

Update in Prolactinomas

Jae Won Hong, Eun Jig Lee

Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Prolactinomas are frequent causes of gonadal dysfunction and infertility. Dopamine agonists are the main treatment of prolactinoma and the excellent efficacy of the dopamine agonist is well known. Current challenges related to the treatment of prolactinomas include the relationship of long term use of cabergoline and cardiac valvulopathy, the remission after discontinuation of dopamine agonists, the management of pregnant women with prolactinoma, and the role for surgery on long-term management of prolactinoma. Herein, these current issues and questions in the management of prolactinomas, including safety of cabergoline, recurrence after discontinuance of dopamine agonist, pregnancy, and role of surgical resection are addressed.

Key Words: Prolactinoma; Dopamine Agonists; Ergolines; Heart Valve Diseases

책임저자: 이 은 직

우 120-752, 서울시 서대문구 연세로 50,
연세대학교 의과대학 세브란스병원
내분비내과

Division of Endocrinology, Department of
Internal Medicine, Yonsei Severance
Hospital, 50 Yonsei-ro, Seodaemun-gu,
Seoul 120-752, Korea
Tel: +82-2-2228-5003
Fax: +82-2-364-3636
E-mail: ejlee423@yuhs.ac

Received 8 August 2012

Revised 12 October 2012

Accepted 19 October 2012

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서 론

프로락틴 분비 선종은 기능성 뇌하수체 종양 중 가장 흔하며 영국의 경우 매년 발생률은 인구 10만 명당 30명 정도로 알려져 있다 [1]. 여성과 남성의 비율은 미세선종의 경우 20:1로 여자에서 더 흔하지만, 거대선종의 경우에는 남녀의 비율이 거의 비슷하다 [2]. 우리 나라 환자를 대상으로 프로락틴 분비 선종 발생률과 관련된 보고는 현재까지 없지만, 미국의 경우와 유사할 것으로 판단된다. 미세선종의 경우에는 도파민 작용제를 사용할 경우 종양이 소멸될 수 있지만, 대략 7-14%의 미세선종의 경우 약물 중단 후 크기가 증가한다. 프로락틴 분비 거대선종의 경우 종양의 크기가 커질 위험도가 높으며, 종양의 크기와 혈중 프로락틴 수치와는 양의 상관관계가 있다. 남성에게 발병하는 프로락틴 분비 선종의 경우 여성에서 보다 더욱 종양의 크기가 크며, 혈중 프로락틴 수치가 높은 것으

로 알려져 있다.

프로락틴 분비 선종에 의한 임상 양상은 고프로락틴혈증에 의한 증상과 선종에 의한 종괴 효과에 의해 나타난다. 고프로락틴혈증은 불규칙한 생리, 성선 기능 장애(gonadal dysfunction), 유즙 분비와 불임을 흔히 일으킬 수 있다. 프로락틴 분비 거대선종의 경우 두통 및 시야 장애와 같은 종괴 효과에 의한 장애를 유발할 수도 있다.

프로락틴 분비 선종의 치료 목적은 혈중 프로락틴 수치를 정상화하며, 종양의 크기를 줄이거나 없애는 것이다. 프로락틴 분비 선종의 주된 치료 방법은 도파민 작용제(dopamine agonist)를 투여하는 것이며, 이에 대한 치료 효과가 매우 뛰어난 것으로 알려져 있다. 도파민 작용제는 브로모크립틴(Bromocriptine)과 카베르린(Cabergoline)이 대표적이다. 특정한 경우 수술적 절제나 방사선 요법을 통해 치료 하기도 한다.

프로락틴 분비 선종 약물 치료와 관련해 최근 이슈가 되는 주제는, 카버골린이라는 새로운 도파민 작용제를 장기간 투여했을 때 발생할 수 있는 심장 판막 질환, 도파민 작용제 투여 중단 후 재발 없는 완치 가능성, 프로락틴 분비 선종 치료가 임신에 미치는 영향, 그리고 장기적 치료에 있어서 수술적 치료의 역할 등이다. 이 중설에서는 프로락틴 분비 선종 치료의 이슈가 되는 내용을 중심으로 최신 지견을 논하고자 한다.

본 론

1. 도파민 작용제의 안정성: 카버골린 투여가 심장 판막 질환의 위험성을 증가시키는가?

