero associate ad aumentato rischio di lesioni tricuspide di qualunque grado, rendono dubbio il significato clinico di questi rilievi. Nei pazienti che utilizzano le dosi maggiori di farmaco si suggerisce l'utilizzo della dose minima efficace di Cab e l'esecuzione di ecocardiografie seriate, mentre i dati attuali sono abbastanza tranquillizzanti sul rischio di valvulopatia nei pazienti iperprolattinemici in terapia cronica con DA a dosi standard (≤ 2 mg/settimana) (139). Le anomalie valvolari subcliniche rilevate ecograficamente non pongono indicazione a sospensione del trattamento con DA. Nel caso di riscontro di lesioni valvolari in corso di follow-up, è indicata una valutazione allo scopo di distinguere l'eziologia correlata a Cab da altre cause di valvulopatia.

5.b.ii. Per quanto tempo prolungare il trattamento? (R 33, 34, 58, 59)?

Il limite maggiore della terapia con DA è la potenziale necessità di mantenerla a tempo indeterminato in molti pazienti. Non c'è ancora evidenza sulla strategia ottimale di trattamento e sulla sua durata. È stato riportato che il miglior modo di ottenere la remissione di malattia è avviare il trattamento con alte dosi di Cab, per arrivare a rapidamente alla normalizzazione della PRL e alla riduzione del volume tumorale (140), ma i dati sono scarsi.

Nel 2003, un primo importante studio (141) ha dimostrato la possibilità di sospendere la Cab in una buona parte di pazienti selezionati. Parecchi studi successivi hanno riportato recidiva di iperprolattinemia e aumento del volume tumorale in una proporzione variabile di pazienti in cui era stato sospeso il DA. In una metanalisi di 19 studi con un totale di 743 pazienti dopo sospensione del DA, il tasso complessivo di remissione (definito come normoprolattinemia persistente dopo un follow-up di 7-57 mesi) era solo del 21% per i microP e del 16% per i MP (142). Un'altra metanalisi più recente (143) nelle donne in età fertile con microP ha dimostrato un tasso di remissione a lungo

termine del 36% (IC 95% 21-52%) dopo sospensione di qualunque DA e del 32% (IC 95% 18-48) dopo sospensione di Cab. Il tasso di remissione era ancor minore nei MP (28%, IC 95% 8-51%).

È stato riportato che differenti fattori sarebbero in grado di influenzare positivamente tale tasso di remissione: la velocità di decrescita dei valori di PRL dopo l'inizio del trattamento DA (120), l'aver scalato la dose di DA prima di sospenderla (144), una terapia di mantenimento a bassa dose (0.5 mg/settimana) per almeno un anno, il ripristino di un normale livello serico di PRL e una significativa riduzione (o scomparsa) del volume tumorale (142, 143, 144). Al contrario, la durata del trattamento con Cab maggiore di 2 anni non era un predittore positivo (144) e l'invasione parasellare rappresentava un predittore negativo (120).

Nei pazienti con MP le linee guida dell'ES suggeriscono la possibilità di sospendere la Cab se vengono mantenuti livelli normali di PRL per almeno due anni nonostante una progressiva diminuzione della dose di farmaco e non è visibile un residuo tumorale alla RM (1). Bisogna poi monitorare i livelli di PRL ogni 6–12 mesi per rilevare le recidive.

Alcuni lavori hanno descritto il nuovo tentativo di sospensione del DA dopo un primo insuccesso, con risultati positivi nel 18-30% (145, 146).

Dal punto di vista pratico, il trattamento con Cab non deve essere sospeso se i livelli di PRL ri-aumentano dopo aver ridotto la dose di Cab e la gestione dipende dal sesso e dal volume tumorale:

- nel **microP** il trattamento nel maschio deve essere a vita per riuscire a mantenere livelli normali di ormoni sessuali, mentre nella donna può essere interrotto con sicurezza dopo la menopausa, quando il calo degli estrogeni porta a normalizzazione spontanea di PRL, consentendo di evitare il follow-up prolungato nelle pazienti con una lunga storia di PRL normalizzata;
- nel **MP** il trattamento deve essere a vita e solo raramente ha successo il tentativo di sospensione che richiede comunque il follow-up. Per ottenere la remissione e consentire al paziente di fare a meno di qualunque trattamento, si può considerare l'opzione chirurgica.

Dopo un tentativo di sospensione, bisogna misurare i livelli di PRL a tre mesi e successivamente secondo i risultati di questa prima valutazione. La decisione se ripetere la RM dopo sospensione della terapia con DA dipende in gran parte dai livelli riscontrati di PRL, con un cut-off posto arbitrariamente a 100 ng/mL.

Il delicato equilibrio tra l'economicità da un lato di un semplice monitoraggio annuale dei livelli di PRL in

corso di terapia con una dose minima di DA dose e dall'altro la necessità di un monitoraggio biochimico e neuroradiologico più intensivo, nel tentativo di sospendere il trattamento nel paziente con un residuo di MP, deve essere individualizzato, tenendo anche conto dell'impatto di entrambe le strategie sulla QoL.

5.b.iii. Ripristino della funzione gonadica e della fertilità: quando e come (R 40–42, 44)

L'ipogonadismo è spesso presente al momento della diagnosi di adenoma PRL-secernente, dato che la PRL regola la secrezione degli steroidi gonadici. L'aumento cronico dei livelli di PRL e l'ipogonadismo si associano a diminuzione della BMD e a osteoporosi (45, 46). Inoltre, l'ipogonadismo non trattato aumenta la mortalità cardio-vascolare in entrambi i sessi, mentre la terapia sostitutiva gonadica riporta alla norma il tasso di mortalità standardizzato (147, 148).

La terapia con DA ottiene molto spesso il ripristino dell'ipogonadismo, specialmente nel microP e nel MP con normale funzione degli assi TSH-tiroide e ACTH-surrene (149). La terapia sostitutiva gonadica può essere necessaria nei pazienti con ipogonadismo persistente nonostante la diminuzione/normalizzazione dei livelli di PRL o resistenti ai DA.

Donne prima della menopausa. Nonostante la sensibilità delle cellule lattotrope agli estrogeni, nelle pazienti con **microP** che usano contraccettivi orali o ERT il volume tumorale aumenta di rado, anche senza trattamento con DA (149, 150, 151). Le donne con microP che non hanno necessità di ripristinare la fertilità possono, quindi, essere trattate solo con preparati estro-progestinici (o soli estrogeni se isterectomizzate), piuttosto che con DA.

La crescita tumorale è invece un problema nelle pazienti con **MP**. Perciò, se viene prescritta terapia con estrogeni nei casi con amenorrea persistente, è necessaria una valutazione caso per caso, con monitoraggio molto stretto del volume tumorale e dei livelli di PRL (151), vista la potenziale diminuzione dell'efficacia del DA indotta dall'estrogeno. L'ERT deve essere continuata almeno fino all'età della menopausa fisiologica, o più a lungo valutando il profilo di rischio individuale e tenuto conto del rischio di osteoporosi.

Il trattamento con DA ripristina la **fertilità** nella maggior parte delle donne, anche prima della ricomparsa dei cicli (152). Se il ciclo non ricompare, si può indurre l'ovulazione con le gonadotropine ricombinanti (149).

Maschi. Le principali conseguenze a lungo termine dell'ipogonadismo indotto dall'iperprolattinemia sono

la diminuzione della BMD e l'anemia. Di solito, la normalizzazione dei livelli di PRL e testosterone migliora l'anemia e le altre manifestazioni di ipogonadismo e si associa a miglioramento della salute ossea (153).

Non ci sono dati sufficienti sui predittori di ipogonadismo di lunga durata o persistente. Un recente studio retrospettivo con un follow-up di soli due anni ha rilevato che nel 74% dei pazienti l'ipogonadismo persisteva anche dopo normalizzazione della PRL con Cab: a maggiori livelli di PRL e maggior volume tumorale, corrispondeva una minor probabilità di normalizzare i livelli di testosterone (154). In un altro studio per ottenere la normalizzazione dell'iperprolattinemia e la regressione dell'ipogonadismo era necessario un trattamento a lungo termine (mediana 3 anni) (155).

Il testosterone aromatizzato a estradiolo potrebbe potenzialmente stimolare la proliferazione e l'iperplasia delle cellule del prolattinoma, inducendo quindi resistenza al DA (156). Questa evenienza è però molto rara (157) e in questo ambito è stata riportata l'utilità della terapia additiva con inibitori dell'aromatasi (158). In caso di ipogonadismo persistente è quindi indicata la terapia sostitutiva con testosterone (TRT) (159). Non sono disponibili dati sul momento migliore per iniziare la TRT. L'esperienza clinica suggerisce che la TRT debba essere velocemente aggiunta alle terapie sostitutive con tiroxina e glucocorticoidi nei pazienti con ipopituitarismo, per migliorare le condizioni cliniche e ripristinare la normale libido. Per quanto riguarda l'ipogonadismo isolato, l'avvio della TRT deve essere guidato da una valutazione individuale. Tutto considerato, si può suggerire un avvio precoce della TRT (entro 3-6 mesi dall'avvio del DA), se i livelli di PRL sono in progressiva diminuzione e il volume tumorale si sta riducendo. La TRT deve essere avviata precocemente anche nei pazienti solo parzialmente sensibili al DA. In questi casi, si suggerisce un controllo più stretto dei livelli di PRL (e della RM se necessario).

Per ripristinare o indurre la **fertilità** nel maschio, si può prendere in considerazione il trattamento, rispettivamente, con clomifene citrato o gonadotropine. Il clomifene citrato aumenta i livelli serici di testosterone e migliora la motilità spermatica, anche in assenza di normali livelli di PRL (160).

5.c. Neurochirurgia: fattibilità e appropriatezza (R 17–19, 26, 29, 30, 32)

A partire dalla scoperta dell'efficacia dei DA e dalla commercializzazione della Br, la terapia farmacologica è diventata il trattamento di prima scelta per i prolattinomi, ancor più dopo l'introduzione della Cab

negli anni '90 (161).

La neurochirurgia era tradizionalmente indicata come trattamento di seconda linea nei pazienti con prolattinoma che corrispondevano a certe caratteristiche (14–38% dei casi) (162):

- resistenza o scappamento al DA;
- intolleranza al DA;
- patologie psichiatriche peggiorate dal trattamento con DA;
- rino-liquorea spontanea o indotta da DA;
- preferenza del paziente per l'intervento.

Nelle ultime due decadi si è avuto un significativo perfezionamento delle tecniche di diagnostica per immagini e neurochirurgiche, in particolare l'adenomectomia trans-sfenoidale, nei centri ad alto volume. La chirurgia ipofisaria è una procedura mini-invasiva per il trattamento degli adenomi ipofisari (163). Con entrambe le tecniche, microscopica ed endoscopica, il tasso di guarigione è alto e quello di complicanze basso. Una meta-analisi recentemente pubblicata (164) ha evidenziato la remissione di malattia a lungo termine nel 74% dei pazienti dopo sola chirurgia vs il 37% dopo sospensione della terapia farmacologica. Nei pazienti con microP la remissione a lungo termine era dell'83% dopo chirurgia e del 36% dopo sospensione della terapia farmacologica. Nei MP la remissione a lungo termine si verificava nel 60% dei pazienti operati rispetto al 28% dopo sospensione della terapia farmacologica. I risultati della neurochirurgia non erano influenzati dalla tecnica chirurgica. Questi dati stanno a significare che quasi il 60-70% dei pazienti in trattamento non riesce a sospendere il DA.

La letteratura degli ultimi 15 anni mostra il raggiungimento post-operatorio della normoprolattinemia nel 71–100% degli adenomi inclusi, in particolare nei microP (2). Il tasso di remissione oscilla fra il 71% e il 93% nelle casistiche microscopiche e dall'82% al 100% in quelle endoscopiche (2). Per quanto riguarda i MP, i risultati sono particolarmente buoni negli adenomi inclusi, con remissione precoce nel 95% dei casi e a lungo termine nell'89% (165, 166).

Il tasso di guarigione crolla drammaticamente in presenza di caratteri invasivi (167). La remissione endocrina è correlata inversamente alle dimensioni dell'adenoma, fino al 10% per i tumori giganti o invasivi (168). I due fattori che meglio corrispondono allo scarso risultato chirurgico sono l'invasione dei seni cavernosi e gli alti livelli pre-operatori di PRL.

Mettendo insieme microP e MP, la mortalità peri-operatoria in mani esperte che operano in centri ad alto volume si approssima allo 0% e il tasso di complicanze maggiori è tra l'1% e il 4% (169) (tabella 2).

Nella maggioranza delle casistiche l'insufficienza post-operatoria dell'adeno-ipofisi è un evento raro, mentre invece nelle donne con normalizzazione post-operatoria della PRL si ottiene solitamente il ripristino dei cicli e della fertilità. Complicanze chirurgiche sono il diabete insipido permanente nel 2% (0-5%) dei casi, la meningite nell'1% (0-3%) e la rino-liquorea nel 3% (2-5%). Altre complicanze endocrine sono solitamente transitorie: diabete insipido nel 16.5% (7-28%), inappropriata secrezione di ADH nel 9% (5-14%), ipopituitarismo nel 2% (1-4%), in particolare iposurrenalismo centrale nell'1-2%, ipogonadismo centrale nel 3-6%, ipotiroidismo centrale nell'1-6%. Il tasso complessivo di complicanze era maggiore nei primi casi, a indicare l'esistenza di una curva di apprendimento. Un deficit ormonale di nuova insorgenza è stato rilevato nello 0% dei pazienti con adenoma < 20 mm e nel 13.6% di quelli con adenoma ≥ 30 mm (170). È relativamente frequente il miglioramento post-operatorio della funzione ipofisaria, fino al 35% dei casi nella casistica di Kreutzer *et al* (169).

A fronte del 30-40% di pazienti che possono interrompere il farmaco senza recidiva dei sintomi, è riportata una recidiva post-chirurgica fino al 18% a 5 anni (172).

Alla luce di questi risultati, dovrebbe essere rivalutato il ruolo della chirurgia nei prolattinomi (162). L'intervento trans-sfenoidale di prima linea dovrebbe essere discusso in modo individualizzato al momento della presentazione iniziale:

- al paziente con adenoma non invasivo con o senza deficit campimetrico deve essere offerta l'opzione della resezione trans-sfenoidale, se tecnicamente praticabile;
- l'adenoma invasivo deve essere trattato con DA, anche se c'è un grave deficit visivo. In questi casi, la chirurgia sarà una seconda linea di trattamento se il DA non è stato efficace.

Il prolattinoma cistico rappresenta un altro punto critico: solitamente si parte con la terapia farmacologica, ma non è insolito che la terapia con DA in questo tipo di adenoma abbia uno scarso effetto di riduzione del volume tumorale, anche se sono talvolta riportati buoni risultati anche in questo ambito (89, 174); questi tumori possono essere trattati con la chirurgia, soprattutto nel caso di persistenza di difetto visivo (175, 176).

È noto che i prolattinomi nel maschio sono di solito più voluminosi, più invasivi, hanno frequentemente componenti cistiche e sono meno sensibili ai DA (8). Tutto questo suggerisce di prendere in considerazione il trattamento chirurgico in questo ambito.

Tabella 2. Complicanze dopo neurochirurgia per i prolattinomi

Ref	Pazienti, n		Complicanze acute										Ipopituitarismo
	Totale	microP	Morte	Peggioramento visivo	DI transitorio	DI	SIADH	Rino-liquorea	Meningite	Altre (microP)	Totale (microP)		
170	120	59	0	1.7%	-	-	-	-	-	-	5% (10.6%)	3.6% (10)	
171	74	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	
169	212	56	0	0	0	4.7%	0.9%	1.9%	2.6% (1.8%)	10.3% (1.8%)	7%	7%	
172	34	10	0	0	0	2.9%	0	0	2.9%	4.8%	2.9% (10%)	4.8%	
166	63	27	0	0	3.2%	0	3.2%	1.6%	3.2%	11.2%	4.8%	4.8%	
165	138	21	0	0	0	0	0	0	0.7%	0.7%	1.4%	1.4%	
Totale = tasso totale di complicanze acute													
Ipopituitarismo diagnosticato in corso di follow-up													

La fibrosi tumorale indotta da DA è ancora oggetto di discussione, con dati contrastanti in relazione alla sua reale esistenza e alla molecola coinvolta (Br nella maggior parte dei casi) (177, 178, 179).

L'argomento dei tumori aggressivi è trattato al paragrafo 5.e.viii e quello del debulking del MP prima della gravidanza al paragrafo 5.e.iii.

