



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON PROLACTINOMA GIGANTE Y MACROPROLACTINOMA EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

TESIS DE POSGRADO

Que para obtener el título de:

ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA

Presenta:

Dr. Josué David Pagoada Torres

Director de tesis

Dra. Adriana Balderrama Soto

Ciudad de México, octubre de 2021





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Universidad Nacional
Autónoma de México



**UNAM – Dirección
General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN
PACIENTES CON PROLACTINOMA GIGANTE Y MACROPROLACTINOMA EN
EL CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE**

Folio: 165.2021

AUTORIZACIONES

DR. MAURICIO DISILVIO LOPEZ

**Subdirector de enseñanza e investigación Centro Médico Nacional “20
de Noviembre” ISSSTE**

DR. PAUL MONDRAGON TERAN

**Coordinador de investigación
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE**

DRA. ALMA VERGARA LÓPEZ

**Profesora titular del curso de Endocrinología Centro Médico Nacional “20 de
Noviembre” ISSSTE**

DRA. ADRIANA BALDERRAMA SOTO

**Asesor de tesis del curso de Endocrinología Centro Médico Nacional “20 de
Noviembre” ISSSTE**

DR. JOSUÉ DAVID PAGOADA TORRES

**Médico residente del curso de Endocrinología Centro Médico Nacional “20
de Noviembre” ISSSTE**

AGRADECIMIENTOS

A Dios, porque todo lo que soy se lo debo a EL.

A mis padres y hermanos por su apoyo incondicional.

A la Dra. Alma Vergara López y la Dra. Adriana Balderrama Soto por su compartir sus conocimientos durante esta etapa de formación en Endocrinología.

Índice

Glosario.....	6
Introducción.....	7
Antecedentes.....	8
Planteamiento del problema.....	13
Justificación.....	14
Objetivos.....	15
Metodología de la investigación.....	16
Resultados.....	19
Discusión.....	26
Conclusiones.....	30
Bibliografía.....	31

Glosario

AD: Agonista dopaminérgico

CMN: Centro Médico Nacional

IGF-1: Factor de crecimiento similar a insulina tipo 1

H:M: Hombre: Mujer

ACTH: Hormona adrenocorticotropa

HC: Hormona del crecimiento

TSH: Hormona estimulante de la tiroides

FSH: Hormona foliculoestimulante

LH: Hormona luteinizante

macro PRL: Macroprolactinoma

microPRL: Microrolactinoma

mm: Milímetros

PRL: Prolactina

RM: Resonancia magnética

Introducción

Los adenomas hipofisarios representan aproximadamente 15% de todos los tumores intracraneales, son los tumores más frecuentes de la región selar (85%), seguidos de craneofaringeomas (3%), quistes de la bolsa de Rathke (2%), meningiomas (1%) y metástasis (0.5%), la prevalencia de los adenomas hipofisarios ha aumentado a 115 casos por cada 100,000 pacientes, probablemente como resultado del avance en pruebas diagnósticas de imagen y hormonales ^{1,2}.

Los adenomas hipofisarios pueden clasificarse según su tamaño, de acuerdo a su diámetro mayor en milímetros (mm), microadenomas, (< 10 mm), madroadenomas (> 10 mm) o adenomas gigantes (\geq 40 mm). De acuerdo a la célula de origen pueden producir hormonas o carecer de actividad funcional, los diferentes síndromes de hipersecreción hormonal dependen de la célula de origen afectada³.

Los prolactinomas son adenomas productores de prolactina (PRL), derivan de las células lactotropas del lóbulo anterior de la hipófisis, las cuales producen PRL. La secreción de PRL es estimulada por estrógenos, hormona liberadora de tirotropina, péptido intestinal vasoactivo y estimulación de los pezones; es inhibida por el neurotransmisor dopamina que es secretado por el hipotálamo.

La forma de presentación más frecuente de los prolactinomas son los microPRL, son más frecuentes en mujeres y los síntomas de presentación derivan de la hiperprolactinemia, los macroPRL y gPRL son más frecuentes en hombres. A pesar de la baja frecuencia de los gPRL, son una forma de presentación importante, ya que al igual que los macroPRL producen síntomas por efecto de masa, deficiencias hormonales y debido a su tamaño presentan menor respuesta a tratamiento farmacológico.

El tratamiento de primera línea en gPRL, al igual que en microPRL y macroPRL, es el tratamiento farmacológico⁴; el tratamiento quirúrgico debe considerarse según los síntomas de efecto de masa, tamaño del adenoma e invasión de estructuras adyacentes para disminuir el tamaño tumoral, mejorar la respuesta a tratamiento farmacológico y disminuir los síntomas por compresión.