모든 약제는 부작용을 동반하는데, 도파민 작용제의 경우 치료 초기나 투약량을 증가할 때 주로 발생한다. 오심이나 구토와 같은 부작용을 최소화 하기 위해, 초기 치료 시 취침 전에 간식과 함께 복용하며 투약 용량을 조심스럽게 증가 시킬 것을 권고하고 있다. 도파민 작용제는 예전에 많이 사용되던 브로모크립틴과 비교적 최근에 개발되어 임상에서 사용 중인 카버골린이 대표적이다. 브로모크립틴의 가장 흔한 부작용은 오심과 구토이며, 이로 인해 전체 환자의 12%에서 치료 용량을 견딜 수 없었다는 연구 결과가 있었다[3]. 그 밖의 흔한 부작용으로 두통과 어지럼증, 기립성 저혈압 등이 있다. 드물지만, 추위에 노출되었을 때 손가락 혈관의 수축(vasospasm)이 발생하거나, 우울증, 정신증(psychosis)도 발생할 수 있다[4].

카버골린은 미세선종에서 약 95%, 거대선종에서 약 80%에서 프로락틴 수치를 정상화시키고, 저하된 뇌하수체 성선기능을 회복시키며, 종양 크기를 효과적으로 감소시키는 것으로 알려져 있다. 약에 반응하는 환자 비율이 브로모크립틴보다 카버골린을 사용한 환자에서 더 높으며 브로모크립틴에 잘 반응하지 않은 환자에게 카버골린을 투여했을 때에는 반응하는 경우도 있다. 또한 브로모크립틴은 하루에 2-3회 복용이 필요한데 반해, 카버골린은 반감기가 길기 때문에 일주일에 1-2회 투여만으로 치료 용량을 충분히 투여할 수 있다. 카버골린은 오심, 구토 등의 부작용 발생 빈도가 훨씬 적으며, 혈중 프로락틴 수치 감소나, 종양 크기 감소의 효과가 우월하여, 최근에는 브로모크립틴 보다 더 선호되고 있다.

하지만, 카버골린으로 파킨슨병을 치료받은 환자에서 심장 판막 역류증 발생의 위험이 증가한다는 연구 결과들이 나오면서, 카버골린의 장기적인 사용에 대한 안전성 여부가 새롭게 대두되고 있다[5,6]. 하지만, 매일 3 mg 정도의 투약 양이 필요한 파킨슨병 환자와 매주 1 mg가량을 투여하는 프로락틴 분비 선종 환자를 비교 대상으로 판단할 수는 없다. 카버골린은 심장 판막에 있는 5-hydroxytryptamine receptor 2B (HTR2B)에 대한 친화력이 높아, 수용체를 활성화 하여 세포분열 및 섬유아세포(fibroblast)의 증식을 일으킨

다[7]. 현재까지, 카버골린 치료와 심장 판막 역류증과의 상관관계를 연구한 8개의 관찰 연구에 따르면[8-15], 5개의 연구에서는 유의한 연관관계가 없었으나, 2개의 연구에서는 임상적으로 중요하지 않은 정도의 삼첨판 역류증이 흔하게 나타났다. 나머지 1개의 연구에서는 카버골린 투여 시 중등도의 삼첨판 역류증이 증가하였다. 이 외에, 고프로락틴혈증 때문에 카버골린으로 치료받은 393명 환자의 메타 분석 결과가 최근 발표되었는데, 경도와 중등도의 삼첨판 역류 위험이 유의하게 증가한다고 보고하였다[16]. 심장판막 질환 위험도와 관련하여 프로락틴 분비 선종 환자를 대상으로 카버골린과 브로모크립틴을 비교한 연구도 발표되었다[17]. 51명의 카버골린 사용 환자와 19명의 브로모크립틴 사용 환자를 59명의 건강한 대조군과 비교하였으며 심초음파검사를 통해 판막 역류를 확인하였다. 심장판막 질환 발생도를 대조군과 비교했을 때 카버골린을 사용한 환자군에서 경미한 승모판 역류(49% vs. 27.1%; $p=0.02$)와 경미한 삼첨판 역류(45.1% vs. 20.3%; $p=0.0003$)가 증가하는 것으로 나타났다. 브로모크립틴을 사용한 환자군은 대조군에 비해 경미한 삼첨판 역류의 경우가 73.7% vs. 20.3% ($p=0.0003$)로 유의하게 증가하는 것으로 확인되었다. 경도의 삼첨판 역류는 카버골린 군에서 7.8%로 대조군 0%와 비교하여 발병률이 높았다($p=0.0003$). 심장 초음파검사상 위에서 언급한 이상 소견 외의 뚜렷한 차이는 없었으며 임상적으로 유의한 증상이 나타난 경우는 없었다.