Un punto da considerare è quello del rapporto costo/efficacia della chirurgia rispetto alla terapia DA: la chirurgia è ovviamente associata a maggiori costi immediati per il ricovero e l'intervento, ma il successivo follow-up si svolge in modo molto facile ed economico, con il solo dosaggio della PRL senza RM di routine. Al contrario, il trattamento con DA è associato a costi cumulativi. Considerando il follow-up a 10 anni, la chirurgia sembra meno costosa e più efficace della terapia con DA (180), soprattutto nei giovani, ma non sono disponibili dati italiani a questo proposito.

Una recente meta-analisi indica che la chirurgia rappresenta un'alternativa praticabile come trattamento di prima linea nei pazienti con prolattinoma, specialmente per le giovani donne con microP (164).

Dopo la chirurgia bisogna eseguire una RM a circa 3-4 mesi; il successivo follow-up neuroradiologico è in stretta relazione con i livelli di PRL.

5.d. Trattamenti radianti (R 35–38)

Nei pazienti con intolleranza o resistenza ai DA è spesso richiesto un approccio chirurgico come seconda linea di trattamento. In questo scenario clinico, la radioterapia è solitamente riservata ai pazienti già operati senza successo, che hanno ancora un residuo tumorale resistente ai DA o con crescita tumorale incontrollata. Di conseguenza, le indicazioni cliniche per l'irradiazione sono attualmente piuttosto limitate nei pazienti con adenoma PRL-secernente.

Lo **scopo** della radioterapia nei pazienti con prolattinoma è il controllo della crescita tumorale, mentre la normalizzazione dell'ipersecrezione di PRL rappresenta solo un obiettivo accessorio.

Le vecchie casistiche sui risultati a lungo termine della **radioterapia frazionata esterna** riportavano tipicamente il controllo tumorale in oltre l'80% dei casi e la normalizzazione dei livelli di PRL nel 20-30% (revisione in (113, 181)).

Attualmente, la tecnologia più diffusa per irradiare i tumori ipofisari è la **radiochirurgia stereotassica** con l'impiego di gamma-knife o cyber-knife o proton beam. Queste tecniche utilizzano un fascio di radiazione ad alta energia, molto focalizzato sul bersaglio biologico, somministrato in una singola dose. In seguito alla sempre maggior disponibilità dagli anni '90 delle unità di radiochirurgia con gamma-knife (GKRS), si sta

lentamente accumulando esperienza sull'efficacia di questa tecnica nei prolattinomi.

Un recente studio multi-centrico ha raccolto i risultati a lungo termine di 289 pazienti, dimostrando il controllo della crescita tumorale all'ultimo follow-up (in media 60 mesi, fino a 267 mesi) nel 95% degli adenomi trattati (con progressione quindi nel restante 5%) e normalizzazione dei livelli di PRL nel 43% dei pazienti a 5 anni e nel 54% a 8 anni (182). Dal punto di vista clinico, un altro risultato rilevante della GKRS nei pazienti con resistenza parziale ai DA è la possibilità di normalizzare i livelli di PRL continuando il trattamento farmacologico. Il tasso di remissione endocrina di questo trattamento combinato (DA + GKRS) si avvicina al 50-70% a 5 anni (182, 183, 184).

È stata particolarmente difficile l'identificazione di **fattori predittivi** di remissione endocrina dopo radioterapia, probabilmente per la scarsa numerosità della maggior parte delle casistiche. Questo problema è stato superato nello studio multi-centrico di Hung e coll. (182). Nella loro casistica alti livelli pre-GKRS di PRL (> 270 ng/mL) erano l'unico predittore indipendente di insuccesso.

Un problema ancora discusso, con risultati contrastanti, è la diminuzione dell'efficacia dell'irradiazione, se praticata **mentre il paziente sta assumendo DA** (182, 183). Oltre al problema della natura retrospettiva di tutti gli studi e della piccola numerosità campionaria, è probabile che le differenze nei risultati dipendano dal grado di resistenza al DA, parziale o completo. Alla luce della perdurante incertezza, alcuni autori sostengono la necessità di una sospensione temporanea del DA (per 4 settimane) per evitare un potenziale fattore interferente con gli effetti della GKRS (181). È opportuno essere cauti, valutando attentamente il potenziale pericolo di un'espansione tumorale dopo sospensione del farmaco, e nel caso monitorando strettamente i livelli di PRL durante la sospensione del trattamento.

Dopo l'irradiazione è necessario eseguire un monitoraggio seriato della RM (e della PRL) nella maggior parte dei pazienti, ogni 3-6 mesi nel primo anno e poi per alcuni anni in relazione alla risposta iniziale. Al raggiungimento di normali valori di PRL, si può lentamente scalare il trattamento in corso con DA, fino ad arrivare alla sospensione definitiva nei pazienti con livelli persistentemente normali.

Come in tutti i casi di radioterapia sulla regione sellare, bisogna anche monitorare in modo appropriato la **funzionalità ipofisaria**, per rilevare l'insorgenza di ipopituitarismo e avviare tempestivamente il trattamento sostitutivo (71). Nella casistica di Hung *et al* (182), si sono verificati nuovi casi di ipopituitarismo nel 25% dei pazienti irradiati, con il 15% di

ipogonadismo centrale, l'11% di iposurrenalismo centrale, il 15% di ipotiroidismo centrale e il 6% di deficit di GH. La comparsa di ipopituitarismo è correlata principalmente alla dose di radiazione arrivata al peduncolo ipofisario, che deve essere mantenuta sotto gli 8-10 Gy.

Sembra molto basso il rischio di **effetti collaterali** rari ma gravi dopo trattamento con GKRS, a meno che il paziente non fosse stato già irradiato in precedenza. Nella casistica di Hung *et al* (182) si è osservato nuovo danno visivo nel 3% dei casi. Studi recenti sono rassicuranti sul rischio di sviluppare deficit neurocognitivi (185) o neoplasia cerebrale (186), anche se il follow-up era limitato a 5 anni per la valutazione psicometrica e a 8 anni per quella oncologica.

5.e. Casi particolari

5.e.i. Bambini (R 39)

Vista la rarità nei bambini, sono state pubblicate solo piccole casistiche retrospettive di prolattinomi. Il DA resta la prima linea di trattamento sia nei microP che nei MP, con l'obiettivo di ripristinare la normale funzione gonadica e di ridurre il volume tumorale (1). La Briesce a controllare l'ipersecrezione di PRL in meno del 70% dei casi (187), mentre la Cab (alla dose mediana di 2 mg/settimana) è efficace nel normalizzare la PRL nella maggior parte dei pazienti trattati (74-87%), con riduzione del volume tumorale fino all'80% dei casi (16, 188, 189, 190). Una recente pubblicazione ha però riportato dati peggiori, con normalizzazione della PRL in solo il 54% dei pazienti trattati con Cab (191).

L'incidenza degli eventi avversi da DA non è stata indagata sistematicamente nella popolazione pediatrica, ma non sembra diversa da quanto osservato negli adulti. Gli effetti gastro-intestinali più comuni sono nausea e vomito, che possono portare a sospensione del DA nel 3-5% dei pazienti pediatrici; si rileva ipotensione ortostatica fino al 5% dei casi (16, 187, 188, 189, 190, 191).

La resistenza ai DA si associa a livelli di PRL più alti e tumori più voluminosi (16). In questo gruppo di pazienti le mutazioni MEN-1 sembrano un predittore indipendente di resistenza al DA (16). Le mutazioni di AIP sono rilevate meno frequentemente che nei pazienti in età pediatrica e adolescenziale con acromegalia/gigantismo (16).

L'**approccio chirurgico** trans-sfenoidale è indicato principalmente nei pazienti non responsivi o intolleranti al trattamento con DA (1). Da notare che per motivi anatomici l'approccio chirurgico può essere più difficoltoso nei bambini piccoli (188). Il tasso di recidiva post-chirurgica dei prolattinomi sembra maggiore che nella popolazione adulta (30% vs 20%),

in accordo con quanto osservato nei pazienti pediatrici con altri tipi di adenoma ipofisario secernente (191, 192, 193).

Sono disponibili pochi dati sugli effetti della **radioterapia** e **radiochirurgia** nella popolazione pediatrica con prolattinoma. Salenave *et al* hanno osservato la normalizzazione della PRL in tre di 4 pazienti irradiati per resistenza al DA, già operati senza successo (16). Yang *et al* hanno descritto tre pazienti sottoposti a GKRS, tutti con riduzione del volume tumorale > 90% e remissione dei sintomi, senza comparsa di ipopituitarismo nel corso del follow-up (191).

Raramente è necessario il trattamento con GH, perchè la terapia con DA è generalmente sufficiente a normalizzare il deficit di GH e consentire il recupero della crescita (16). Nei bambini con residuo tumorale e necessità di terapia sostitutiva con GH, è necessario un follow-up stretto.

5.e.ii. Donne che hanno necessità di contraccezione o di terapia sostitutiva ormonale (R 41-43)

Molti studi hanno escluso una correlazione tra la progressione degli adenomi PRL-secernenti e l'uso dei contraccettivi orali (150, 194, 195, 196).

Le donne che non desiderano una gravidanza devono utilizzare un metodo contraccettivo affidabile. È stata dimostrata la sicurezza della pillola estroprogestinica nelle donne con microP e ripristino dei cicli indotto dal trattamento con DA (151). In questi casi, la pillola estro-progestinica può essere presa in considerazione come unico trattamento della malattia.

Invece, nelle pazienti con MP non responsive al DA, la persistenza di amenorrea, i sintomi di ipogonadismo e il controllo della crescita tumorale rappresentano un problema. Dato che la ERT può diminuire l'efficacia del DA, bisogna continuare la terapia con DA, valutare la secrezione di PRL prima dell'avvio e durante il trattamento sostitutivo e misurare accuratamente le dimensioni dell'adenoma nel primo anno (151). In questi casi, la mancata riduzione del volume tumorale può essere considerata accettabile finché non si verifichi invece una crescita tumorale. Per validare questa pratica, saranno comunque necessari ulteriori studi prospettici su ampie casistiche.

5.e.iii. Tutto sulla gravidanza: dall'ovulazione all'allattamento (R 44-57)

Prima del concepimento. L'ovulazione si riavvia nel giro di alcune settimane dopo l'inizio del

trattamento con DA in circa il 90% delle donne iperprolattinemiche (113).

L'opzione neurochirurgica deve essere discussa con la paziente (162, 197):

- nei microP e nei MP inclusi, per evitare la terapia con DA;
- nelle pazienti con MP e in quelle con resistenza ai DA, per evitare che in corso di gravidanza si possa verificare un'espansione sintomatica dell'adenoma (soprattutto se è vicino alle vie ottiche).

Si raccomanda la programmazione della gravidanza. Il trattamento, con DA o chirurgia, deve abbassare i livelli di PRL per consentire il concepimento e nel caso di MP deve ridurre il volume tumorale all'interno dei limiti sellari, per minimizzare il rischio di ingrandimento durante la gravidanza. Nel MP si raccomanda l'esecuzione di RM prima del concepimento, per confermare l'efficacia del DA nel ridurre il volume tumorale.

Nel microP ogni tentativo di concepimento deve essere rimandato almeno fino alla comparsa del primo ciclo indotto da. Dopo l'avvio del trattamento con DA la gravidanza è frequente (197, 198, 199), ma se il farmaco non ottiene il risultato, l'ipogonadismo ipogonadotropo può regredire con l'impiego delle gonadotropine.

Durante la gravidanza. Nella gravidanza normale si verificano un aumento del volume ipofisario di circa il 70% e un aumento dei livelli di PRL. La PRL non riflette in modo affidabile l'aumento del volume tumorale e perciò non è utile nella valutazione clinica in corso di gravidanza (197). L'aumento del volume tumorale si correla meglio con i sintomi clinici, come cefalea o disturbi visivi.

Br e Cab passano la placenta e l'uso in gravidanza ha un rischio di grado B (gli studi sugli animali non hanno dimostrato rischi fetali ma non sono disponibili studi adeguati e ben controllati su donne gravide) (200). Di conseguenza, il DA deve essere interrotto alla conferma della gravidanza (se non è stato già fatto prima), in maniera che l'esposizione duri solo per 3-4 settimane di gestazione.

Microprolattinoma. Il rischio di crescita tumorale significativa durante la gravidanza è < 3% (197, 198). La paziente deve essere seguita durante la gravidanza dal punto di vista clinico (197). Nelle pazienti che sviluppano sintomi, possono essere eseguite una campimetria ottica ed eventualmente una RM.

Macroprolattinoma. Non sono ben definite la gestione e la prognosi durante la gravidanza del MP trattato con DA. Anche se sono stati pubblicati pochi casi singoli e piccole serie di casi, è alto il rischio di espansione tumorale sintomatica (con cefalea e deficit visivo da compressione sul chiasma ottico) (197, 198, 201): fino al 20-30% delle donne senza pregressa chirurgia o irradiazione e intorno al 5% per quelle già operate o irradiate (197). Un recente studio osservazionale retrospettivo in due centri ha descritto un totale di 85 gravidanze vitali in 46 pazienti con MP (201), identificando per 12 volte in 9 pazienti sintomi correlabili a crescita tumorale, compresi 3 casi di apoplessia. In 10 casi è bastato riprendere, cambiare e/o aumentare la dose del trattamento con DA, mentre in due casi è stata necessaria la chirurgia d'emergenza (per apoplessia ipofisaria). Tendenzialmente, le pazienti con progressione tumorale avevano dimensioni tumorali maggiori dopo il trattamento iniziale e prima della gravidanza, mentre la dimensione dell'adenoma alla diagnosi non sembrava un fattore predittivo significativo (201). L'esito ostetrico era sovrapponibile a quello della popolazione generale.

La paziente con un macroadenoma intra-sellare o che si estende verso il basso può probabilmente essere gestita come quella con un microadenoma (197). Ad ogni trimestre deve essere eseguito un monitoraggio clinico con campimetria (197). Nel caso di tumore ipofisario voluminoso, soprattutto se in stretta vicinanza con il chiasma ottico, si può prendere in considerazione la continuazione della terapia senza interruzione; la terapia può essere ripresa in presenza di segni di espansione tumorale durante la gravidanza (197, 198, 202). La scelta preferibile in questi casi è la Cab, per la miglior efficacia e tollerabilità (202).

In una piccola porzione di casi, l'espansione tumorale dipende da apoplessia, con necessità di un approccio completamente diverso, dettato da linee guida specifiche, che prevede chirurgia e sostituzione ormonale per l'ipopituitarismo. La RM può essere di grande aiuto nel distinguere fra un'emorragia intratumorale e un semplice ingrandimento del tumore.

Alla luce del lieve aumento del rischio di morte intra-uterina e neonatale con l'esposizione a Gd nel primo trimestre (203), si raccomanda di non usare Gd nel corso della gravidanza, mentre in caso di circostanze particolari (malattia con peggioramento incontrollabile e grave cefalea, deficit visivo o paralisi dei nervi cranici) la RM può essere eseguita con sicurezza senza contrasto dal 4° mese.

Qualunque procedura in gravidanza aumenta il rischio di perdita del feto, di 1.5 volte nel primo trimestre e di 5 volte nel secondo (197). La chirurgia d'emergenza per lesioni sellari/parasellari ha portato

ad aborto in uno dei 6 casi riportati da Zoli *et al* e in due dei 25 della loro revisione sistematica della letteratura (204).

Il rischio di malformazioni congenite nel primo trimestre e di nascita prematura nel terzo, porta a preferire il secondo trimestre per un'eventuale chirurgia. I rischi chirurgici, anche se limitati, sono di difficile valutazione (205). Nel terzo trimestre deve essere preso in considerazione l'espletamento di un parto pre-termine (202).

In conclusione, la gestione deve essere individualizzata, valutando la gravità dei sintomi alla presentazione, la progressione di malattia e la disponibilità di un chirurgo esperto, in maniera da bilanciare con attenzione i rischi per la madre e il rischio della chirurgia per il bambino (206).

Parto. In assenza di contro-indicazioni ostetriche, le donne con microadenoma possono partorire con sicurezza per via vaginale (201).

Nella paziente con macroadenoma sintomatico, bisogna attentamente considerare con l'ostetrico il rischio di apoplezia nella scelta della modalità del parto, vaginale o cesarea (201).