Varios estudios a nivel internacional han reportado las características de presentación de gPRL, su evolución y respuesta a tratamiento, dentro ellos se encuentran estudios en población Mexicana realizados en el Instituto Mexicano del seguridad social y la secretaria de salud; el presente estudios tiene como objetivo describir las características clínicas y respuesta al tratamiento en pacientes con gPRL utilizando datos retrospectivos de un centro de nivel del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.

Antecedentes

Los prolactinomas representan el 40-66% de todos los adenomas hipofisarios^{5,6} y 50-60% de todos los adenomas hipofisarios funcionales⁷. La prevalencia estimada varía de 25 /100.000 a 63 /100.000⁸, se clasifican según su diámetro como microPRLs (< 10 mm), macroPRL (\geq 10 mm), gPRL (\geq 40 mm). Los microPRL son más frecuentes en mujeres y los macroPRL son más frecuentes en hombres. Los gPRL representan 1-5% de todos los prolactinomas^{4,9,10}, en centro de tercer nivel de México se ha reportado el 3.4-16 % de todas los prolactinomas^{11,12}.

Los microPRL son más frecuentes en mujeres, con edad al diagnóstico entre 20-50 años y relación hombre: mujer (H:M) 1:20, a diferencia de los gPRL que son más frecuentes en hombres, con edad media al diagnóstico de 40 años y relación H:M 9 a 1^{8,9}. Los síntomas más frecuentes de hiperprolactinemia en mujeres son galactorrea, amenorrea e infertilidad; aproximadamente 90% de las mujeres premenopáusicas presentan oligomenorrea o amenorrea y 80% galactorrea. Debido a que estos síntomas son detectados fácilmente, al momento del diagnóstico las mujeres presentan etapas más tempranas de la enfermedad comparadas con los hombres; las mujeres en postmenopausia no manifiestan alteraciones menstruales y la galactorrea se presenta con poca frecuencia por lo que el diagnóstico puede retrasarse, esto se traduce en adenomas de mayor tamaño y síntomas por efecto de masa al momento del diagnóstico^{1,14}.

En hombres, al momento del diagnóstico el 80% presentan macroPRL con manifestaciones clínicas neurológicas secundarias a efecto de masa, el mayor tamaño al momento del diagnóstico puede deberse a síntomas sutiles en etapas tempranas de la enfermedad, como disfunción eréctil y disminución de libido lo cual llevaría a retraso del diagnóstico; también se han planteado diferencias biológicas en el crecimiento tumoral y actividad mitótica^{15,16}. Tanto en hombres como en mujeres la hiperprolactinemia produce hipogonadismo secundario a inhibición en la producción de esteroides sexuales, lo cual puede producir disminución de densidad mineral ósea^{14,15}.

Las manifestaciones clínicas de los gPRL derivan principalmente del efecto de masa, el espectro varía dependiendo del grado de compresión o invasión de estructuras adyacentes como nervios craneales, quiasma óptico y déficit hormonales por efecto de compresión. Se han reportado alteración de los campos visuales 65.6-78%, afectación de senos cavernosos 72-90%, parálisis de nervios craneales 9%, hipogonadismo 30-71%, insuficiencia suprarrenal secundaria 25-26.7%, hipotiroidismo secundario 25-23%, deficiencia de hormona del crecimiento (HC) 13.6-25% y diabetes insípida (DI) 3%¹⁷⁻²⁰.

En población mexicana, datos recientes reportados por Torres et al¹¹ (n=11) y Espinosa et al¹² (n=47), señalan que los gPRL representan 3.1% de todos los adenomas hipofisarios y 3.4-16 % de todos los prolactinomas, la edad media al diagnóstico fue de 33-44 años, relación H:M de 8:1-9:2, tiempo del inicio de síntomas al diagnóstico de 5-6 meses. Los síntomas más frecuentes fueron: alteraciones de campos visuales (51%), cefalea (74.5-100%), disminución de libido (44-50%), disfunción eréctil en 50-55% de los hombres, galactorrea 18% (solo en mujeres), amenorrea en todas las mujeres premenopáusicas, infertilidad 9%; las alteraciones hormonales reportadas fueron: hipogonadismo hipogonadotrópico (50-87%), hipotiroidismo secundario (55-63%), deficiencia de HC (28-36%), insuficiencia suprarrenal secundaria (17-54%); la mediana de PRL sérica fue de 2,000-6,667 ng/ml.