현재까지 진행된 연구들은 환자군 및 대조군 수가 상대적으로 적고, 장기적, 전향적인 무작위 대규모 연구가 아니기 때문에, 카버골린 투여가 심장 판막증에 미치는 영향에 대한 정확한 결론을 내기는 어려울 것으로 판단된다. 하지만, 카버골린을 고용량 또는 장기간 투여해야 하는 환자의 경우, 심장 판막 역류 위험의 증가를 염두에 두고, 심장 초음파검사 시행을 고려하는 것이 바람직할 것이다.

2. 도파민 작용제 중단, 재발 없이 완치 가능한가?

브로모크립틴을 중단할 경우 대부분의 환자에서 고프로락틴혈증이 재발한다고 보고되었고, 카버골린의 경우 중단 후 완치율은 지난 15년간 10-70%로 다양하게 보고되었다[18].

Colao 등은 종양이 없는 고프로락틴혈증($n=25$), 미세선종($n=105$), 거대선종($n=70$)을 포함한 총 200명의 환자를 대상으로 카버골린 치료(기간 36-48개월)를 중단 후 재발여부를 전향적 연구를 통해 평가하였다[19]. 투약 중단 후 평균 12-18개월 동안 추적 관찰했을 때, 고프로락틴혈증의 재발률은 종양이 없는 고프로락틴혈증 환자에서는 24%, 미세선종에서는 30%, 거대선종에서는 36%였다. 투약 중단 전 정상 프로락틴 수치를 유지하고 MRI상 종양 크기가 50% 이상 감소된다는 엄격한 조건을 적용했을 때, 재발 없이 성공적으로 도파민 작용제인 카버골린을 중단할 수 있었다. 이와 같은 엄격한 조건을 적용하여 도파민 작용제를 중단한 후 완치율을 조사한 최근 연구에서는, 약 60% 이상에서 18개월 추적 관찰 기간 동안

안 재발이 보고되었다[20]. 프로락틴 분비 선종에서 도파민 작용제 중단 후 결과에 대한 메타 분석도 최근에 발표되었는데, 총 19개 연구에서 743명의 환자가 포함되었다[21]. 이 연구에서는 도파민 작용제의 중단 후 21%에서만 프로락틴 수치가 정상으로 유지되었다. 투약 중단 전 치료 기간이 완치와 상관관계를 보였다.

투약 중단 후 첫 1-2년 동안은 재발률이 높기 때문에 프로락틴 수치와 임상 증상의 재발을 3개월 간격으로 평가해야 한다[19,22]. 일반적으로 종양이 커지기 전에 혈중 프로락틴 수치가 먼저 증가하기 때문에, 고프로락틴혈증이 재발하기 전까지는 반복적인 MRI 촬영을 할 필요는 없다.

요컨대, 도파민 작용제 중단 전 프로락틴 수치가 정상이고 MRI상 종양 크기가 50% 이상 감소했을 경우, 약물 치료 중단을 시도해 볼 수 있으며, MRI상 종양이 보이지 않을 경우, 완치를 더 기대할 수 있다. 약물 중단 후 최소 2년간은 재발 여부를 판단하기 위해 엄격한 추적 관찰이 필요하며, 특히 거대선종일 경우 고프로락틴혈증이 발생하면 도파민 작용제를 재투여해야 한다.

3. 도파민 작용제 사용: 임신과 수유에 미치는 영향

임신 시 증가하는 에스트로젠은 프로락틴 분비 세포의 증식을 유도하고, 프로락틴의 합성과 분비를 촉진시킨다. 임신기간 동안 뇌하수체 부피는 136%까지 증가한다. 하지만, 출산 후에는 뇌하수체의 크기가 빠르게 감소하여, 출산 6개월째에는 정상 크기로 돌아오게 된다.