Esito ostetrico. Sono stati riportati dati relativi all'esposizione a DA inferiore a 6 settimane: in confronto con la popolazione generale, in oltre 6000 gravidanze con Br e 1000 con Cab non è stato rilevato alcun aumento di aborto spontaneo, parto pre-termine, gravidanza gemellare o malformazioni congenite (152). In particolare, sono state riportate malformazioni nel 3.4% delle gravidanze esposte a Cab rispetto al 6.4% della popolazione generale (207).

Gli esiti materni e fetali delle gravidanze indotte da Cab sono rassicuranti anche in casistiche recenti (199, 208, 209). Al contrario, è stato riportato un tasso maggiore di aborto spontaneo nelle pazienti trattate con Cab durante la gravidanza per aumento del volume tumorale (209).

Sono disponibili i dati di appena 100 donne che hanno usato Br durante la gravidanza (210): non sono state rilevate anomalie nei neonati, eccetto due casi con malformazioni minori. L'uso della Cab durante la gravidanza è stato descritto in 15 donne (211), con un parto pre-termine e una morte intra-uterina.

Allattamento. Anche se la suzione stimola la secrezione di PRL nella donna normale, non ci sono dati che suggeriscano crescita tumorale indotta dall'allattamento (208). Al contrario, l'allattamento non provoca né aumento dei livelli di PRL né cefalea né disturbi visivi, fenomeni che potrebbero suggerire espansione del tumore (197). Di conseguenza, alle

pazienti con gravidanza decorsa senza problemi deve essere consentito l'allattamento, rimandando l'eventuale ripresa di trattamento con DA (152, 211).

Dopo la gravidanza. Uno studio retrospettivo condotto in due centri accademici in Belgio su 73 pazienti (54 con microP e 19 con MP) ha descritto normali livelli di PRL in assenza di terapia specifica in più del 40% delle donne in cui era stata posta la diagnosi di prolattinoma (sia microP che MP), seguite per una mediana di 22 mesi dopo gravidanza e allattamento (212).

Una recente casistica ha confermato che dopo la gravidanza i livelli di PRL rimanevano normali senza trattamento in circa un quarto delle donne con prolattinoma (199). La probabilità di remissione era associata a minori dimensioni iniziali dell'adenoma, minori livelli di PRL alla diagnosi e dopo il parto, ed età materna più avanzata (199, 212). Il tasso di remissione non dipendeva dal numero di gravidanze, né dall'allattamento o dalla sua durata (198, 208, 212). In caso di remissione, è raccomandato un follow-up clinico e ormonale a 6 mesi dal parto e poi annuale (202).

5.e.iv. Donne dopo la menopausa (R 58–59)

La terapia con DA è efficace nella maggior parte delle pazienti con MP in età post-menopausale, ottenendo la normalizzazione dei livelli di PRL e la riduzione del volume dell'adenoma (115, 152).

La menopausa può avere un effetto positivo sulla storia naturale della paziente con prolattinoma (152). In alcuni studi dopo la menopausa si è osservata la normalizzazione spontanea dei livelli di PRL e la scomparsa del tumore in donne con microP non trattate (213). A ulteriore conferma dell'effetto favorevole della menopausa, la recidiva di iperprolattinemia dopo sospensione del DA nel microP è di circa il 30% dopo la menopausa (di gran lunga inferiore al 70% riportato prima della menopausa) (152).

I livelli di PRL rilevati a 6-12 mesi dalla sospensione del DA sono predittivi dell'andamento successivo e utili per indirizzare la pratica clinica, sia nei microP che nei MP. In circa il 7% dei pazienti con microP si può verificare progressione tumorale e i livelli di PRL possono ri-aumentare nei in MP. Perciò è necessario un regolare follow-up nei pazienti che mostrano livelli di iperprolattinemia in crescita, che devono essere trattati secondo la pratica clinica standard (213).

5.e.v. Donne con anamnesi personale o familiare di cancro della mammella (R 60)

Dati sperimentali hanno dimostrato l'espressione dei recettori per la PRL sulle cellule di cancro della mammella (214) e che la PRL, pur non inducendo l'oncogenesi mammaria, ha un effetto positivo sulla progressione di quel tumore negli animali (215).

Dati di fisiopatologia hanno mostrato che livelli di PRL nel quartile maggiore dell'intervallo di normalità sono associati ad aumentato rischio di cancro della mammella e di invasività, particolarmente nelle donne dopo la menopausa (216), e che l'aggiunta dei livelli di PRL (pur ancora all'interno dell'intervallo di normalità) migliora il valore predittivo dei tradizionali fattori di rischio per il cancro della mammella (217).

Nonostante questi dati sperimentali e queste premesse fisiopatologiche, gli studi epidemiologici non hanno mostrato alcun aumento del cancro della mammella, né in pazienti olandesi, svedesi e danesi con prolattinoma o iperprolattinemia idiopatica (218) né in pazienti trattati con anti-psicotici (219).

Potremmo speculare che l'ipogonadismo indotto dall'iperprolattinemia svolga un ruolo protettivo nei confronti del cancro della mammella.

5.e.vi. Pazienti con malattia psichiatrica (R 61–63)

Il trattamento di molti disordini psicotici è basato sull'utilizzo di antagonisti dopaminergici e di conseguenza può provocare iperprolattinemia. Le indagini da eseguire nel sospetto di iperprolattinemia iatrogena sono state già illustrate (*cfr* paragrafo 4.b.).

Il trattamento dell'**iperprolattinemia sintomatica indotta da neurolettici** ha lo scopo di ripristinare i cicli e la funzione sessuale, evitando di provocare una riacutizzazione della psicosi. Per gestire l'iperprolattinemia nel paziente psichiatrico è quindi necessaria una stretta collaborazione fra endocrinologo e psichiatra, con una valutazione congiunta della necessità individuale di trattamento farmacologico e della scelta del farmaco. Nei pazienti sintomatici devono essere considerati differenti approcci (79). Da un lato l'uso di DA per trattare l'iperprolattinemia indotta da neurolettici è stato riportato peggiorare i sintomi psichiatrici in alcuni casi (220), dall'altro se si utilizzano piccole dosi di DA non sono state riportate esacerbazione della psicosi in piccole casistiche (221). Oltre a questo, nelle donne si può usare la terapia estro-progestinica per il trattamento dell'ipogonadismo, mentre nel maschio bisogna avere estrema cautela nell'uso del testosterone.

È rara l'**associazione tra disordini psicotici e prolattinoma**. Uno studio multicentrico retrospettivo ha raccolto fra il 1987 e il 2017 i dati di 18 pazienti

affetti contemporaneamente da un grave disordine psicotico e da un MP (222). Poiché in ogni paziente erano necessari sia l'anti-psicotico per la malattia psichiatrica, sia il DA il trattamento del MP, il dubbio sollevato era che il DA potesse ridurre l'efficacia degli anti-psicotici. Durante il follow-up sono state osservate riacutizzazioni psichiatriche con necessità di ricovero in psichiatria in 9 pazienti, in nessun caso attribuibili con certezza all'uso del DA. Il trattamento combinato anti-psicotico + DA ha portato a riduzione volumetrica del MP in un'alta percentuale di casi (87.5%), anche se l'ordine di grandezza della riduzione del volume tumorale era minore di quanto comunemente osservato nei pazienti senza malattia psichiatrica. Solo il 25% dei pazienti ha visto normalizzare i livelli di PRL. Anche se non è stata dimostrata una relazione incontrovertibile, devono essere valutate caso per caso efficacia e sicurezza del DA nel paziente psichiatrico portatore di prolattinoma.

5.e.vii. Trattamento dell'osteoporosi (R 64)

Il trattamento del prolattinoma con DA normalizza i livelli serici di OC, un parametro correlato alla formazione ossea, diminuisce i livelli di NTX, marcatore di riassorbimento (39), e può migliorare la BMD e prevenire l'ulteriore impoverimento dell'osso riducendo i livelli di PRL e ripristinando la funzionalità dell'asse gonadico (39, 43, 46, 223, 224).

Non sono disponibili studi prospettici controllati sugli effetti del trattamento dell'iperprolattinemia sul rischio di frattura. Una meta-analisi ha riportato fratture vertebrali nel 46% delle donne non trattate vs il 20% di quelle trattate con Cab (OR 0.29, IC 95% 0.10-0.78) e nel 67% dei maschi non trattati vs il 26% di quelli trattati con Cab (OR 0.18, IC 95% 0.03-0.94), senza differenze fra maschi eugonadici e ipogonadici ($p = 0.8$) (225). Questi dati suggeriscono un effetto positivo del trattamento con DA sul rischio di frattura. I pazienti con prolattinoma hanno un rischio relativo di frattura significativamente aumentato rispetto ai controlli normali prima della diagnosi (RR = 1.6) ma non dopo (RR = 1.2) (50). Però, la prevalenza di fratture vertebrali rimane maggiore nei maschi trattati per prolattinoma rispetto alla popolazione di controllo di pari età e sesso (48).

La normalizzazione delle concentrazioni di PRL con la terapia DA può migliorare la BMD e ridurre il rischio di frattura, ma oltre al trattamento dell'iperprolattinemia può rendersi necessario trattare specificamente l'osteoporosi con le stesse opzioni terapeutiche impiegate nella popolazione generale. Infine, alla luce delle recenti evidenze di un danno diretto dell'iperprolattinemia sull'osso, la presenza di

osteoporosi e il rischio di frattura potrebbero cambiare le indicazioni al trattamento con DA, specialmente nelle donne dopo la menopausa (226) e nei pazienti con iperprolattinemia iatrogena, ma sono necessari ulteriori dati in proposito.

5.e.viii. Resistenza al trattamento e malattia aggressiva: dalla definizione al trattamento multi-modale (R 65–69)

Non esiste ancora un consenso sulla **definizione** di resistenza al DA. Quella più ampiamente condivisa indica la mancata normalizzazione della PRL con la massima dose tollerata di farmaco e la mancata riduzione del volume tumorale (almeno del 50%) (227). La dose massima tollerata varia ampiamente: sono state riportate aneddoticamente dosi fino a 12 mg/settimana per Cab e a 30 mg/die per Br (113, 120, 228). Nella comune pratica clinica, la dose massima media di Cab è intorno a 4 mg/settimana (109). Non esiste accordo neanche sulla durata minima di trattamento per definire la resistenza, ma è stato suggerito un periodo di almeno 6 mesi con la dose più alta tollerata di DA (229).

Un sottogruppo di soggetti con prolattinoma mostra gradi variabili di resistenza al DA (109, 228). Alcuni pazienti possono essere scarsamente responsivi a un DA ma ben responsivi a un altro, mentre in altri a una buona risposta iniziale segue poi una resistenza al farmaco con ripresa di malattia. In alcuni pazienti è stata riportata una resistenza “selettiva”, con discordanza fra effetti ormonali (riduzione dei livelli di PRL) e tumorali (riduzione volumetrica).

La resistenza è più frequente nei MP con caratteri invasivi, soprattutto nei maschi. Altri fattori implicati sono l'età molto giovane, la presenza di componenti intra-tumorali cistiche, emorragiche e/o necrotiche (prima dell'avvio del trattamento farmacologico) e la predisposizione genetica allo sviluppo di tumori ipofisari, come le mutazioni MEN-1 o AIP (228, 230, 231).

La prevalenza stimata di prolattinomi resistenti è di circa il 20–30% per la Br e 10% per la Cab (228). Dosi di Cab maggiori di 3.5 mg/settimana possono ottenere il controllo della PRL entro 1 anno nei pazienti con scarsa responsività (120). Nei prolattinomi resistenti, la somministrazione almeno giornaliera di Cab (> 3.5 mg/settimana) può portare alla normalizzazione della PRL nel 26% dei trattati, con qualche grado di riduzione del volume tumorale nel 52% di questi (109).

È stato aneddoticamente riportato che un tentativo con Br rappresenta un'alternativa sicura e ben tollerata per i pazienti resistenti a Cab (110).

I pazienti parzialmente resistenti al trattamento farmacologico possono trarre beneficio dalla neurochirurgia, anche se la resezione tumorale sarà

probabilmente incompleta. Il debulking chirurgico può migliorare il controllo ormonale, con la possibilità di usare una minore dose post-operatori di Cab (109, 166). Ai pazienti che non rispondono al DA dopo insuccesso chirurgico deve essere proposta la radioterapia (228). La chirurgia può essere ripetuta nei casi resistenti/aggressivi.

I tumori PRL-secernenti esprimono frequentemente recettori per la somatostatina (SSTR), soprattutto i sottotipi SSTR5 e SSTR1 e in minor misura SSTR2 (232). Dati molto preliminari indicano che l'aggiunta di octreotide LAR o pasireotide LAR alla terapia in corso con Cab può portare a significativa riduzione del volume tumorale e dei livelli di PRL in alcuni pazienti con MP resistente a DA (233, 234).

Il monitoraggio neuroendocrinologico dei prolattinomi resistenti deve essere individualizzato. Fino al 30% dei MP aggressivi non si riduce di volume in modo significativo con Cab (228).

In una minoranza di pazienti con resistenza completa al trattamento con DA, insuccesso della chirurgia e della terapia radiante, il tumore può avere una crescita rapida e implacabile (1, 235). In rari casi (per questo definiti carcinomi ipofisari) si possono avere disseminazioni metastatiche, attraverso il liquor o in altri organi. Le opzioni terapeutiche per i pazienti con un prolattinoma aggressivo o un carcinoma ipofisario sono limitate. La prima opzione è la chemioterapia con l'agente alchilante **temozolomide**. In un recente sondaggio della Società Europea di Endocrinologia (236), che ha raccolto i dati di 165 pazienti trattati con temozolomide, i prolattinomi rappresentavano il 20% di tutti i tumori ipofisari aggressivi e il 37.5% di tutti i carcinomi ipofisari. È stata riportata una risposta a temozolomide (definita come completa, parziale o stabilizzazione di malattia), nel 79% di questi pazienti, indipendentemente dal tipo di tumore (secernente o non secernente).

La prognosi è infausta per i pazienti con progressione di malattia durante il trattamento con temozolomide o con recidiva di malattia dopo una risposta iniziale. Le opzioni terapeutiche in questo ambito sono molto limitate. Il tentativo con altri chemioterapici o con l'immuno-terapia ha dato risultati scarsi o di breve durata. Un'ultima spiaggia potrebbe essere rappresentata dalla terapia radio-recettoriale, ma sono stati riportati pochi casi di prolattinoma, con risultati contrastanti (237).

5. f. Strategia terapeutica: si può pensare alla chirurgia come opzione di prima linea? (R 16–20, 25–27, 33)

La terapia farmacologica con DA è ancora ritenuta la prima opzione terapeutica per gli stati

iperprolattinomici (1) perchè può ottenere nella maggior parte dei pazienti il ripristino dell'eugonadismo e il controllo del tumore, con la scomparsa dei sintomi neurologici e oftalmici. D'altro canto, nella maggior parte dei pazienti la terapia farmacologica non riesce a ottenere la remissione della malattia (143). La neurochirurgia, ancora considerata subordinata al trattamento farmacologico, da impiegarsi solo nei casi resistenti o aggressivi, grazie al miglioramento tecnologico può però rappresentare un'alternativa praticabile, in grado di ottenere la remissione della malattia nella maggioranza dei pazienti con adenoma incluso, con un rischio molto basso di complicanze a lungo termine (2, 165, 166). La neurochirurgia può quindi essere considerata la prima opzione in situazioni cliniche selezionate.

Nei centri con la disponibilità di un neurochirurgo esperto bisogna discutere, in modo individualizzato con tutti i pazienti con la presenza congiunta dell'endocrinologo e del neurochirurgo, le possibilità di guarigione con la chirurgia di prima linea rispetto alla terapia con DA per tutta la vita. Il paziente deve essere informato che la terapia farmacologica è sicura ed efficace, può ottenere nella maggior parte dei casi il ripristino dell'eugonadismo, la scomparsa dei sintomi neuro-oftalmici e la riduzione del volume tumorale, senza alcun danno alla funzione ipofisaria, ma dovrà essere spesso assunta per tutta la vita. D'altro canto, la chirurgia in casi selezionati offre la reale possibilità di guarire la malattia.

La chirurgia deve essere considerata in particolare per i microP non invasivi, in cui si può prevedere un tasso di guarigione molto alto (anche superiore all'80% nelle mani migliori) (2) e nei MP inclusi visto l'alto tasso di guarigione, comparabile a quello dei microP. La volontà del paziente dopo un'adeguata informazione è un'indicazione importante per la chirurgia di prima linea (1, 172, 238).