El enfoque diagnóstico de gPRL no difiere del diagnóstico de resto de prolactinomas, se deben descartar otras causas de hiperprolactinemia o masa de región selar o paraselar; el valor normal de PRL para mujeres es < 25 ng/ml y en hombres < 20 ng/ml, los pacientes con microPRL generalmente tiene valores entre 100-250 ng/ml; mientras que los valores > 250 ng/ml indican macroPRL, valores > 1000 ng/ml son típicos de gPRL ²¹⁻²³.

Los niveles séricos de PRL son predictivos del tamaño tumoral, pero se debe tener en consideración que los macroPRL y gPRL pueden producir niveles falsamente bajos debido a efecto de gancho. Este efecto se debe a que los anticuerpos del

ensayo contra PRL son saturados por las grandes cantidades de esta, previniendo la formación del sándwich con los anticuerpos anti PRL, la pérdida de anticuerpo marcado en el ensayo da como resultado PRL falsamente baja. En estos casos se debe realizar dilución de la muestra para corregir las concentraciones de PRL. El efecto de gancho debe considerarse en todos los pacientes con macroPRL con concentraciones de PRL < 200 ng/ml^{24,25}.

Para completar el abordaje hormonal se debe valorar función hipofisaria con cortisol matutino, hormona adrenocorticotropa (ACTH), hormona luteinizante (LH), hormona foliculoestimulante (FSH), hormona estimulante de la tiroides (TSH), hormonas tiroideas, HC, factor de crecimiento similar a insulina (IGF-1)²⁶. Si hay suficiente evidencia clínica y bioquímica que soporte el diagnóstico de prolactinoma, será necesario realizar resonancia magnética (RM) contrastada con gadolinio para confirmar la presencia de adenoma hipofisario, existen múltiples clasificaciones para predecir la resecabilidad del adenoma, las más conocidas son la clasificación de Knosp²⁷ y la clasificación de Hardy²⁸, ver anexo #1. los estudios sobre gPRL en población mexicana reportan mediana de diámetro máximo de 47-48 mm (42-55 mm)^{11,12}.

A diferencia del resto de adenomas hipofisarios, la mayoría de prolactinomas responde de forma excelente al tratamiento médico, los objetivos principales del tratamiento son normalizar los niveles séricos de PRL, restaurar función gonadal y sexual, preservar la función hipofisaria y prevenir recurrencia o progresión. Los agonistas dopaminérgicos (AD) son el tratamiento de primera línea, han demostrado normalizar los niveles séricos de PRL en 80% de los pacientes y reducción del tamaño tumoral en el 60%.

Los AD, carbergolina y bromocriptina están autorizados para el tratamiento de prolactinomas. Bromocriptina es agonista D2 selectivo y D1 antagonista, su vida media es corta por lo que debe administrarse 2-3 veces al día, la dosis inicial es de 0.62-1.25 mg/día con dosis máxima de 30 mg/día, su uso ha disminuido debido a

sus efectos adversos (nauseas, vomito, constipación, reflujo, dispepsia, cefalea, mareo, discinesia, hipotensión postural, síncope) y la mejor tolerancia a cabergolina. Cabergolina es agonista D2 de larga duración lo que permite se administre 1-2 veces por semana, la dosis inicial varia de 0.25-0.5 mg/semana, actualmente es el tratamiento farmacológico de primera elección, incluso para macroPRL agresivos^{29,30}.

La suspensión de los AD puede valorarse en pacientes con PRL sérica normal durante al menos 2 años, sin evidencia de tumor en RM o reducción de por lo menos 50% del tamaño y sin invasión a estructuras críticas. Un porcentaje razonable de pacientes no responde a tratamiento médico, la resistencia a los AD usualmente se define como falla en reducción del tamaño del adenoma en por lo menos 50%, después de 3 meses de tratamiento con dosis de cabergolina de 2 mg/semana y bromocriptina de 15 mg/día. En pacientes con macroPRL la resistencia se presentan en 20% para cabergolina y 30% para bromocriptina²⁹. En gPRL la resistencia al tratamiento varia de 24-45%⁴⁻¹², en población mexicana se reporta respuesta a tratamiento en 55% de los pacientes¹².