임신과 관련된 뇌하수체 종양의 크기 증가 발생률은 약 1.4% 정도로 알려져 있다. 다른 연구에 따르면 거대선종의 경우 임신으로 인한 크기 증가의 위험도가 36%까지 증가하는 것으로 보고되었다[23]. 프로락틴 분비 선종 환자 중 미세선종이 있는 57명의 환자를 전향적으로 분석한 연구 결과에 따르면, 혈중 호르몬 검사를 통해 종양의 크기가 확인된 경우는 한 예도 없었다. 하지만, 거대선종이 있었던 8명의 환자 중 6명의 환자에서 임신 후 시야 장애가 발생하였다. 거대선종이 있는 프로락틴 분비 선종 환자의 경우 임신 전 수술을 권유 받기 때문에 이들이 임신으로 인해 뇌하수체 종양의 크기가 어느 정도 증가하는지는 명확하지 않다.

대부분의 프로락틴 분비 선종이 있는 여성들은 가임력 회복을 위해, 고프로락틴혈증 치료가 필요하다. 따라서, 도파민 작용제를 복용하던 프로락틴 분비 선종 여성 환자는 임신 첫 3-4주에 도파민 작용제의 태아 노출을 피할 수 없는데, 모든 도파민 작용제는 태반을 통과하는 것으로 알려져 있다. 임신 중 종양의 크기 성장을 억제하기 위해 도파민 작용제를 사용하기는 하지만, 가능하면 태아 노출을 최소한으로 줄이는 것을 권유하고 있다. 약제 사용을 시작한 이후 임신을 원할 경우, 3-4개월 가량 생리 주기가 진행되는 것을 확인하여 임신 시기를 정확히 확인할 수 있도록 하며 임신 검사상 양성인 경우 임신 1주일 이내에 약제 사용을 중단해야 한다.

다. 대규모 연구에서, 태아가 임신 초반 몇 주간 브로모크립틴에 노출되더라도, 유산, 조기출산, 기형 등의 위험성을 증가시키지 않았으며, 출생 후 아기의 성장 발달에 악영향을 끼치지 않았다[3]. 6,239명의 임신부를 대상으로 한 연구에서 브로모크립틴 치료가 유산이나 조기출산, 다태아, 태아이상과 관련이 없다는 결과가 있었다. 하지만, 다른 도파민 작용제들도 같은 결과를 갖는지에 대해서는 아직 정립되지 않았다[3].

카버골린과 관련된 데이터는 현재까지 축적 중으로, 350명의 환자에서 임신 초반 몇 주간 카버골린을 복용했더라도 유산이나 조기출산, 기형 등의 위험은 증가하지 않았다[3]. 최근 Colao 등의 보고에 따르면 329명의 프로락틴 분비 선종 환자 중 임신 초기 카버골린을 복용한 여성에서, 유산 9%, 사산 3%, 태아 이상 7%가 보고되었으나, 일반 유럽 여성 임신부에서 유산 약 11%, 전세계적으로 태아 이상 6%인 점을 고려하면 임신부에 대한 위험성이 증가되지 않는 것으로 판단된다[24].

프로락틴 분비 종양이 있는 여성 환자가 임신을 원할 경우, 치료법은 종양의 크기와 성격에 따라 달라진다. 미세선종이나 크기가 크지 않은 거대선종일 경우, 임신 초기에 투약을 중단하면, 태아에게 안전하고 임신 중 종양이 커질 확률은 매우 낮기 때문에, 브로모크립틴이나 카버골린과 같은 약물 치료가 수술 보다 선호되며, 임신이 확인되면 투약을 중단한다. 임신 중 주기적인 프로락틴 수치 검사는 필요하지 않으며, 시야 장애나 두통 등의 증상이 생겼을 경우에만 MRI 촬영을 시행한다. 이 경우, 도파민 작용제를 다시 투여하면 성공적으로 종양의 크기를 줄일 수 있다. 크기가 큰 거대선종은 임신 중 치료하지 않을 경우 15-35% 정도에서 임상적으로 심각한 종양 크기 증가를 보일 수 있다. 이럴 경우, 환자 개개인에 따른 치료 방법 결정이 중요하며, 수술적으로 종양 크기를 줄이는 방법을 고려할 수 있다. 임신 중 심각하게 종양 크기가 증가하는 위험을 줄일 수 있기 때문이다. 비록 아직 안정성이 확립되지 않았지만 임신 기간 동안 도파민 작용제를 유지하는 치료 방법도 고려할 수 있다[25]. 도파민 작용제를 유지할지 또는 중단할지 여부는 시신경까지의 거대선종 확대 범위 정도를 고려해서 결정하여야 한다.