Nei prolattinomi voluminosi con caratteri invasivi deve essere inizialmente preferita la terapia con DA, per il basso tasso di guarigione e l'aumentato rischio chirurgico in questo ambito (165,169, 239). Ogni volta che il trattamento con DA non ottiene la veloce regressione dei sintomi neuro-oftalmici, il paziente deve essere rapidamente inviato alla neurochirurgia.

Il comportamento del prolattinoma nel maschio può essere più aggressivo, con aumentata probabilità di resistenza al trattamento con DA. Quindi nel macroadenoma e nell'adenoma gigante, soprattutto nel maschio, è indicato un follow-up stretto: il pendolo può oscillare verso la chirurgia se il tentativo di trattamento con DA non ottiene gli effetti desiderati sui sintomi correlati alla massa tumorale (240).

La giovane età è un altro aspetto importante da tenere in considerazione nel proporre un trattamento chirurgico, per minimizzare la dose cumulativa di DA (136, 180).

La paziente con desiderio di gravidanza è una situazione che può spingere verso la chirurgia. Nel microP, la chirurgia offre un'alta probabilità di guarigione e l'opportunità di iniziare la gravidanza senza necessità di farmaco DA. L'intervento deve essere ovviamente eseguito da un operatore esperto, per minimizzare il rischio di danno ipofisario e compromissione della fertilità. Nel MP, se la paziente non ha intenzione di aspettare i risultati del DA, il debulking pre-gravidanza riduce significativamente il rischio di espansione tumorale sintomatica durante la gravidanza (165, 241).

Per quanto riguarda i prolattinomi aggressivi, è presumibile che la combinazione di differenti modalità di trattamento (DA, chirurgia, radioterapia, temozolomide) permetta di arrivare ai risultati migliori, ma i dati in proposito sono ancora scarsi.

Infine, vale la pena di ricordare che i prolattinomi sono il tipo più frequente di tumore ipofisario e i microP ne rappresentano la maggioranza. L'indicazione neurochirurgica deve quindi tener conto dell'ampia prevalenza della malattia e della necessità di inviare i pazienti a centri neurochirurgici ad alto volume, con esperienza specifica nella chirurgia ipofisaria.

6. Conclusioni e prospettive

Siamo di fronte a un cambiamento di paradigma nella gestione dei prolattinomi. DA e neurochirurgia possono oggi essere entrambi considerati come opzioni terapeutiche di prima linea in certi scenari clinici e neuroradiologici, come l'adenoma non invasivo, indipendentemente dalle dimensioni. In questa situazione clinica, ogni volta che sia fattibile si dovrebbe arrivare a una decisione condivisa, dopo completa informazione su benefici e rischi di entrambe le opzioni di trattamento, tenendo conto delle preferenze e dei valori del paziente. Però, mentre la maggior parte degli endocrinologi è potenzialmente in grado di gestire un trattamento con DA, i dati mostrano chiaramente che i migliori risultati chirurgici sono ottenuti dai neurochirurghi con una vasta esperienza (almeno 50 interventi ipofisari all'anno) (242, 243, 244).

È necessario implementare una rete integrata fra centri di riferimento e poli periferici, in grado di gestire anche i casi complessi in equipe multi-disciplinari.

Suggerimenti e trucchi

1. I livelli serici di prolattina (PRL) devono essere misurati solo in situazioni cliniche specifiche: alterazioni del ciclo mestruale, disfunzione erettile, calo della libido, infertilità, o nel caso si evidenzino radiologicamente una lesione della regione ipotalamo-ipofisaria.
2. In caso di riscontro in fase diagnostica di iperprolattinemia lieve (< 80-100 ng/mL), un modo semplice e pratico per confermare la diagnosi è l'inserimento di un catetere venoso 15-20 minuti prima del prelievo per il dosaggio della PRL.
3. Bisogna cercare sempre di identificare la causa dell'iperprolattinemia, comprese le forme iatrogene e le altre cause differenti dai tumori PRL-secerntenti
4. Non avviare un trattamento con agonisti dopaminergici (DA) senza una diagnosi (e una RM ipofisaria nei casi appropriati).
5. I livelli di PRL nei macroadenomi consentono spesso di distinguere tra prolattinomi "veri" e "pseudo-prolattinomi".
6. La terapia deve essere guidata dalla clinica e non solo dai "numeri".
7. Nelle scelte terapeutiche tieni conto dei desideri del paziente.
8. Non dimenticarti dell'ipopituitarismo.
9. Per monitorare l'efficacia del trattamento con DA è sufficiente un singolo prelievo per il dosaggio di PRL.
10. Nei pazienti in terapia cronica con DA, il prelievo per il dosaggio di PRL può essere fatto in qualsiasi momento.
11. Il trattamento cronico con DA può essere proseguito nel corso di malattie intercorrenti o ricoveri programmati.
12. Avverti il paziente (e chi lo assiste) che il trattamento con DA può provocare un disordine del controllo degli impulsi.
13. Consigliare alle pazienti di pianificare la gravidanza e se gravide fornisci loro un facile accesso al supporto medico.
14. Le scelte riguardanti modalità del parto e allattamento devono essere condivise con l'endocrinologo.
15. Nei casi complessi, non esitare a inviare il paziente in centri con maggiore esperienza: i tumori aggressivi devono essere gestiti nell'ambito di un gruppo multi-disciplinare di esperti ipofisari.

Conflitti di interesse

I seguenti autori riconoscono conflitti di interesse negli ultimi 2 anni: Alessandro Bozzao, Marco Caputo, Laurence Kaznelson, Giovanni Lasio, Marco Losa, Davide Milani, Catalina Poiana e Michele Zini riferiscono di non aver avuto alcun rapporto finanziario rilevante con interessi commerciali. Maria Rosaria Ambrosio riferisce di aver avuto rimborsi per spese di iscrizione a congressi da parte di Ipsen, Novartis, Pfizer e Savio Pharma. Roberto Attanasio riferisce di aver avuto rimborsi per spese di iscrizione a congressi da parte di IBSA, Pfizer e Novartis. Claudia Battista riferisce di aver avuto rimborsi per spese di iscrizione a congressi da parte di Ipsen ed Eli Lilly. Enrica Ciccarelli riferisce di aver avuto rimborsi per spese di iscrizione a congressi da parte di Novartis. Renato Cozzi riferisce di essere membro dell'Advisory Board di Novartis, di aver percepito compensi per incontri scientifici o presentazioni orali da parte di Ipsen, Italfarmaco e Novartis. Laura De Marinis riferisce di essere stata Principal Investigator per studi clinici di Novartis, Ipsen, Pfizer e Chiasma. Ernesto De Menis riferisce di aver avuto rimborsi per spese di iscrizione a congressi da parte di Novartis, Ipsen e Pfizer. Marco Faustini Fustini è membro dell'Advisory Board di Pfizer. Franco Grimaldi ha ricevuto onorari e ricoperto ruoli di consulente per Ipsen, Pfizer, Novartis, Advanced Accelerator Applications – AAA. Andrea Lania riferisce di essere membro dell'Advisory Board di Novartis, ha ricevuto un assegno di ricerca da Novartis, e rimborsi per spese di iscrizione a congressi da parte di IBSA, Pfizer, Novartis, e Shire. Francesco Logoluso è stato membro dell'Advisory Board di Novartis and ha avuto rimborsi per spese di iscrizione a congressi da parte di Ipsen, Pfizer, Novartis, IBSA e Shire. Anton Luger ha percepito onorari per consulenze da Ipsen, Merck Serono, Novartis, Pfizer, Sandoz e assegni di ricerca o sostegno alla ricerca della Clinical Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine III, University of Vienna da parte di Ipsen, Novartis, Pfizer. Pietro Maffei è stato membro dell'Advisory Board di Novartis e Pfizer, ha percepito compensi di ricerca per incontri scientifici

o presentazioni orali da Pfizer, Novartis e Ipsen. Maurizio Poggi riferisce di aver avuto rimborsi per spese di iscrizione a congressi da parte di Novartis, Eli Lilly e Ipsen.

Finanziamento

Questo lavoro non ha ricevuto alcuna sovvenzione specifica da alcuna agenzia di finanziamento nel settore pubblico, commerciale o no-profit.

Ringraziamenti

Gli autori ringraziano Piero Picozzi (IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano, Italy) per la revisione critica della sezione sulla radioterapia.

Bibliografia

1. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, Wass JA & Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011 **96**: 273–288. (<https://doi.org/10.1210/jc.2010-1692>) (No LoE)
2. Tampourlou M, Trifanescu R, Paluzzi A, Ahmed SK & Karavitaki N. Therapy of endocrine disease – surgery in microprolactinomas: effectiveness and risks based on contemporary literature. *European Journal of Endocrinology* 2016 **175**: R89–R96. (<https://doi.org/10.1530/EJE-16-0087>) (No LoE)
3. Lopes MBS. The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary. *Acta Neuropathologica* 2017 **134**: 521–535. (<https://doi.org/10.1007/s00401-017-1769-8>) (No LoE)
4. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D *et al.* Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004 **328**: 1490. (<https://doi.org/10.1136/bmj.328.7454.1490>) (No LoE)

5. Swiglo BA, Murad MH, Schünemann HJ, Kunz R, Vigersky RA, Guyatt GH & Montori VM. A case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008 **93** 666–673. (<https://doi.org/10.1210/jc.2007-1907>) (No LoE)
6. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ & GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008 **336** 924–926. (<https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD>) (No LoE)
7. Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD, Burnand B, LaCalle JR, Lazaro P, Van Het Loo M, McDonnell J, Vader JP & Kahan JP. *The Rand/UCLA Appropriateness Method User's Manual*. CA: RAND. (available at: https://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/monograph_reports/2011/MR1269.pdf). Last accessed on 11 June 2021. (No LoE)
8. Chanson P & Maiter D. The epidemiology, diagnosis and treatment of prolactinomas: the old and the new. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism* 2019 **33** 101290. (<https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101290>) (No LoE)
9. Vroonen L, Daly AF & Beckers A. Epidemiology and management challenges in prolactinomas. *Neuroendocrinology* 2019 **109** 20–27. (<https://doi.org/10.1159/000497746>) (No LoE)
10. Buurman H & Saeger W. Subclinical adenomas in postmortem pituitaries: classification and correlations to clinical data. *European Journal of Endocrinology* 2006 **154** 753–758. (<https://doi.org/10.1530/eje.1.02107>) (LoE @@@)
11. Samperi I, Lithgow K & Karavitaki N. Hyperprolactinemia. *Journal of Clinical Medicine* 2019 **8** 2203. (<https://doi.org/10.3390/jcm8122203>) (No LoE)
12. Shimon I. Giant prolactinomas. *Neuroendocrinology* 2019 **109** 51–56. (<https://doi.org/10.1159/000495184>) (No LoE)
13. Olarescu NC, Perez-Rivas LG, Gatto F, Cuny T, Tichomirowa MA, Tamagno G, Gahete MD & on behalf of EYRC. Aggressive and malignant prolactinomas. *Neuroendocrinology* 2019 **109** 57–69. (<https://doi.org/10.1159/000497205>) (No LoE)
14. McNeill KA. Epidemiology of brain tumors. *Neurologic Clinics* 2016 **34** 981–998. (<https://doi.org/10.1016/j.ncl.2016.06.014>) (No LoE)
15. Hoffmann A, Adelman S, Lohle K, Claviez A & Müller HL. Pediatric prolactinoma: initial presentation, treatment, and long-term prognosis. *European Journal of Pediatrics* 2018 **177** 125–132. (<https://doi.org/10.1007/s00431-017-3042-5>) (No LoE)
16. Salenave S, Ancelle D, Bahougne T, Raverot G, Kamenicky P, Bouligand J, Guichon-Mantel A, Linglard A, Souchon PF, Nicolino M *et al*. Macroprolactinomas in children and adolescents: factors associated with the response to treatment in 77 patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015 **100** 1177–1186. (<https://doi.org/10.1210/jc.2014-3670>) (LoE @@@)
17. Soto-Pedre E, Newey PJ, Bevan JS & Leese GP. Morbidity and mortality in patients with hyperprolactinemia: the PROLEARs study. *Endocrine Connections* 2017 **6** 580–588. (<https://doi.org/10.1530/EC-17-0171>) (LoE @@@)
18. Lamba N, Noormohamed N, Simjian T, Alsheikh MY, Jamal A, Doucette J, Zaidi H, Smith TR & Mekary RA. Fertility after transphenoidal surgery in patients with prolactinomas: a meta-analysis. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2019 **176** 53–60. (<https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2018.11.024>) (LoE @@@)
19. Goldstein I, Kim NN, Clayton AH, DeRogatis LR, Giraldi A, Parish SJ, Pfaus J, Simon JA, Kingsberg SA, Meston C *et al*. Hypoactive sexual desire disorder: International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) expert consensus panel review. *Mayo Clinic Proceedings* 2017 **92** 114–128. (<https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.09.018>) (No LoE)
20. Bernard V, Young J, Chanson P & Binart N. New insights in prolactin: pathological implications. *Nature Reviews: Endocrinology* 2015 **11** 265–275. (<https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.36>) (No LoE)
21. Kleinberg DL, Noel GL & Frantz AG. Galactorrhea: a study of 235 cases, including 48 with pituitary tumors. *New England Journal of Medicine* 1977 **296** 589–600. (<https://doi.org/10.1056/NEJM197703172961103>) (LoE @@@)
22. Huang W & Molitch ME. Evaluation and management of galactorrhea. *American Family Physician* 2012 **85** 1073–1080. (No LoE)
23. De Rosa M, Zarrilli S, Di Sarno A, Milano N, Gaccione M, Boggia B, Lombardi G & Colao A. Hyperprolactinemia in men: clinical and biochemical features and response to treatment. *Endocrine* 2003 **20** 75–82. (<https://doi.org/10.1385/ENDO:20:1-2:75>) (No LoE)
24. Tirosh A, Benbassat C, Lifshitz A & Shimon I. Hypopituitarism patterns and prevalence among men with macroprolactinomas. *Pituitary* 2015 **18** 108–115. (<https://doi.org/10.1007/s11102-014-0563-z>) (LoE @@@)
25. Fideleff HL, Boquete HR, Suárez MG & Azaretsky M. Prolactinoma in children and adolescents. *Hormone Research* 2009 **72** 197–205. (<https://doi.org/10.1159/000236081>) (No LoE)
26. Al Sabie F, Tariq Z, Erickson D & Donegan D. Association between prolactinoma and body mass index. *Endocrine Practice* 2021 **27** 312–317. (<https://doi.org/10.1016/j.eprac.2020.09.001>) (LoE @@@)
27. Andereggen L, Frey J, Andres RH, Luedi MM, Gralla J, Schubert GA, Beck J, Mariani L & Christ E. Impact of primary medical or surgical therapy on prolactinoma patients' BMI and metabolic profile over the long-term. *Journal of Clinical and Translational Endocrinology* 2021 **24** 100258. (<https://doi.org/10.1016/j.jcte.2021.100258>) (LoE @@@)
28. Creemers LB, Zelissen PM, van't Verlaat JW & Koppeschaar HP. Prolactinoma and body weight: a retrospective study. *Acta Endocrinologica* 1991 **125** 392–396. (<https://doi.org/10.1530/acta.0.1250392>) (LoE @@@)
29. Greenman Y, Tordjman K & Stern N. Increased body weight associated with prolactin secreting pituitary adenomas: weight loss with normalization of prolactin levels. *Clinical Endocrinology* 1998 **48** 547–553. (<https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1998.00403.x>) (LoE @@@)
30. Hayashi Y, Sasagawa Y, Oishi M, Kita D, Misaki K, Fukui I, Tachibana O & Nakada M. Contribution of intrasellar pressure elevation to headache manifestation in pituitary adenoma evaluated with intraoperative pressure measurement. *Neurosurgery* 2019 **84** 599–606. (<https://doi.org/10.1093/neuros/nyy087>) (LoE @@@)
31. Bussone G, Usai S & Moschiano F. How to investigate and treat: headache and hyperprolactinemia. *Current Pain and Headache Reports* 2012 **16** 365–370. (<https://doi.org/10.1007/s11916-012-0267-x>) (LoE @@@)
32. Kallestrup MM, Kasch H, Østerby T, Nielsen E, Jensen TS & Jørgensen JO. Prolactinoma-associated headache and dopamine agonist treatment. *Cephalalgia* 2014 **34** 493–502. (<https://doi.org/10.1177/0333102413515343>) (LoE @@@)
33. Levy MJ, Matharu MS, Meeran K, Powell M & Goadsby PJ. The clinical characteristics of headache in patients with pituitary tumours. *Brain* 2005 **128** 1921–1930. (<https://doi.org/10.1093/brain/awh525>) (LoE @@@)
34. Česák T, Poczós P, Adamkov J, Náhlavský J, Kašparová P, Gabalec F, Čelakovský P & Choutka O. Medically induced CSF rhinorrhea following treatment of macroprolactinoma: case series and literature review. *Pituitary* 2018 **21** 561–570. (<https://doi.org/10.1007/s11102-018-0907-1>) (LoE @@@)
35. Maiter D & Delgrange E. Therapy of endocrine disease: the challenges in managing giant prolactinomas. *European Journal of Endocrinology* 2014 **170** R213–R227. (<https://doi.org/10.1530/EJE-14-0013>) (No LoE)
36. Chiloiro S, Giampietro A, Bianchi A & De Marinis L. Prolactinoma and bone. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research* 2018 **3** 21–24. (<https://doi.org/10.1016/j.coemr.2018.02.006>) (No LoE)
37. Di Filippo L, Doga M, Resmini E & Giustina A. Hyperprolactinemia and bone. *Pituitary* 2020 **23** 314–321. (<https://doi.org/10.1007/s11102-020-01041-3>) (No LoE)
38. Mazziotti G, Chiavistelli S & Giustina A. Pituitary diseases and bone. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2015 **44** 171–180. (<https://doi.org/10.1016/j.ecl.2014.10.014>) (No LoE)