El tratamiento quirúrgico se reserva para pacientes con intolerancia o resistencia a los AD y que tiene persistencia de hipreprolactinemia o crecimiento tumoral. El tratamiento quirúrgico también está indicado en pacientes con tumores que causan efecto de masa (parálisis de nervios craneales, alteraciones visuales) que no mejoran con tratamiento médico, pacientes con apoplejía hipofisaria que requieren cirugía de descompresión de quiasma óptico, reducción del tamaño tumoral para mejorar la sensibilidad al tratamiento farmacológico ³⁰.

La resección quirúrgica no es tan exitosa en macroPRLs, curación en el 50% de los casos, el objetivo del tratamiento quirúrgico en macropolactinomas no es curación si no la reducción del tamaño tumoral y mejoría de síntomas debidos a efectos de masa. En gPRL la radioterapia puede valorarse en pacientes que no logran control con tratamiento convencional y que no son candidatos a tratamiento quirúrgico o como tratamiento adyuvante a la cirugía o AD⁵.

Planteamiento del problema

Los macrPRL y gPRL son una forma poco frecuente de presentación de prolactinoma, debido a su tamaño los síntomas secundarios a efectos de masa son más frecuentes y la respuesta al tratamiento farmacológico es buena, aunque menor comparada con los microPRL, por lo que el tratamiento quirúrgico y radioterapia es más frecuente en estos casos.

La mayoría de los macroPRL y gPRL son benignos, pero pueden ser agresivos o invadir estructuras adyacentes lo cual conlleva mayor morbilidad como alteraciones visuales, parálisis de nervios craneales y deficiencias hormonales. Estas alteraciones pueden persistir a pesar de la buena respuesta a tratamiento lo cual altera de forma considerable la calidad de vida de los pacientes; desde el punto de vista endocrinológico las deficiencias hormonales en caso de persistir representan la necesidad de tratamiento de forma permanente.

Las series de casos de casos reportadas en la literatura internacional, aun en grandes centros, debido a la baja frecuencia de esta entidad reportan su experiencia con gPRL con periodos de tiempo de mayores a 10 años. En población mexicana hay pocos estudios que describen las características clínicas, bioquímicas, de imagen y respuesta a tratamiento de pacientes con gPRL.

Pregunta de investigación:

¿Cuáles son las características clínicas y respuesta al tratamiento de los pacientes gPRL y macroPRL atendidos en el CMN 20 de noviembre?

Justificación

Los prolactinomas son los tumores más frecuentes de la región selar, a diferencia del resto de adenomas funcionales de la hipófisis, en los cuales el tratamiento quirúrgico es de primera elección, el tratamiento farmacológico con AD es el tratamiento de primera elección.

Los macroPRL y gPRL representan una forma poco frecuente de presentación de prolactinomas, a pesar de su tamaño el tratamiento farmacológico sigue siendo de primera línea en estos pacientes sin embargo en estos pacientes el tratamiento quirúrgico y la radioterapia se utiliza con mayor frecuencia para lograr el control bioquímico y síntomas asociados a efecto de masa.

Hasta el momento se desconoce las características clínicas, bioquímicas, de imagen y la respuesta al tratamiento de los pacientes con macroPRL y gPRL en la población estudiada en el CMN20 de noviembre, estos datos contribuirán a la mejor comprensión de esta entidad clínica en población mexicana.

Objetivos

Objetivos generales

- Determinar las características clínicas y la respuesta al tratamiento de gPRL y macroPRL en el CMN 20 de noviembre

Objetivos específicos

- Describir los signos y síntomas al momento del diagnóstico y en la última valoración en macroPRL y gPRL.
- Describir otras alteraciones hormonales hipofisarias secundarias a efecto de masa en macroPRL y gPRL.
- Describir las características en resonancia magnética de los macroPRL y gPRL.
- Identificar la dosis inicial y dosis máxima de agonista dopaminérgico durante el tratamiento en macroPRL y gPRL.
- Describir el nivel sérico de prolactina y tamaño del adenoma previo al inicio de tratamiento y en la última valoración en macroPRL y gPRL.
- Clasificar a los pacientes de acuerdo a si lograron respuesta adecuada al tratamiento y los que no.
- Comparar la respuesta al tratamiento entre macroPRL y gPRL

Metodología de la investigación

Diseño y tipo de estudio

Diseño: observacional, longitudinal, retrolectivo, descriptivo.

Población de estudio

Pacientes con diagnóstico de macro PRL y gPRL atendidos en el servicio de endocrinología del CMN 20 de noviembre.

Universo de trabajo

Pacientes del servicio de endocrinología en el CMN 20 de noviembre.

Tiempo de ejecución

Del 01 de marzo al 01 de septiembre 2021.