임신 도중에도 브로모크립틴 사용을 유지한 53명의 임신부를 대상으로 한 연구에서 신생아의 출생 몸무게는 정상이었으며 이 중 4명의 신생아에서 선천성 이상이 발견되었지만 브로모크립틴 사용과의 연관성은 확인되지 않았으며 동반된 기저 질환에 의한 영향일 가능성이 높았다[23]. 이후 9년간의 추적 관찰에서도 지능이상이나 신체이상은 발견되지 않았다. 380명의 임신부들에게 카버골린 사용을 지속한 관찰연구에서도 조기 태아 노출이 유산이나 기형을 유발하지 않았다[24].

결론적으로, 카버골린이나 브로모크립틴 투여 모두 임신과 관계된 어떠한 악영향도 보고되지 않았지만, 현재까지 브로모크립틴에 대한 데이터가 더 축적되어 있으므로 임신을 원하는 여성에서 선

호되는 경향이 있다. 하지만, 크기가 아주 큰 거대선종이 아닌 경우 임신이 확인되면 두 약제 모두 중단하는 것이 원칙이다.

프로락틴 분비 미세선종 치료 도중 임신으로 도파민 작용제를 중단한 환자는 출산 후 수유를 할 수 있으며, 영국이나 미국에서도 이를 권고하고 있다. 출산 후 또는 수유를 마친 후 2개월 뒤에는 MRI를 시행하여 종양 상태를 확인해야 한다.

크기가 크지 않은 거대선종일 경우에도 임신 중 도파민 작용제를 중단하고, 출산 후에는 수유 여부를 고려할 수 있다. 하지만 크기가 큰 거대선종일 경우 대부분 출산 후 도파민 작용제의 재투여가 필요하므로 수유가 불가능하다[26].

4. 프로락틴 분비 선종의 완치 및 장기적 치료에 있어서 수술적 치료의 역할

수술적 절제술은 도파민 작용제 치료가 혈중 프로락틴 수치를 낮추거나 종양의 크기를 줄이고 증상을 완화시킬 수 없을 때, 3 cm 이상의 뇌하수체 종양이 있으며 임신을 원할 경우 시도할 수 있다. 수술적 절제술은 일반적으로 혈중 프로락틴 수치를 낮추는데 성공적이며 정상 수치로 낮추기도 한다. 특히 뇌하수체 종양 치료를 위한 수술적 절제술은 수술을 시행한 신경외과 의사의 기술이 중요한 역할을 한다. 하지만 수술적 절제술이 갖는 한계도 있는데, 모든 종양 조직이 완전 절제 되지는 않는다는 점이며, 특히 거대선종의 경우에 완전 절제에 실패하는 경우가 흔히 발생한다. 100명의 환자를 대상으로 한 연구에 따르면 수술 전 혈중 프로락틴 수치가 100 ng/mL 이하였던 환자의 88%는 수술 후 혈중 프로락틴 수치가 정상으로 돌아왔지만, 수술 전 수치가 100 ng/mL를 초과하였던 환자에서는 50%만 수술 후 혈중 프로락틴 수치가 정상화 되었다[27]. 침습적 거대선종의 경우에는 9명 중 2명에서만 수술 후 프로락틴 수치가 정상화 되었다[27]. 수술적 절제술이 갖는 또 다른 한계점은 수술 후 수년 내에 재발할 수 있다는 점이다. 55명의 환자를 대상으로 한 연구에 따르면 39-50%의 환자에서 수술 후 4-5년 내에 재발 되었다[28,29]. 409명을 대상으로 한 연구에 따르면, 수술 후 혈중 프로락틴 수치가 5 ng/mL 이하일 경우 지속적인 관해를 유지할 수 있다는 보고도 있었다[4].