39. Di Somma C, Colao A, Di Sarno A, Klain M, Landi ML, Faccioli G, Pivonello R, Panza N, Salvatore M & Lombardi G. Bone marker and bone density responses to dopamine agonist therapy in hyperprolactinemic males. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998 **83** 807–813. (<https://doi.org/10.1210/jcem.83.3.4674>) (LoE ⊙○○○)
40. Ozer FF, Dagdelen S & Erbas T. Relation of RANKL and OPG levels with bone resorption in patients with acromegaly and prolactinoma. *Hormone and Metabolic Research* 2018 **50** 562–567. (<https://doi.org/10.1055/a-0630-1529>) (LoE ⊙○○○)
41. Shibli-Rahhal A & Schlechte J. The effects of hyperprolactinemia on bone and fat. *Pituitary* 2009 **12** 96–104. (<https://doi.org/10.1007/s11102-008-0097-3>) (No LoE)
42. Naliato EC, Violante AH, Caldas D, Farias ML, Bussade I, Lamounier Filho A, Loureiro CR, Fontes R, Schrank Y, Loures T *et al.* Bone density in women with prolactinoma treated with dopamine agonists. *Pituitary* 2008 **11** 21–28. (<https://doi.org/10.1007/s11102-007-0064-4>) (LoE ⊙○○○)
43. Colao A, Di Somma C, Loche S, Di Sarno A, Klain M, Pivonello R, Pietrosante M, Salvatore M & Lombardi G. Prolactinomas in adolescents: persistent bone loss after 2 years of prolactin normalization. *Clinical Endocrinology* 2000 **52** 319–327. (<https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2000.00902.x>) (LoE ⊙○○○)
44. Klibanski A & Greenspan SL. Increase in bone mass after treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. *New England Journal of Medicine* 1986 **315** 542–546. (<https://doi.org/10.1056/NEJM198608283150903>) (LoE ⊙○○○)
45. Ciccarelli E, Savino L, Carlevatto V, Bertagna A, Isaia GC & Camanni F. Vertebral bone density in non-amenorrhoeic hyperprolactinaemic women. *Clinical Endocrinology* 1988 **28** 1–6. (<https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1988.tb01195.x>) (LoE ⊙○○○)
46. Klibanski A, Biller BM, Rosenthal DI, Schoenfeld DA & Saxe V. Effects of prolactin and estrogen deficiency in amenorrhoeic bone loss. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1988 **67** 124–130. (<https://doi.org/10.1210/jcem-67-1-124>) (LoE ⊙○○○)
47. Biller BM, Baum HB, Rosenthal DI, Saxe VC, Charpie PM & Klibanski A. Progressive trabecular osteopenia in women with hyperprolactinemic amenorrhea. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1992 **75** 692–697. (<https://doi.org/10.1210/jcem.75.3.1517356>) (LoE ⊙○○○)
48. Mazziotti G, Porcelli T, Mormando M, De Menis E, Bianchi A, Mejia C, Mancini T, De Marinis L & Giustina A. Vertebral fractures in males with prolactinoma. *Endocrine* 2011 **39** 288–293. (<https://doi.org/10.1007/s12020-011-9462-5>) (LoE ⊙○○○)
49. Mazziotti G, Mancini T, Mormando M, De Menis E, Bianchi A, Doga M, Porcelli T, Vescovi PP, De Marinis L & Giustina A. High prevalence of radiological vertebral fractures in women with prolactin-secreting pituitary adenomas. *Pituitary* 2011 **14** 299–306. (<https://doi.org/10.1007/s11102-011-0293-4>) (LoE ⊙○○○)
50. Vestergaard P, Jørgensen JO, Hagen C, Hoeck HC, Laurberg P, Rejnmark L, Brixen K, Weeke J, Andersen M, Conceicao FL *et al.* Fracture risk is increased in patients with GH deficiency or untreated prolactinomas – a case-control study. *Clinical Endocrinology* 2002 **56** 159–167. (<https://doi.org/10.1046/j.0300-0664.2001.01464.x>) (LoE ⊙○○○)
51. Webb SM, Crespo I, Santos A, Resmini E, Aulinas A & Valassi E. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Quality of life tools for the management of pituitary disease. *European Journal of Endocrinology* 2017 **177** R13–R26. (<https://doi.org/10.1530/EJE-17-0041>) (No LoE)
52. Cesar de Oliveira Naliato E, Dutra Violante AH, Caldas D, Lamounier Filho A, Rezende Loureiro C, Fontes R, Schrank Y, Gomes de Souza R, Vaisman M, Guerra E *et al.* Quality of life in women with microprolactinoma treated with dopamine agonists. *Pituitary* 2008 **11** 247–254. (<https://doi.org/10.1007/s11102-008-0091-9>) (LoE ⊙○○○)
53. Kars M, van der Klaauw AA, Onstein CS, Pereira AM & Romijn JA. Quality of life is decreased in female patients treated for microprolactinoma. *European Journal of Endocrinology* 2007 **157** 133–139. (<https://doi.org/10.1530/EJE-07-0259>) (LoE ⊙○○○)
54. Leistner SM, Klotsche J, Dimopoulou C, Athanasoulia AP, Roemmler-Zehrer J, Pieper L, Schopohl J, Wittchen HU, Stalla GK, Fulda S *et al.* Reduced sleep quality and depression associate with decreased quality of life in patients with pituitary adenomas. *European Journal of Endocrinology* 2015 **172** 733–743. (<https://doi.org/10.1530/EJE-14-0941>) (LoE ⊙○○○)
55. Vega-Beyhart A, Enriquez-Estrada VM, Bello-Chavolla OY, Torres-Victoria TR, Martínez-Sánchez FD, López-Navarro JM, Pérez-Guzmán MC, Hinojosa-Amaya JM, León-Suárez A, Espinoza-Salazar HD *et al.* Quality of life is significantly impaired in both secretory and non-functioning pituitary adenomas. *Clinical Endocrinology* 2019 **90** 457–467. (<https://doi.org/10.1111/cen.13915>) (LoE ⊙○○○)
56. Vilar L, Abucham J, Albuquerque JL, Araujo LA, Azevedo MF, Boguszewski CL, Casulari LA, Cunha Neto MBC, Czepielewski MA, Duarte FHG *et al.* Controversial issues in the management of hyperprolactinemia and prolactinomas – an overview by the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Archives of Endocrinology and Metabolism* 2018 **62** 236–263. (<https://doi.org/10.20945/2359-3970000000032>) (No LoE)
57. Colao A, Di Sarno A, Landi ML, Scavuzzo F, Cappabianca P, Pivonello R, Volpe R, Di Salle F, Cirillo S, Annunziato L *et al.* Macroprolactinoma shrinkage during cabergoline treatment is greater in naive patients than in patients pretreated with other dopamine agonists: a prospective study in 110 patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000 **85** 2247–2252. (<https://doi.org/10.1210/jcem.85.6.6657>) (LoE ⊙○○○)
58. Lombardi M, Lupi I, Cosottini M, Rossi G, Manetti L, Raffaelli V, Sardella C, Martino E & Bogazzi F. Lower prolactin levels during cabergoline treatment are associated to tumor shrinkage in prolactin secreting pituitary adenoma. *Hormone and Metabolic Research* 2014 **46** 939–942. (<https://doi.org/10.1055/s-0034-1389925>) (LoE ⊙○○○)
59. Colao A, Di Sarno A, Landi ML, Cirillo S, Sarnacchiaro F, Faccioli G, Pivonello R, Cataldi M, Merola B, Annunziato L *et al.* Long-term and low-dose treatment with cabergoline induces macroprolactinoma shrinkage. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997 **82** 3574–3579. (<https://doi.org/10.1210/jcem.82.11.4368>) (LoE ⊙○○○)
60. Vilar L, Freitas Vilar C, Lyrá R & Freitas MC. Pitfalls in the diagnostic evaluation of hyperprolactinemia. *Neuroendocrinology* 2019 **109** 7–19. (<https://doi.org/10.1159/000499694>) (No LoE)
61. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*, 6th ed. 2018. (No LoE)
62. Sassin JF, Frantz AG, Weitzman ED & Kapen S. Human prolactin: 24-hour pattern with increased release during sleep. *Science* 1972 **177** 1205–1207. (<https://doi.org/10.1126/science.177.4055.1205>) (LoE ⊙○○○)
63. Tsur A, Dreyfuss E, Ness-Abramof R, Pollack R & Cahn A. Role of cannulated prolactin test in evaluation of hyperprolactinemia – a retrospective study. *Endocrine Practice* 2020 **26** 1304–1311. (<https://doi.org/10.4158/EP-2020-0260>) (LoE ⊙○○○)
64. Sturk A & Sanders GT. Macro-enzymes: prevalence, composition, detection and clinical relevance. *Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry* 1990 **28** 65–81. (No LoE)
65. Suliman Am STP, Gibney J & McKenna J. Frequent misdiagnosis and mismanagement of hyperprolactinemic patients before the introduction of macroprolactinemia screening. *Clinical Chemistry* 2003 **49** 1504–1509. (<https://doi.org/10.1373/49.9.1504>) (LoE ⊙○○○)
66. Fahie-Wilson MN, John R & Ellis AR. Macroprolactin; high molecular mass forms of circulating prolactin. *Annals of Clinical Biochemistry* 2005 **42** 175–192. (<https://doi.org/10.1258/0004563053857969>) (No LoE)
67. Gibney J, Smith TP & McKenna TJ. Clinical relevance of macroprolactin. *Clinical Endocrinology* 2005 **62** 633–643. (<https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02243.x>) (No LoE)

68. Flaseriu M, Lee M, Pineyro MM, Skugor M, Reddy SK, Siraj ES & Hamrahian AH. Giant invasive pituitary prolactinoma with falsely low serum prolactin: the significance of 'hook effect'. *Journal of Neuro-Oncology* 2006 **79** 41–43. (<https://doi.org/10.1007/s11060-005-9108-7>) (LoE @@@@)
69. Piketty ML, Prie D, Sedel F, Bernard D, Hercend C, Chanson P & Souberbielle JC. High-dose biotin therapy leading to false biochemical/endocrine profiles: validation of a simple method to overcome biotin interference. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2017 **55** 817–825. (<https://doi.org/10.1515/ccm-2016-1183>) (No LoE)
70. Aliberti L, Gagliardi I, Dorizzi RM, Pizzicotti S, Bondanelli M, Zatelli MC & Ambrosio MR. Hyperprolactinemia: still an insidious diagnosis. *Endocrine* 2021 **72** 928–931. (<https://doi.org/10.1007/s12020-020-02497-w>) (LoE @@@@)
71. Flaseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R & Samuels MH. Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: an Endocrine Society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2016 **101** 3888–3921. (<https://doi.org/10.1210/clinem.2016-2118>) (No LoE)
72. Tresoldi AS, Carosi G, Betella N, Del Sindaco G, Indirli R, Ferrante E, Sala E, Giavoli C, Morengi E, Locatelli M *et al*. Clinically nonfunctioning pituitary incidentalomas: characteristics and natural history. *Neuroendocrinology* 2020 **110** 595–603. (<https://doi.org/10.1159/000503256>) (LoE @@@@)
73. Bona C, Prencipe N, Jaffrain-Rea ML, Carosi G, Lanzi R, Ambrosio MR, Pasquali D, Vettor R, Cannavò S, Ghigo E *et al*. The prevalence of silent acromegaly in prolactinomas is very low. *Journal of Endocrinological Investigation* 2021 **44** 531–539. (<https://doi.org/10.1007/s40618-020-01338-x>) (LoE @@@@)
74. Balakrishnan CH & Rajeev H. Correlation of serum prolactin level to Child Pugh scoring system in cirrhosis of liver. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2017 **11** OC30–OC33. (<https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/24730.10273>) (LoE @@@@)
75. Lo JC, Beck GJ, Kayser GA, Chan CT, Klinger AS, Rocco MV, Chertow GM & FHN Study. Hyperprolactinemia in end-stage renal disease and effects of frequent hemodialysis. *Hemodialysis International: International Symposium on Home Hemodialysis* 2017 **21** 190–196. (<https://doi.org/10.1111/hdi.12489>) (LoE @@@@)
76. De Sousa SMC, Meyer EJ, Rankin W, Brautigam PJ, Burt MG & Torpy DJ. Vasculogenic hyperprolactinemia: severe prolactin excess in association with internal carotid artery aneurysms. *Pituitary* 2017 **20** 676–682. (<https://doi.org/10.1007/s11102-017-0833-7>) (LoE @@@@)
77. Khawaja NM, Taher BM, Barham ME, Naser AA, Hadidy AM, Ahmad AT, Hamamy HA, Yaghi NA & Ajlouni KM. Pituitary enlargement in patients with primary hypothyroidism. *Endocrine Practice* 2006 **12** 29–34. (<https://doi.org/10.4158/EP.12.1.29>) (LoE @@@@)
78. Peuskens J, Pani L, Detraux J & De Hert M. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review. *CNS Drugs* 2014 **28** 421–453. (<https://doi.org/10.1007/s40263-014-0157-3>) (No LoE)
79. Tewksbury A & Olander A. Management of antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *Mental Health Clinician* 2016 **6** 185–190. (<https://doi.org/10.9740/mhc.2016.07.185>) (No LoE)
80. Molitch ME. Dopamine agonists and antipsychotics. *European Journal of Endocrinology* 2020 **183** C11–C13. (<https://doi.org/10.1530/EJE-20-0607>) (No LoE)
81. Alvarez-Tutor E, Forga-Llenas L, Rodriguez-Erdozain R, Goni-Iriarte MJ, Menendez-Torre E & Alvarez-Tutor J. Persistent increase of PRL after oral contraceptive treatment. Alterations in dopaminergic regulation as possible etiology. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 1999 **263** 45–50. (<https://doi.org/10.1007/s004040050261>) (LoE @@@@)
82. Glezer A & Bronstein MD. Approach to the patient with persistent hyperprolactinemia and negative sellar imaging. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012 **97** 2211–2216. (<https://doi.org/10.1210/jc.2011-2976>) (No LoE)
83. Newey PJ, Gorvin CM, Cleland SJ, Willberg CB, Bridge M, Azharuddin M, Drummond RS, van der Merwe PA, Klenerman P, Bountra C *et al*. Mutant prolactin receptor and familial hyperprolactinemia. *New England Journal of Medicine* 2013 **369** 2012–2020. (<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1307557>) (LoE @@@@)
84. Bashari WA, Senanayake R, Fernandez-Pombo A, Gillett D, Koulouri O, Powelson AS, Matys T, Scoffings D, Cheow H, Mendichovszky I *et al*. Modern imaging of pituitary adenomas. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism* 2019 **33** 101278. (<https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.05.002>) (No LoE)
85. Vitale G, Tortora F, Baldelli R, Cocchiara F, Paragliola RM, Sbardella E, Simeoli C, Caranci F, Pivonello R, Colao A *et al*. Pituitary magnetic resonance imaging in Cushing's disease. *Endocrine* 2017 **55** 691–696. (<https://doi.org/10.1007/s12020-016-1038-y>) (No LoE)
86. Hagiwara A, Inoue Y, Wakasa K, Haba T, Tashiro T & Miyamoto T. Comparison of growth hormone-producing and nongrowth hormone-producing pituitary adenomas: imaging characteristics and pathologic correlation. *Radiology* 2003 **228** 533–538. (<https://doi.org/10.1148/radiol.2282020695>) (LoE @@@@)
87. Burlacu MC, Maiter D, Duprez T & Delgrange E. T2-weighted magnetic resonance imaging characterization of prolactinomas and association with their response to dopamine agonists. *Endocrine* 2019 **63** 323–331. (<https://doi.org/10.1007/s12020-018-1765-3>) (LoE @@@@)
88. Tosaka M, Sato N, Hirato J, Fujimaki H, Yamaguchi R, Kohga H, Hashimoto K, Yamada M, Mori M, Saito N *et al*. Assessment of hemorrhage in pituitary macroadenoma by T2*-weighted gradient-echo MR imaging. *American Journal of Neuroradiology* 2007 **28** 2023–2029. (<https://doi.org/10.3174/ajnr.A0692>) (LoE @@@@)
89. Faje A, Chunharoju P, Nancy J, Biller BM, Swearingen B & Klibanski A. Dopamine agonists can reduce cystic prolactinomas. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2016 **101** 3709–3715. (<https://doi.org/10.1210/jc.2016-2008>) (LoE @@@@)
90. El Euch M, Hentati O, Mahfoudhi M, Bani W, Hamida FB, Jaziri F, Abdelghani KB, Turki S & Abdallah TB. Extensive sphenoid chordomimicking a prolactinoma. *Pan African Medical Journal* 2019 **33** 138. (<https://doi.org/10.11604/pamj.2019.33.138.12897>) (LoE @@@@)
91. Micko ASG, Wöhler A, Wolfsberger S & Knosp E. Invasion of the cavernous sinus space in pituitary adenomas: endoscopic verification and its correlation with an MRI-based classification. *Journal of Neurosurgery* 2015 **122** 803–811. (<https://doi.org/10.3171/2014.12.JNS141083>) (LoE @@@@)
92. Brochier S, Galland F, Kujas M, Parker F, Gaillard S, Raftopoulos C, Young J, Alexopoulou O, Maiter D & Chanson P. Factors predicting relapse of nonfunctioning pituitary macroadenomas after neurosurgery: a study of 142 patients. *European Journal of Endocrinology* 2010 **163** 193–200. (<https://doi.org/10.1530/EJE-10-0255>) (LoE @@@@)
93. Sanmillán JL, Torres-Díaz A, Sánchez-Fernández JJ, Lau R, Ciller C, Puyalto P & Gabarrós A. Radiological predictors for extent of resection in pituitary adenoma surgery. A single-center study. *World Neurosurgery* 2017 **108** 436–446. (<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.09.017>) (LoE @@@@)
94. Sarwar KN, Huda MSB, Van de Velde V, Hopkins L, Luck S, Preston R, McGowan BM, Carroll PV & Powrie JK. The prevalence and natural history of pituitary hemorrhage in prolactinoma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013 **98** 2362–2367. (<https://doi.org/10.1210/jc.2013-1249>) (No LoE) (LoE @@@@)
95. Molitch ME. Management of medically refractory prolactinoma. *Journal of Neuro-Oncology* 2014 **117** 421–428. (<https://doi.org/10.1007/s11060-013-1270-8>) (No LoE)
96. Alkabbani AG, Mon SY, Hatipoglu B, Kennedy L, Faiman C, Weil RJ & Hamrahian AH. Is a stable or decreasing prolactin level in a patient with prolactinoma a surrogate marker for lack of tumor growth? *Pituitary* 2014 **17** 97–102. (<https://doi.org/10.1007/s11102-013-0473-5>) (LoE @@@@)