Criterios de inclusión.

- Pacientes con gPRL (diámetro máximo del prolactinoma ≥ 40 mm medido en RM de hipófisis) y macro PRL (diámetro máximo del prolactinoma ≥ 10 mm y < 40 mm medido en RM de hipófisis)
- Mayores de 18 años al momento de diagnóstico.
- Contar con determinación de PRL antes y después del tratamiento.
- Contar con estudios de imagen con medición del tamaño del adenoma antes y después del tratamiento.
- Al menos 12 meses de seguimiento, en el servicio de endocrinología del CMN 20 de noviembre, después del inicio de tratamiento.

Criterios de exclusión.

- Pacientes con tratamiento iniciado en otro centro hospitalario.
- Adenomas con producción concomitante de otras hormonas.

Criterios de eliminación.

- Expediente clínico incompleto para el análisis.

Tipo de muestreo.

Muestreo no probabilístico, por conveniencia, de acuerdo a los criterios de selección.

Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra.

En CMN 20 de noviembre se desconocía la prevalencia de gPRL, para el cálculo de se tomó en consideración datos reportados en literatura internacional, gPRL representan 1-5% de todos los prolactinomas. El tamaño de la muestra se calculó usando la fórmula para determinar el tamaño de muestra de una proporción. Los pacientes con gPRL se compararon con los macroPRL atendidos en el mismo periodo.

$$n = \frac{Z_{\alpha} \times p_0 \times q_0}{d^2}$$

Donde:

$Z_{\alpha}=1-\alpha$

$\alpha= 0.05$

p_0 =proporción esperada (1%)

$q_0= 1-p_0$

d^2 = precisión (0.05)

$$N= \frac{3.8416 \times 0.01 \times 0.99}{0.0025} = 15$$

$$0.0025$$

Procesamiento y análisis estadístico.

Los pacientes se dividieron en dos grupos según el tamaño del adenoma: grupo 1 (gPRL) y grupo 2 (macroPRL). Las variables cualitativas se reportan en porcentajes, para las variables cuantitativas se determinó su distribución mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov o Shapiro Wilk, según la distribución se calcularon medidas de tendencia central (media, mediana), medidas de dispersión (desviación estándar o medianas junto con rango intercuartílico).

Las diferencias para PRL, tamaño y volumen del adenoma antes y después de tratamiento, se calcularon con la prueba T de Student para muestras relacionadas o Wilcoxon, según la distribución. Para comparar la persistencia o no de otras alteraciones hormonales, signos y síntomas antes y después de tratamiento se utilizó la prueba de MC Nemar.

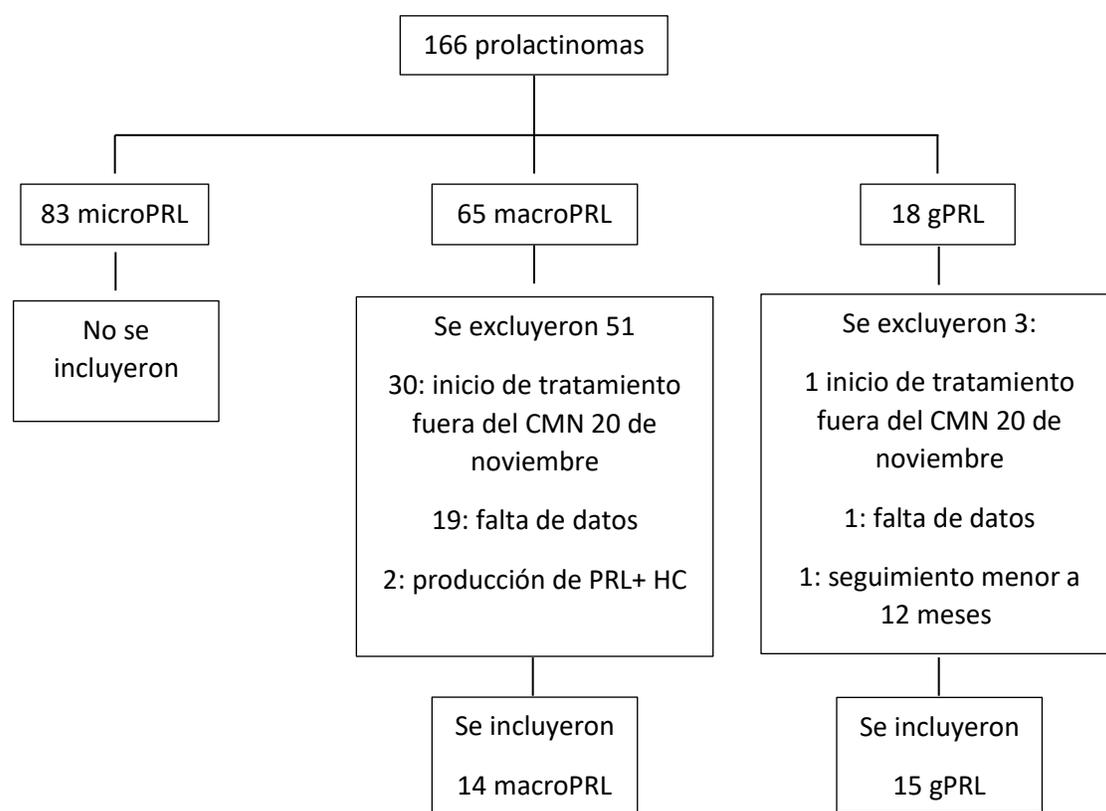
Las diferencias en la respuesta al tratamiento entre las variables cuantitativas se calcularon con la prueba T de Student o U de Mann Whitney según la distribución; para las variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi cuadrado. Se considero significativo un valor de $p < 0.05$.