수술 전 도파민 작용제 투여가 수술적 치료 결과에 부정적인 영향을 미치는가에 대해서는 논란의 여지가 있다. 수술 전에 브로모크립틴을 투여할 경우, 혈관 주위 및 종양의 섬유화를 일으켜 수술적 치료 성적이 좋지 않으며, 수술 후 프로락틴 수치가 정상으로 떨어질 가능성이 낮다는 보고가 있다[30]. 하지만 다른 연구에서는 수술 전 브로모크립틴을 투여받은 환자에서 수술 성적이 더 향상되었다는 보고도 있다[31].

일반적으로 프로락틴 분비 선종의 치료는 약물 치료가 원칙이지만, 부작용으로 환자가 약물 치료를 견디지 못하거나, 약물 치료 효과가 없는 환자에서 수술적 치료를 시행할 수 있다. 경험이 많은 신

경외과 의사가 수술 하는 경우, 그리고 크기가 작고 프로락틴 수치가 높지 않은 젊은 환자의 경우 수술적 완치 성공률이 90% 이상으로 보고되었다[30]. 경제적인 측면을 고려했을 때, 젊은 환자에서 도파민 작용제를 오랫동안 투약하는 것보다 수술을 하는 것이 더 나은 선택일 수도 있다는 연구들도 있다[32,33]. 현재까지는 나이가 젊고 크기가 작은 프로락틴 분비 선종 환자의 일차 치료로 수술을 권유하기에는 무리가 있지만, 실력이 우수한 신경외과 의사가 있는 의료 기관에서 선택된 환자에 한해 일차적으로 수술적 치료를 하는 것은 추후 논의해 볼 수 있겠다.

결 론

성선 기능 장애 및 불임을 유발하는 프로락틴 분비 선종은 도파민 작용제에 치료 반응이 좋은 것으로 알려져 있다. 투약 시 부작용 및 치료 효능을 고려해 카베르골린이라는 약제가 주로 사용된다. 임신과 관련된 경우, 브로모크립틴 사용을 추천하나 카베르골린 투여가 사용 금기는 아니다. 그런데 카베르골린을 고용량/장기간 투여할 경우 심장 판막증에 미칠 수 있는 영향을 고려하여 심장 초음파검사 시행을 고려해야 한다. 약물 치료 중 혈중 프로락틴 수치가 정상이고 MRI상 종양의 크기가 50% 이상 감소할 경우 치료 중단을 고려할 수 있으나, 재발의 가능성을 반드시 염두에 두어야 한다. 한편, 일차적 치료로써 선택적 환자에게 수술적 절제술을 시행하는 것은 아직 자료가 부족한 상황이다.

REFERENCES

1. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72:377-82.
2. Delgrange E, Trouillas J, Maiter D, Donckier J, Tourniaire J. Sex-related difference in the growth of prolactinomas: a clinical and proliferation marker study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2102-7.
3. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* 2006;27:485-534.
4. Klibanski A. Clinical practice. Prolactinomas. *N Engl J Med* 2010;362:1219-26.
5. Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 2007;356:29-38.
6. Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesi S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2007;356:39-46.
7. Colao A. Pituitary tumours: the prolactinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:575-96.
8. Bogazzi F, Buralli S, Manetti L, Raffaelli V, Cigni T, Lombardi M, et al. Treatment with low doses of cabergoline is not associated with increased prevalence of cardiac valve regurgitation in patients with hyperprolactinaemia. *Int J Clin Pract* 2008;62:1864-9.
9. Colao A, Galderisi M, Di Sarno A, Pardo M, Gaccione M, D'Andrea M,