97. Varlamov EV, Hinojosa-Amaya JM & Fleseriu M. Magnetic resonance imaging in the management of prolactinomas; a review of the evidence. *Pituitary* 2020 **23** 16–26. (<https://doi.org/10.1007/s11102-019-01001-6>) (No LoE)
98. Eroukhanoff J, Tejedor I, Potorac I, Cuny T, Bonneville JF, Dufour H, Weryha G, Beckers A, Touraine P, Brue T *et al*. MRI follow-up is unnecessary in patients with macro-prolactinomas and long-term normal prolactin levels on dopamine agonist treatment. *European Journal of Endocrinology* 2017 **176** 323–328. (<https://doi.org/10.1530/EJE-16-0897>) (LoE @@@@)
99. Schlechte JA. Long-term management of prolactinomas. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007 **92** 2861–2865. (<https://doi.org/10.1210/jc.2007-0836>) (No LoE)
100. Biller BM, Luciano A, Crosignani PG, Molitch M, Olive D, Rebar R, Sanfilippo J, Webster J & Zacur H. Guidelines for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. *Journal of Reproductive Medicine* 1999 **44** (Supplement) 1075–1084. (No LoE)
101. McDonald RJ, Levine D, Weinreb J, Kanal E, Davenport MS, Ellis JH, Jacobs PM, Lenkinski RE, Maravilla KR, Prince MR *et al*. Gadolinium retention: a research roadmap from the 2018 NIH/ACR/RSNA Workshop on Gadolinium chelates. *Radiology* 2018 **289** 517–534. (<https://doi.org/10.1148/radiol.2018181151>) (No LoE)
102. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, Melmed S, Sakurai A, Tonelli F, Brandi ML *et al*. Clinical Practice Guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012 **97** 2990–3011. (<https://doi.org/10.1210/jc.2012-1230>) (No LoE)
103. De Laat JM, Dekkers OM, Pieterman CR, Kluijfhout WP, Hermus AR, Pereira AM, van der Horst-Schrivers AN, Drent ML, Bisschop PH, Havekes B *et al*. Long-term natural course of pituitary tumors in patients with MEN1: results from the Dutch MEN1 study group (DMSG). *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015 **100** 3288–3296. (<https://doi.org/10.1210/JC.2015-2015>) (LoE @@@@)
104. Daly AF, Tichomirowa MA, Petrossians P, Heliövaara E, Jaffrain-Rea ML, Barlier A, Naves LA, Ebeling T, Karhu A, Raappana A *et al*. Clinical characteristics and therapeutic responses in patients with germline AIP mutations and pituitary adenomas: an international collaborative study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010 **95** E373–E383. (<https://doi.org/10.1210/jc.2009-2556>) (LoE @@@@)
105. Verhelst J, Abs R, Maiter D, van den Bruel A, Vandeweghe M, Velkeniers B, Mockel J, Lamberigts G, Petrossians P, Coremans P *et al*. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999 **84** 2518–2522. (<https://doi.org/10.1210/jcem.84.7.5810>) (LoE @@@@)
106. 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. *Endocrine Journal* 1995 **42** 413–420. (<https://doi.org/10.1507/endocrj.42.413>) (No LoE)
107. Del Dotto P & Bonucelli U. Clinical pharmacokinetics of cabergoline. *Clinical Pharmacokinetics* 2003 **42** 633–645. (<https://doi.org/10.2165/00003088-200342070-00003>) (No LoE)
108. dos Santos Nunes V, El Dib R, Boguszewski CL & Nogueira CR. Cabergoline versus bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia: a systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Pituitary* 2011 **14** 259–265. (<https://doi.org/10.1007/s11102-010-0290-z>) (LoE @@@@)
109. Vroonen L, Jaffrain-Rea ML, Petrossians P, Tamagno G, Chanson P, Vilar L, Borson-Chazot F, Naves LA, Brue T, Gatta B *et al*. Prolactinomas resistant to standard doses of cabergoline: a multicenter study of 92 patients. *European Journal of Endocrinology* 2012 **167** 651–662. (<https://doi.org/10.1530/EJE-12-0236>) (LoE @@@@)
110. Iyer P & Molitch ME. Positive prolactin response to bromocriptine in 2 patients with cabergoline-resistant prolactinomas. *Endocrine Practice* 2011 **17** e55–e58. (<https://doi.org/10.4158/EP10369.CR>) (LoE @@@@)
111. Ciccarella E & Camanni F. Diagnosis and drug therapy of prolactinoma. *Drugs* 1996 **51** 954–965. (<https://doi.org/10.2165/00003495-199651060-00004>) (No LoE)
112. Schlechte J, Dolan K, Sherman B, Chapler F & Luciano A. The natural history of untreated hyperprolactinemia: a prospective analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1989 **68** 412–418. (<https://doi.org/10.1210/jcem-68-2-412>) (LoE @@@@)
113. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G & Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocrine Reviews* 2006 **27** 485–534. (<https://doi.org/10.1210/er.2005-9998>) (No LoE)
114. Karunakaran S, Page RC & Wass JA. The effect of the menopause on prolactin levels in patients with hyperprolactinemia. *Clinical Endocrinology* 2001 **54** 295–300. (<https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2001.01190.x>) (LoE @@@@)
115. Shimon I, Bronstein MD, Shapiro J, Tsvetov G, Benbassat C & Barkan A. Women with prolactinomas presented at the postmenopausal period. *Endocrine* 2014 **47** 889–894. (<https://doi.org/10.1007/s12020-014-0259-1>) (LoE @@@@)
116. Santharam S, Tampourlou M, Arlt W, Ayuk J, Gittoes N, Toogood A, Webster R & Karavitaki N. Prolactinomas diagnosed in the postmenopausal period: clinical phenotype and outcomes. *Clinical Endocrinology* 2017 **87** 508–514. (<https://doi.org/10.1111/cen.13399>) (LoE @@@@)
117. Santharam S, Fountas A, Tampourlou M, Arlt W, Ayuk J, Gittoes N, Toogood A & Karavitaki N. Impact of menopause on outcomes in prolactinomas after dopamine agonist treatment withdrawal. *Clinical Endocrinology* 2018 **89** 346–353. (<https://doi.org/10.1111/cen.13765>) (LoE @@@@)
118. Delgrange E, Daems T, Verhelst J, Abs R & Maiter D. Characterization of resistance to the prolactin-lowering effects of cabergoline in macroprolactinomas: a study in 122 patients. *European Journal of Endocrinology* 2009 **160** 747–752. (<https://doi.org/10.1530/EJE-09-0012>) (LoE @@@@)
119. Giraldi EA & Ioachimescu AG. The role of dopamine agonists in pituitary adenomas. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2020 **49** 453–474. (<https://doi.org/10.1016/j.ecl.2020.05.006>) (No LoE)
120. Hage C & Salvatori R. Predictors of the response to dopaminergic therapy in patients with prolactinoma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2020 **105** e4558–e4566. (<https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa652>) (LoE @@@@)
121. Tirosh A, Benbassat C & Shimon I. Short-term decline in prolactin concentrations can predict future prolactin normalization, tumor shrinkage, and time to remission in men with macroprolactinomas. *Endocrine Practice* 2015 **21** 1240–1247. (<https://doi.org/10.4158/EP15804.OR>) (LoE @@@@)
122. Lee Y, Ku CR, Kim EH, Hong JW, Lee EJ & Kim SH. Early prediction of long-term response to cabergoline in patients with macroprolactinomas. *Endocrinology and Metabolism* 2014 **29** 280–292. (<https://doi.org/10.3803/EnM.2014.29.3.280>) (LoE @@@@)
123. Kim D, Ku CR, Kim K, Jung H & Lee EJ. Prolactin ≤ 1 ng/mL predicts macroprolactinoma reduction after cabergoline therapy. *European Journal of Endocrinology* 2020 **182** 177–183. (<https://doi.org/10.1530/EJE-19-0753>) (LoE @@@@)
124. Biagetti B, Sarria-Estrada S, Ng-Wong YK, Martinez-Saez E, Casteràs A, Cordero Asanza E, Hernandez I, Giral-Ortiz M & Simò R. Shrinkage by the third month predicts long-term response of macroprolactinoma after cabergoline. *European Journal of Endocrinology* 2021 **185** 587–595. (<https://doi.org/10.1530/EJE-21-0561>) (LoE @@@@)
125. Ono M, Miki N, Kawamata T, Makino R, Amano K, Seki T, Kubo O, Hori T & Takano K. Prospective study of high-dose cabergoline treatment of prolactinomas in 150 patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008 **93** 4721–4727. (<https://doi.org/10.1210/jc.2007-2758>) (LoE @@@@)
126. Bancos I, Nannenga MR, Bostwick JM, Silber MH, Erickson D & Nippoldt TB. Impulse control disorders in patients with dopamine agonist-treated prolactinomas and nonfunctioning pituitary adenomas: a case-control study. *Clinical Endocrinology* 2014 **80** 863–868. (<https://doi.org/10.1111/cen.12375>) (LoE @@@@)

127. De Sousa SM, Chapman IM, Falhammar H & Torpy DJ. Dopamine agonist withdrawal syndrome: disruptive hypersexuality in hypogonadal men with prolactinomas treated with dopamine agonists. *Endocrine* 2017 **55** 618–624. (<https://doi.org/10.1007/s12020-016-1088-1>) (LoE ⊙⊙⊙⊙)
128. Noronha S, Stokes V, Karavitaki N & Grossman A. Treating prolactinomas with dopamine agonists: always worth the gamble? *Endocrine* 2016 **51** 205–210. (<https://doi.org/10.1007/s12020-015-0727-2>) (No LoE)
129. Barake M, Evins AE, Stoeckel L, Pachas GN, Nachtigall LB, Miller KK, Biller BM, Tritos NA & Klibanski A. Investigation of impulsivity in patients on dopamine agonist therapy for hyperprolactinemia: a pilot study. *Pituitary* 2014 **17** 150–156. (<https://doi.org/10.1007/s11102-013-0480-6>) (LoE ⊙⊙⊙⊙)
130. Moore TJ, Glenmullen J & Mattison DR. Reports of pathological gambling, hypersexuality, and compulsive shopping associated with dopamine receptor agonist drugs. *JAMA Internal Medicine* 2014 **174** 1930–1933. (<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.5262>). (LoE ⊙⊙⊙⊙)
131. Dogansen SC, Cikrikcili U, Oruk G, Ozdemir Kutbay NO, Tanrikulu S, Hekimsoy Z, Hadzalic A, Gorar S, Omma T, Mert M *et al.* Dopamine agonist-induced impulse control disorders in patients with prolactinoma: a cross-sectional multicenter study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2019 **104** 2527–2534. (<https://doi.org/10.1210/jc.2018-02202>) (LoE ⊙⊙⊙⊙)
132. De Sousa SMC, Baranoff J, Rushworth RL, Butler J, Sorbello J, Vorster J, Thompson T, McCormack AI, Inder WJ & Torpy DJ. Impulse control disorders in dopamine agonist-treated hyperprolactinemia: prevalence and risk factors. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2020 **105** 1–11. (<https://doi.org/10.1210/clinem/dg076>) (LoE ⊙⊙⊙⊙)
133. Bachmann-Harildstad G. Diagnostic values of beta-2 transferrin and beta-trace protein as markers for cerebrospinal fluid fistula. *Rhinology* 2008 **46** 82–85. (LoE ⊙⊙⊙⊙)
134. Lam G, Mehta V & Zada G. Spontaneous and medically induced cerebrospinal fluid leakage in the setting of pituitary adenomas: review of the literature. *Neurosurgical Focus* 2012 **32** E2. (<https://doi.org/10.3171/2012.4.FOCUS1268>) (LoE ⊙⊙⊙⊙)
135. Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W & Garbe E. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *New England Journal of Medicine* 2007 **356** 29–38. (<https://doi.org/10.1056/NEJMoa062222>) (LoE ⊙⊙⊙⊙)
136. Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesesi S & Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine* 2007 **356** 39–46. (<https://doi.org/10.1056/NEJMoa054830>) (LoE ⊙⊙⊙⊙)
137. Roth BL. Drugs and valvular heart disease. *New England Journal of Medicine* 2007 **356** 6–9. (<https://doi.org/10.1056/NEJMp068265>) (No LoE)
138. Stiles CE, Tetteh-Wayoe ET, Bestwick J, Steeds RP & Drake WM. A meta-analysis of the prevalence of cardiac valvulopathy in hyperprolactinemic patients treated with cabergoline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2018 **104** 523–538. (<https://doi.org/10.1210/jc.2018-01071>) (LoE ⊙⊙⊙⊙)
139. Stiles CE, Lloyd G, Bhattacharyya S, Steeds RP, Boomla K, Bestwick JP & Drake WM. Incidence of cabergoline-associated valvulopathy in primary care patients with prolactinoma using hard cardiac endpoints. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2021 **106** e711–e720. (<https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa882>) (LoE ⊙⊙⊙⊙)
140. Ono M, Miki N, Amano K, Kawamata T, Seki T, Makino R, Takano K, Izumi S, Okada Y & Hori T. Individualized high-dose cabergoline therapy for hyperprolactinemic infertility in women with micro- and macroprolactinomas. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010 **95** 2672–2679. (<https://doi.org/10.1210/jc.2009-2605>) (LoE ⊙⊙⊙⊙)
141. 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. *New England Journal of Medicine* 2003 **349** 2023–2033. (<https://doi.org/10.1056/NEJMoa022657>) (LoE ⊙⊙⊙⊙)
142. 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. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010 **95** 43–51. (<https://doi.org/10.1210/jc.2009-1238>) (LoE ⊙⊙⊙⊙)
143. Xia MY, Lou XH, Lin SJ & Wu ZB. Optimal timing of dopamine agonist withdrawal in patients with hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2018 **59** 50–61. (<https://doi.org/10.1007/s12020-017-1444-9>) (LoE ⊙⊙⊙⊙)
144. Hu J, Zheng X, Zhang W & Yang H. Current drug withdrawal strategy in prolactinoma patients treated with cabergoline: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary* 2015 **18** 745–751. (<https://doi.org/10.1007/s11102-014-0617-2>) (LoE ⊙⊙⊙⊙)
145. Kwanchaen R, Auriemma RS, Yenokyan G, Wand GS, Colao A & Salvatori R. Second attempt to withdraw cabergoline in prolactinomas: a pilot study. *Pituitary* 2014 **17** 451–456. (<https://doi.org/10.1007/s11102-013-0525-x>) (LoE ⊙⊙⊙⊙)
146. Vilar L, Albuquerque JL, Gadelha PS, Rangel Filho F, Siqueira AM, da Fonseca MM, Viana KF, Gomes BS & Lyra R. Second attempt of cabergoline withdrawal in patients with prolactinomas after a failed first attempt: is it worthwhile? *Frontiers in Endocrinology* 2015 **6** 11. (<https://doi.org/10.3389/fendo.2015.00011>) (LoE ⊙⊙⊙⊙)
147. Jasim S, Alahdab F, Ahmed AT, Tamhane S, Prokop LJ, Nippoldt TB & Murad MH. Mortality in adults with hypopituitarism: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2017 **56** 33–42. (<https://doi.org/10.1007/s12020-016-1159-3>) (LoE ⊙⊙⊙⊙)
148. Corona G, Rastrelli G, Di Pasquale G, Sforza A, Mannucci E & Maggi M. Testosterone and cardiovascular risk: meta-analysis of interventional studies. *Journal of Sexual Medicine* 2018 **15** 820–838. (<https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2018.04.641>) (LoE ⊙⊙⊙⊙)
149. Bonert V. Do nothing but observe microprolactinomas: when and how to replace sex hormones? *Pituitary* 2020 **23** 307–313. (<https://doi.org/10.1007/s11102-020-01039-x>) (No LoE)
150. Testa G, Vegetti W, Motta T, Alagna F, Bianchedi D, Carlucci C, Bianchi M, Parazzini F & Crosignani PG. Two-year treatment with oral contraceptives in hyperprolactinemic patients. *Contraception* 1998 **58** 69–73. ([https://doi.org/10.1016/s0010-7824\(98\)00069-9](https://doi.org/10.1016/s0010-7824(98)00069-9)) (LoE ⊙⊙⊙⊙)
151. Christin-Maître S, Delemer B, Touraine P & Young J. Prolactinoma and estrogens: pregnancy, contraception and hormonal replacement therapy. *Annales d'Endocrinologie* 2007 **68** 106–112. (<https://doi.org/10.1016/j.ando.2007.03.008>) (No LoE)
152. Cocks Eschler D, Javanmard P, Cox K & Geer EB. Prolactinoma through the female life cycle. *Endocrine* 2018 **59** 16–29. (<https://doi.org/10.1007/s12020-017-1438-7>) (No LoE)
153. Colao A, Vitale G, Cappabianca P, Briganti F, Ciccarelli A, De Rosa M, Zarrilli S & Lombardi G. Outcome of cabergoline treatment in men with prolactinoma: effects of a 24-month treatment on prolactin levels, tumor mass, recovery of pituitary function, and semen analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004 **89** 1704–1711. (<https://doi.org/10.1210/jc.2003-030979>) (LoE ⊙⊙⊙⊙)
154. Sehemby M, Lila AR, Sarathi V, Shah R, Sankhe S, Jaiswal SK, Ramteke-Jadhav S, Patil V, Shah N & Bandgar T. Predictors of chronic LH-testosterone axis suppression in male macroprolactinomas with normoprolactinemia on cabergoline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2020 **105** e4551–e4557. (<https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa650>) (LoE ⊙⊙⊙⊙)
155. Shimon I, Hirsch D, Tsvetov G, Robenshtok E, Akirov A, Fraenkel M, Eizenberg Y, Herzberg D, Barzilay-Yoseph L, Livner A *et al.* Hyperprolactinemia diagnosis in elderly men: a cohort of 28 patients over 65 years. *Endocrine* 2019 **65** 656–661. (<https://doi.org/10.1007/s12020-019-01962-5>) (LoE ⊙⊙⊙⊙)
156. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, Hayes FJ, Hodis HN, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, Wu FC & Yialamas MA. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine Society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2018 **103** 1715–1744. (<https://doi.org/10.1210/jc.2018-00229>) (No LoE)

157. Prior JC, Cox TA, Fairholm D, Kostashuk E & Nugent R. Testosterone-related exacerbation of a prolactin-producing macroadenoma: possible role for estrogen. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1987 **64** 391–394. (<https://doi.org/10.1210/jcem-64-2-391>) (LoE ⊙○○○)
158. Gillam MP, Middler S, Freed DJ & Molitch ME. The novel use of very high doses of cabergoline and a combination of testosterone and an aromatase inhibitor in the treatment of a giant prolactinoma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002 **87** 4447–4451. (<https://doi.org/10.1210/jc.2002-020426>) (LoE ⊙○○○)
159. Duskin-Bitan H & Shimon I. Prolactinomas in males: any differences? *Pituitary* 2020 **23** 52–57. (<https://doi.org/10.1007/s11102-019-01009-y>) (No LoE)
160. Ribeiro RS & Abucham J. Recovery of persistent hypogonadism by clomiphene in males with prolactinomas under dopamine agonist treatment. *European Journal of Endocrinology* 2009 **161** 163–169. (<https://doi.org/10.1530/EJE-09-0084>) (LoE ⊙○○○)
161. Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF & for the Cabergoline Comparative Study Group. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. *New England Journal of Medicine* 1994 **331** 904–909. (<https://doi.org/10.1056/NEJM199410063311403>) (LoE ⊙⊙⊙⊙)
162. Honegger J, Nasi-Kordhishti I, Aboutaha N & Giese S. Surgery for prolactinomas: a better choice? *Pituitary* 2020 **23** 45–51. (<https://doi.org/10.1007/s11102-019-01016-z>) (No LoE)
163. Ammirati M, Wei L & Ciric I. Short-term outcome of endoscopic versus microscopic pituitary adenoma surgery: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2013 **84** 843–849. (<https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-303194>) (LoE ⊙⊙⊙○)
164. Zamanipoor Najafabadi AH, Zandbergen IM, de Vries F, Broersen LHA, van den Akker-van Marle ME, Pereira AM, Peul WC, Dekkers OM, van Furth WR & Biermasz NR. Surgery as a viable alternative first-line treatment for prolactinoma patients. A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2020 **105** 1–10. (<https://doi.org/10.1210/clinem/dgz144>) (LoE ⊙⊙⊙⊙)
165. Ikeda H, Watanabe K, Tominaga T & Yoshimoto T. Transsphenoidal microsurgical results of female patients with prolactinomas. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2013 **115** 1621–1625. (<https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2013.02.016>) (LoE ⊙⊙⊙○)
166. Primeau V, Raftopoulos C & Maiter D. Outcomes of transsphenoidal surgery in prolactinomas: improvement of hormonal control in dopamine agonist-resistant patients. *European Journal of Endocrinology* 2012 **166** 779–786. (<https://doi.org/10.1530/EJE-11-1000>) (LoE ⊙○○○)
167. Raverot G, Wierinckx A, Dantony E, Auger C, Chapas G, Villeneuve L, Brue T, Figarella-Branger D, Roy P, Jouanneau E et al. Prognostic factors in prolactin pituitary tumors: clinical, histological, and molecular data from a series of 94 patients with a long postoperative follow-up. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010 **95** 1708–1716. (<https://doi.org/10.1210/jc.2009-1191>) (LoE ⊙○○○)
168. Chanson P & Maiter D. Prolactinoma. In *The Pituitary*, 4th ed., ch 16, pp. 467–514. Ed S Melmed. Academic Press, 2017. (No LoE)
169. Kreutzer J, Buslei R, Wallaschofski H, Hofmann B, Nimsky C, Fahlbusch R & Buchfelder M. Operative treatment of prolactinomas: indications and results in a current consecutive series of 212 patients. *European Journal of Endocrinology* 2008 **158** 11–18. (<https://doi.org/10.1530/EJE-07-0248>) (LoE ⊙○○○)
170. Losa M, Mortini P, Barzaghi R, Gioia L & Giovanelli M. Surgical treatment of prolactin-secreting pituitary adenomas: early results and long-term outcome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002 **87** 3180–3186. (<https://doi.org/10.1210/jcem.87.7.8645>) (LoE ⊙○○○)
171. Fatemi N, Dusick JR, Mattozo C, McArthur DL, Cohan P, Boscardin J, Wang C, Swerdloff RS & Kelly DF. Pituitary hormonal loss and recovery after transsphenoidal adenoma removal. *Neurosurgery* 2008 **63** 709–718; discussion 718. (<https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000325725.77132.90>) (LoE ⊙○○○)
172. 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. (<https://doi.org/10.1007/s11102-010-0283-y>) (LoE ⊙○○○)
173. Roelfsema F, Biermasz NR & Pereira AM. Clinical factors involved in the recurrence of pituitary adenomas after surgical remission: a structured review and meta-analysis. *Pituitary* 2012 **15** 71–83. (<https://doi.org/10.1007/s11102-011-0347-7>) (LoE ⊙○○○)
174. Bahuleyan B, Menon G, Nair S, Rao BRM, Easwer HV & Krishna K. Non-surgical management of cystic prolactinomas. *Journal of Clinical Neuroscience* 2009 **16** 1421–1424. (<https://doi.org/10.1016/j.jocn.2009.03.024>) (LoE ⊙○○○)
175. Ogiwara T, Horiuchi T, Nagm A, Goto T & Hongo K. Significance of surgical management for cystic prolactinoma. *Pituitary* 2017 **20** 225–230. (<https://doi.org/10.1007/s11102-016-0766-6>) (LoE ⊙○○○)
176. Nakhleh A, Shehadeh N, Hochberg I, Zloczower M, Zolotov S, Taher R & Daoud Naccache D. Management of cystic prolactinomas: a review. *Pituitary* 2018 **21** 425–430. (<https://doi.org/10.1007/s11102-018-0888-0>) (No LoE)
177. Landolt AM, Keller PJ, Froesch ER & Mueller J. Bromocriptine: does it jeopardise the result of later surgery for prolactinomas? *Lancet* 1982 **2** 657–658. ([https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(82\)92756-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(82)92756-8)) (No LoE)
178. Menucci M, Quiñones-Hinojosa A, Burger P & Salvatori R. Effect of dopaminergic drug treatment on surgical findings in prolactinomas. *Pituitary* 2011 **14** 68–74. (<https://doi.org/10.1007/s11102-010-0261-4>) (LoE ⊙○○○)
179. Carija R, Tudor M & Vucina D. Effect of the preoperative use of dopamine agonists in the postoperative course of prolactinomas: a systematic review. *Endocrine Practice* 2014 **20** 70–74. (<https://doi.org/10.4158/EP13165.RA>) (No LoE)
180. Jethwa PR, Patel TD, Hajart AF, Eloy JA, Couldwell WT & Liu JK. 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. (<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.10.090>) (LoE ⊙○○○)
181. Sheplán Olsen LJ, Robles Irizarry L, Chao ST, Weil RJ, Hamrahian AH, Hatipoglu B & Suh JH. Radiotherapy for prolactin-secreting pituitary tumors. *Pituitary* 2012 **15** 135–145. (<https://doi.org/10.1007/s11102-011-0348-6>) (No LoE)
182. Hung YC, Lee CC, Yang HC, Mohammed N, Kearns KN, Nabeel AM, Abdel Karim K, Emad Eldin RM, El-Shehaby AMN, Reda WA et al. The benefit and risk of stereotactic radiosurgery for prolactinomas: an international multicenter cohort study. *Journal of Neurosurgery* 2019 **133** 1–10. (<https://doi.org/10.3171/2019.4.JNS183443>) (LoE ⊙○○○)
183. Cohen-Inbar O, Xu Z, Schlesinger D, Vance ML & Sheehan JP. Gamma knife radiosurgery for medically and surgically refractory prolactinomas: long-term results. *Pituitary* 2015 **18** 820–830. (<https://doi.org/10.1007/s11102-015-0658-1>) (LoE ⊙○○○)
184. Ježková J, Hána V, Kosák M, Kršek M, Liščák R, Vymazal J, Pecen L & Marek J. Role of gamma knife radiosurgery in the treatment of prolactinomas. *Pituitary* 2019 **22** 411–421. (<https://doi.org/10.1007/s11102-019-00971-x>) (LoE ⊙○○○)
185. Tooze A & Sheehan JP. Neurocognitive changes in pituitary adenoma patients after gamma knife radiosurgery. *Journal of Neurosurgery* 2018 **129** (Supplement 1) 55–62. (<https://doi.org/10.3171/2018.7.GKS181595>) (LoE ⊙○○○)
186. Wolf A, Naylor K, Tam M, Habibi A, Novotny J, Liščák R, Martínez-Moreno N, Martínez-Alvarez R, Sisterson N, Golfinos JG et al. Risk of radiation-associated intracranial malignancy after stereotactic radiosurgery: a retrospective, multicenter, cohort study. *Lancet Oncology* 2019 **20** 159–164. ([https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30659-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30659-4)) (LoE ⊙○○○)