- et al. Increased prevalence of tricuspid regurgitation in patients with prolactinomas chronically treated with cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3777-84.
10. Herring N, Szmigielski C, Becher H, Karavitaki N, Wass JA. Valvular heart disease and the use of cabergoline for the treatment of prolactinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;70:104-8.
 11. Kars M, Delgado V, Holman ER, Feelders RA, Smit JW, Romijn JA, et al. Aortic valve calcification and mild tricuspid regurgitation but no clinical heart disease after 8 years of dopamine agonist therapy for prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3348-56.
 12. Lancellotti P, Livadariu E, Markov M, Daly AF, Burlacu MC, Betea D, et al. Cabergoline and the risk of valvular lesions in endocrine disease. *Eur J Endocrinol* 2008;159:1-5.
 13. Nachtigall LB, Valassi E, Lo J, McCarty D, Passeri J, Biller BM, et al. Gender effects on cardiac valvular function in hyperprolactinaemic patients receiving cabergoline: a retrospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72:53-8.
 14. Vallette S, Serri K, Rivera J, Santagata P, Delorme S, Garfield N, et al. Long-term cabergoline therapy is not associated with valvular heart disease in patients with prolactinomas. *Pituitary* 2009;12:153-7.
 15. Wakil A, Rigby AS, Clark AL, Kallvikbacka-Bennett A, Atkin SL. Low dose cabergoline for hyperprolactinaemia is not associated with clinically significant valvular heart disease. *Eur J Endocrinol* 2008;159:R11-4.
 16. Bogazzi F, Manetti L, Raffaelli V, Lombardi M, Rossi G, Martino E. Cabergoline therapy and the risk of cardiac valve regurgitation in patients with hyperprolactinemia: a meta-analysis from clinical studies. *J Endocrinol Invest* 2008;31:1119-23.
 17. Boguszewski CL, dos Santos CM, Sakamoto KS, Marini LC, de Souza AM, Azevedo M. A comparison of cabergoline and bromocriptine on the risk of valvular heart disease in patients with prolactinomas. *Pituitary* 2012;15:44-9.
 18. Kars M, Dekkers OM, Pereira AM, Romijn JA. Update in prolactinomas. *Neth J Med* 2010;68:104-12.
 19. Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, Di Somma C, Pivonello R, Lombardi G. Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *N Engl J Med* 2003;349:2023-33.
 20. Kharlip J, Salvatori R, Yenokyan G, Wand GS. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of long-term cabergoline therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2428-36.
 21. Dekkers OM, Lagro J, Burman P, Jorgensen JO, Romijn JA, Pereira AM. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of dopamine agonists: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:43-51.
 22. Biswas M, Smith J, Jadon D, McEwan P, Rees DA, Evans LM, et al. Long-term remission following withdrawal of dopamine agonist therapy in subjects with microprolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:26-31.
 23. Molitch ME. Pregnancy and the hyperprolactinemic woman. *N Engl J Med* 1985;312:1364-70.
 24. Colao A, Abs R, Barcena DG, Chanson P, Paulus W, Kleinberg DL. Pregnancy outcomes following cabergoline treatment: extended results from a 12-year observational study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;68:66-71.
 25. Motivala S, Gologorsky Y, Kostandinov J, Post KD. Pituitary disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011;40:827-36.
 26. Christin-Maitre S, Delemer B, Touraine P, Young J. Prolactinoma and estrogens: pregnancy, contraception and hormonal replacement therapy. *Ann Endocrinol (Paris)* 2007;68:106-12.
 27. Randall RV, Laws ER Jr, Abboud CF, Ebersold MJ, Kao PC, Scheithauer BW. Transsphenoidal microsurgical treatment of prolactin-producing pituitary adenomas. Results in 100 patients. *Mayo Clin Proc* 1983;58:108-21.
 28. Serri O, Rasio E, Beauregard H, Hardy J, Somma M. Recurrence of hyperprolactinemia after selective transsphenoidal adenomectomy in women with prolactinoma. *N Engl J Med* 1983;309:280-3.
 29. Schlechte JA, Sherman BM, Chapler FK, VanGilder J. Long term follow-up of women with surgically treated prolactin-secreting pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:1296-301.
 30. Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. Current management of prolactinomas. *J Neurooncol* 2001;54:139-50.
 31. Fahlbusch R, Buchfelder M, Schrell U. Short-term preoperative treatment of macroprolactinomas by dopamine agonists. *J Neurosurg* 1987;67:807-15.
 32. Couldwell WT, Weiss MH. Medical and surgical management of microprolactinoma. *Pituitary* 2004;7:31-2.
 33. Kreutzer J, Buslei R, Wallaschofski H, Hofmann B, Nimsky C, Fahlbusch R, et al. Operative treatment of prolactinomas: indications and results in a current consecutive series of 212 patients. *Eur J Endocrinol* 2008;158:11-8.