187. Gillam MP, Fideleff H, Boquete HR & Molitch ME. Prolactin excess: treatment and toxicity. *Pediatric Endocrinology Reviews* 2004 **2** (Supplement 1) 108–114. (No LoE)
188. Fideleff HL, Boquete HR, Sequera A, Suárez M, Sobrado P & Giaccio A. Peripubertal prolactinomas: clinical presentation and long-term outcome with different therapeutic approaches. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2000 **13** 261–267. (<https://doi.org/10.1515/jpem.2000.13.3.261>) (LoE ⊗⊗⊗)
189. Colao A, Loche S, Cappa M, Di Sarno A, Landi ML, Sarnacchiaro F, Faccioli G & Lombardi G. Prolactinomas in children and adolescents. Clinical presentation and long-term follow-up. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998 **83** 2777–2780. (<https://doi.org/10.1210/jcem.83.8.5001>) (LoE ⊗⊗⊗)
190. Steele CA, MacFarlane IA, Blair J, Cuthbertson DJ, Didi M, Mallucci C, Javadpour M & Daousi C. Pituitary adenomas in childhood, adolescence and young adulthood: presentation, management, endocrine and metabolic outcomes. *European Journal of Endocrinology* 2010 **163** 515–522. (<https://doi.org/10.1530/EJE-10-0519>) (LoE ⊗⊗⊗)
191. Yang A, Cho SY, Park H, Kim MS, Kong DS, Shin HJ & Jin DK. Clinical, hormonal, and neuroradiological characteristics and therapeutic outcomes of prolactinomas in children and adolescents at a single center. *Frontiers in Endocrinology* 2020 **11** 527. (<https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00527>) (LoE ⊗⊗⊗)
192. Jane JA Jr & Laws ER Jr. The surgical management of pituitary adenomas in a series of 3,093 patients. *Journal of the American College of Surgeons* 2001 **193** 651–659. ([https://doi.org/10.1016/s1072-7515\(01\)01101-2](https://doi.org/10.1016/s1072-7515(01)01101-2)) (No LoE)
193. Perry A, Graffeo CS, Marcellino C, Pollock BE, Wetjen NM & Meyer FB. Pediatric pituitary adenoma: case series, review of the literature, and a skull base treatment paradigm. *Journal of Neurological Surgery: Part B, Skull Base* 2018 **79** 91–114. (<https://doi.org/10.1055/s-0038-1625984>) (LoE ⊗⊗⊗)
194. Maheux R, Jenicek M, Cleroux R, Beauregard H, De Muylder X, Gratton NM & Van Campenhout J. Oral contraceptives and prolactinomas: a case-control study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1982 **143** 134–138. ([https://doi.org/10.1016/0002-9378\(82\)90641-x](https://doi.org/10.1016/0002-9378(82)90641-x)) (LoE ⊗⊗⊗)
195. Hulting A-L, Werner S & Hagenfeldt K. Oral contraceptive steroids do not promote the development or growth of prolactinomas. *Contraception* 1983 **27** 69–73. ([https://doi.org/10.1016/0010-7824\(83\)90057-4](https://doi.org/10.1016/0010-7824(83)90057-4)) (LoE ⊗⊗⊗)
196. Corenblum B & Donovan L. The safety of physiological estrogen plus progestin replacement therapy and with oral contraceptive therapy in women with pathological hyperprolactinemia. *Fertility and Sterility* 1993 **59** 671–673. ([https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)55819-1](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)55819-1)) (LoE ⊗⊗⊗)
197. Molitch ME. Endocrinology in pregnancy: management of the pregnant patient with a prolactinoma. *European Journal of Endocrinology* 2015 **172** R205–R213. (<https://doi.org/10.1530/EJE-14-0848>) (No LoE)
198. Klibanski A. Clinical practice. Prolactinomas. *New England Journal of Medicine* 2010 **362** 1219–1226. (<https://doi.org/10.1056/NEJMc0912025>) (No LoE)
199. O'Sullivan SM, Farrant MT, Ogilvie CM, Gunn AJ & Milsom SR. An observational study of pregnancy and post-partum outcomes in women with prolactinoma treated with dopamine agonists. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2020 **60** 405–411. (<https://doi.org/10.1111/ajo.13070>) (LoE ⊗⊗⊗)
200. Zheng Q, Zhou Q, Li J, Tian Y, Huang H, Yao Q, Wang J & Zhang J. Placental transfer of bromocriptine in an ex vivo human placental perfusion model. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2019 **32** 1155–1159. (<https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1402000>) (No LoE)
201. Barraud S, Guédra L, Delemer B, Raverot G, Ancelle D, Fèvre A, Jouanneau E, Litré CF, Wolak-Thierry A, Borson-Chazot F et al. Evolution of macroprolactinomas during pregnancy: a cohort study of 85 pregnancies. *Clinical Endocrinology* 2020 **92** 421–427. (<https://doi.org/10.1111/cen.14162>) (LoE ⊗⊗⊗)
202. Luger A, Broersen LHA, Biermasz NR, Biller BMK, Buchfelder M, Chanson P, Jorgensen JOL, Kelestimur F, Llahana S, Maiter D et al. ESE Clinical Practice Guideline on functioning and nonfunctioning pituitary adenomas in pregnancy. *European Journal of Endocrinology* 2021 **185** G1–G33. (<https://doi.org/10.1530/EJE-21-0462>) (No LoE)
203. Ray JG, Vermeulen MJ, Bharatha A, Montanera WJ & Park AL. Association between MRI exposure during pregnancy and fetal and childhood outcomes. *JAMA* 2016 **316** 952–961. (<https://doi.org/10.1001/jama.2016.12126>) (LoE ⊗⊗⊗)
204. Zoli M, Guaraldi F, Zoia C, La Corte E, Asioli S, Bongetta D, Rustici A & Mazzatenta D. Management of sellar and parasellar tumors becoming symptomatic during pregnancy: a practical algorithm based on multi-center experience and systematic literature review. *Pituitary* 2021 **24** 269–283. (<https://doi.org/10.1007/s11102-020-01107-2>) (LoE ⊗⊗⊗)
205. Graillon T, Cuny T, Castinetti F, Courbière B, Cousin M, Albarel F, Morange I, Bruder N, Brue T & Dufour H. Surgical indications for pituitary tumors during pregnancy: a literature review. *Pituitary* 2020 **23** 189–199. (<https://doi.org/10.1007/s11102-019-01004-3>) (No LoE)
206. Kuhn E, Weinreich AA, Biermasz NR, Jorgensen JOL & Chanson P. Apoplexy of microprolactinomas during pregnancy. Report of five cases and review of the literature. *European Journal of Endocrinology* 2021 **185** 99–108. (<https://doi.org/10.1530/EJE-21-0145>) (LoE ⊗⊗⊗)
207. Lebbe M, Hubinont C, Bernard P & Maiter D. Outcome of 100 pregnancies initiated under treatment with cabergoline in hyperprolactinaemic women. *Clinical Endocrinology* 2010 **73** 236–242. (<https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03808.x>) (LoE ⊗⊗⊗)
208. Auriemma RS, Perone Y, Di Sarno A, Grasso LF, Guerra E, Gasperi M, Pivonello R & Colao A. Results of a single-center observational 10-year survey study on recurrence of hyperprolactinemia after pregnancy and lactation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013 **98** 372–379. (<https://doi.org/10.1210/jc.2012-3039>) (LoE ⊗⊗⊗)
209. Sant'Anna BG, Musolino NRC, Gadelha MR, Marques C, Castro M, Elias PCL, Vilar L, Lyra R, Martins MRA, Quidute ARP et al. A Brazilian multicentre study evaluating pregnancies induced by cabergoline in patients harboring prolactinomas. *Pituitary* 2020 **23** 120–128. (<https://doi.org/10.1007/s11102-019-01008-z>) (LoE ⊗⊗⊗)
210. Raymond JP, Goldstein E, Konopka P, Leleu MF, Merceron RE & Loria Y. Follow-up of children born of bromocriptine treated mothers. *Hormone Research* 1985 **22** 239–246. (<https://doi.org/10.1159/000180100>) (LoE ⊗⊗⊗)
211. Glezer A & Bronstein MD. Prolactinomas, cabergoline, and pregnancy. *Endocrine* 2014 **47** 64–69. (<https://doi.org/10.1007/s12020-014-0334-7>) (No LoE)
212. Domingue ME, Devuyst F, Alexopoulou O, Corvilain B & Maiter D. Outcome of prolactinoma after pregnancy and lactation: a study on 73 patients. *Clinical Endocrinology* 2014 **80** 642–648. (<https://doi.org/10.1111/cen.12370>) (LoE ⊗⊗⊗)
213. Greenman Y. Prolactinomas and menopause: any changes in management? *Pituitary* 2020 **23** 58–64. (<https://doi.org/10.1007/s11102-019-00998-0>) (No LoE)
214. Clevenger CV, Chang WP, Ngo W, Pasha TL, Montone KT & Tomaszewski JE. Expression of prolactin and prolactin receptor in human breast carcinoma. Evidence for an autocrine/paracrine loop. *American Journal of Pathology* 1995 **146** 695–705. (No LoE)
215. Karayazi Atıcı Ö, Govindarajan N, Lopetegui-Gonzalez I & Shemanko CS. Prolactin: a hormone with diverse functions from mammary gland development to cancer metastasis. *Seminars in Cell and Developmental Biology* 2021 **114** 159–170. (<https://doi.org/10.1016/j.semedb.2020.10.005>) (No LoE)
216. Tworoger SS, Eliassen AH, Zhang X, Qian J, Sluss PM, Rosner BA & Hankinson SE. A 20-year prospective study of plasma prolactin as a risk marker of breast cancer development. *Cancer Research* 2013 **73** 4810–4819. (<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-13-0665>) (LoE ⊗⊗⊗)

217. Gabrielson M, Ubhayasekera K, Ek B, Andersson Franko M, Eriksson M, Czene K, Bergquist J & Hall P. Inclusion of plasma prolactin levels in current risk prediction models of premenopausal and postmenopausal breast cancer. *JNCI Cancer Spectrum* 2018 **2** pky055. (<https://doi.org/10.1093/jncics/pky055>) (LoE ⊗⊗⊗)
218. Dekkers OM, Ehrenstein V, Bengtson M, Farkas DK, Pereira AM, Sørensen HT & Jørgensen JO. Breast cancer risk in hyperprolactinemia: a population-based cohort study and meta-analysis of the literature. *European Journal of Endocrinology* 2015 **173** 269–273. (<https://doi.org/10.1530/EJE-15-0282>) (LoE ⊗⊗⊗)
219. Pottegard A, Lash TL, Cronin-Fenton D, Ahern TP & Damkier P. Use of antipsychotics and risk of breast cancer: a Danish nationwide case-control study. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2018 **84** 2152–2161. (<https://doi.org/10.1111/bcp.13661>) (LoE ⊗⊗⊗)
220. Chang SC, Chen CH & Lu ML. Cabergoline-induced psychotic exacerbation in schizophrenic patients. *General Hospital Psychiatry* 2008 **30** 378–380. (<https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2007.11.002>) (LoE ⊗⊗⊗)
221. Tollin SR. Use of the dopamine agonists bromocriptine and cabergoline in the management of risperidone-induced hyperprolactinemia in patients with psychotic disorders. *Journal of Endocrinological Investigation* 2000 **23** 765–770. (<https://doi.org/10.1007/BF03345068>) (LoE ⊗⊗⊗)
222. Allard L, Albarel F, Bertherat J, Caron PJ, Cortet C, Courtillot C, Delemer B, Jublanc C, Maiter D, Nunes ML *et al*. Efficacy and safety of dopamine agonists in patients treated with antipsychotic and presenting a macroprolactinoma. *European Journal of Endocrinology* 2020 **183** 221–231. (<https://doi.org/10.1530/EJE-20-0125>) (LoE ⊗⊗⊗)
223. Schlechte J, el-Khoury G, Kathol M & Walkner L. Forearm and vertebral bone mineral in treated and untreated hyperprolactinemic amenorrhea. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1987 **64** 1021–1026. (<https://doi.org/10.1210/jcem-64-5-1021>) (LoE ⊗⊗⊗)
224. Naliato EC, Farias ML, Braucks GR, Costa FS, Zylberberg D & Violante AH. Prevalence of osteopenia in men with prolactinoma. *Journal of Endocrinological Investigation* 2005 **28** 12–17. (<https://doi.org/10.1007/BF03345523>) (LoE ⊗⊗⊗)
225. D'Sylva C, Khan T, Van Uum S & Fraser LA. Osteoporotic fractures in patients with untreated hyperprolactinemia vs. those taking dopamine agonists: a systematic review and meta-analysis. *Neuro Endocrinology Letters* 2015 **36** 745–749. (LoE ⊗⊗⊗)
226. Iacovazzo D & De Marinis L. Treatment of hyperprolactinemia in post-menopausal women: pros. *Endocrine* 2015 **48** 76–78. (<https://doi.org/10.1007/s12020-014-0377-9>) (No LoE)
227. Molitch ME. Dopamine resistance of prolactinomas. *Pituitary* 2003 **6** 19–27. (<https://doi.org/10.1023/a:1026225625897>) (No LoE)
228. Maiter D. Management of dopamine agonist-resistant prolactinoma. *Neuroendocrinology* 2019 **109** 42–50. (<https://doi.org/10.1159/000495775>) (No LoE)
229. Souteiro P & Karavitaki N. Dopamine agonist resistant prolactinomas: any alternative medical treatment? *Pituitary* 2020 **23** 27–37. (<https://doi.org/10.1007/s11102-019-00987-3>) (No LoE)
230. Araujo C, Marques O, Almeida R & Santos MJ. Macroprolactinomas: longitudinal assessment of biochemical and imaging therapeutic responses. *Endocrine* 2018 **62** 470–476. (<https://doi.org/10.1007/s12020-018-1703-4>) (LoE ⊗⊗⊗)
231. Vermeulen E, D'Haens J, Stadnik T, Unuane D, Barbe K, Van Velthoven V & Gläser S. Predictors of dopamine agonist resistance in prolactinoma patients. *BMC Endocrine Disorders* 2020 **20** 68. (<https://doi.org/10.1186/s12902-020-0543-4>) (LoE ⊗⊗⊗)
232. Del Gatto V, Bima C, Chiloiro S, Giampietro A & Bianchi A. Use of ¹¹¹In-pentetreotide scintigraphy for diagnosis and management of resistant macroprolactinoma. *Endocrine* 2018 **60** 532–534. (<https://doi.org/10.1007/s12020-017-1486-z>) (LoE ⊗⊗⊗)
233. Fusco A, Lugli F, Sacco E, Tilaro L, Bianchi A, Angelini F, Tofani A, Barini A, Lauriola L, Maira G *et al*. Efficacy of the combined cabergoline and octreotide treatment in a case of a dopamine-agonist resistant macroprolactinoma. *Pituitary* 2011 **14** 351–357. (<https://doi.org/10.1007/s11102-008-0162-y>) (LoE ⊗⊗⊗)
234. Sosa-Eroza E, Espinosa E, Ramírez-Rentería C, Mendoza V, Arreola R & Mercado M. Treatment of multiresistant prolactinomas with a combination of cabergoline and octreotide LAR. *Endocrine* 2018 **61** 343–348. (<https://doi.org/10.1007/s12020-018-1638-9>) (LoE ⊗⊗⊗)
235. Trouillas J, Delgrange E, Wierinckx A, Vasiljevic A, Jouanneau E, Burman P & Raverot G. Clinical, pathological, and molecular factors of aggressiveness in lactotroph tumours. *Neuroendocrinology* 2019 **109** 70–76. (<https://doi.org/10.1159/000499382>) (No LoE)
236. McCormack A, Dekkers OM, Petersenn S, Popovic V, Trouillas J, Raverot G, Burman P & ESE Survey Collaborators. Treatment of aggressive pituitary tumours and carcinomas: results of a European Society of Endocrinology (ESE) survey 2016. *European Journal of Endocrinology* 2018 **178** 265–276. (<https://doi.org/10.1530/EJE-17-0933>) (No LoE)
237. Giuffrida G, Ferrà F, Laudicella R, Cotta OR, Messina E, Granata F, Angileri FF, Vento A, Alibrandi A, Baldari S *et al*. Peptide receptor radionuclide therapy for aggressive pituitary tumors: a monocentric experience. *Endocrine Connections* 2019 **8** 528–535. (<https://doi.org/10.1530/EC-19-0065>) (LoE ⊗⊗⊗)
238. Sinha S, Sharma BS & Mahapatra AK. Microsurgical management of prolactinomas-clinical and hormonal outcome in a series of 172 cases. *Neurology India* 2011 **59** 532–536. (<https://doi.org/10.4103/0028-3886.84332>) (LoE ⊗⊗⊗)
239. Shimon I, Sosa E, Mendoza V, Greenman Y, Tirosh A, Espinosa E, Popovic V, Glezer A, Bronstein MD & Mercado M. Giant prolactinomas larger than 60 mm in size: a cohort of massive and aggressive prolactin-secreting pituitary adenomas. *Pituitary* 2016 **19** 429–436. (<https://doi.org/10.1007/s11102-016-0723-4>) (LoE ⊗⊗⊗)
240. Qu X, Wang M, Wang G, Han T, Mou C, Han L, Jiang M, Qu Y, Zhang M, Pang Q *et al*. Surgical outcomes and prognostic factors of transsphenoidal surgery for prolactinoma in men: a single-center experience with 87 consecutive cases. *European Journal of Endocrinology* 2011 **164** 499–504. (<https://doi.org/10.1530/EJE-10-0961>) (LoE ⊗⊗⊗)
241. Amar AP, Couldwell WT, Chen JC & Weiss MH. Predictive value of serum prolactin levels measured immediately after transsphenoidal surgery. *Journal of Neurosurgery* 2002 **97** 307–314. doi:10.3171/jns.2002.97.2.0307 (LoE ⊗⊗⊗)
242. Casanueva FF, Barkan AL, Buchfelder M, Klibanski A, Laws ER, Loeffler JS, Melmed S, Mortini P, Wass J, Giustina A *et al*. Criteria for the definition of Pituitary Tumor Centers of Excellence (PTCOE): a pituitary society statement. *Pituitary* 2017 **20** 489–498. (<https://doi.org/10.1007/s11102-017-0838-2>) (No LoE)
243. Molitch ME, Findling JW & Clemmons DR. Excellence in the treatment of patients with pituitary tumors. *Pituitary* 2018 **21** 107. (<https://doi.org/10.1007/s11102-017-0848-0>) (No LoE)
244. Honegger J & Grimm F. The experience with transsphenoidal surgery and its importance to outcomes. *Pituitary* 2018 **21** 545–555. (<https://doi.org/10.1007/s11102-018-0904-4>) (No LoE)

Ricevuto 21 settembre 2021

Versione revisionata ricevuta 23 dicembre 2021

Accettato 6 gennaio 2022