Se utilizó el programa estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 25 para analizar los datos.

Resultados

Se revisaron expedientes de pacientes con diagnóstico de prolactinoma de enero 2000 a febrero 2020, se encontraron 166 casos, 83 microPRL (50%), 65 macroPRL (39%) y 18 gPRL (11%). De estos, 14 casos de macroPRL y 15 casos de gPRL, cumplieron los criterios de inclusión.

Figura 1. Flujograma de selección de pacientes



Las características demográficas, clínicas, bioquímicas y tamaño del adenoma, en ambos grupos, al momento del diagnóstico se muestran en la tabla 1. La edad media al diagnóstico para pacientes con gPRL fue de 48 ± 16 años, rango de 19-71; para pacientes con macroPRL, la edad media al diagnóstico fue de 42 ± 17 años, rango 18-67.

El género masculino predominó en ambos grupos, 53% y 57 % para gpRL y macroPRL, respectivamente. La media del tiempo al diagnóstico (tiempo entre el primer síntoma y el diagnóstico) fue de 42.5 meses para gpRL y 22.8 meses para macroPRL; la mayoría con retraso diagnóstico >2 años (59%). La media de tiempo de seguimiento fue de 53±46 meses para gpRL y 50±30 meses para macroPRL. Los síntomas más frecuentes fueron: cefalea, 100 % en el grupo de gpRL y 67 % en el grupo de macroPRL; alteración de campos visuales en 86.7 % de los pacientes con gpRL y 67% de los pacientes con macroproPRL.

Tabla 1. Características basales

Variable	gpRL n=15	MacroPRL n=14	P
Edad (años), media ± (SD)	48±16	42±17	0.34
Hombres	8 (53%)	8 (57%)	0.83
Tiempo al diagnóstico (meses), media (rango)	42.5 (1-120)	22.8 (7-48)	0.02
Tiempo de seguimiento (meses), media (rango)	53 (12-192)	50 (12-103)	0.49
Cefalea	15 (100%)	8/12 (67%)	0.05
Alteraciones de campos visuales	13 (87%)	8/12 (67%)	0.21
Galactorrea	3 (20%)	2 (17%)	0.82
Alteraciones menstruales*	2 (13%)	4 (33%)	0.21
Disfunción eréctil**	5 (33%)	2 (17%)	0.32
Convulsiones	0	0	-
Apoplejía hipofisaria	1 (7%)	0	-
Prolactina basal (ng/ml), mediana, (IQR)	1,872 (IQR 150-10936)	150 (IQR 135-189)	0.01
Diámetro máximo del adenoma (mm), mediana, (IQR)	50 (IQR 4.2-5.7)	1.9 (IQR 1.4-3.6)	0.006
Volumen del adenoma al diagnóstico (cm³), mediana, (IQR)	38 (IQR 20.2-67.4)	0.7 (IQR 0.43-8.8)	0.02
Hipotiroidismo central	73%	0	0.00
Insuficiencia suprarrenal secundaria	33%	0	0.02
Hipogonadismo hipogonadotrópico	87%	25%	0.001
Diabetes insípida	0	0	-
Deficiencia de hormona del crecimiento	60%	0	0.001

cm³: centímetros cúbicos, IQR: rango intercuartílico, mm: milímetros, SD: desviación estándar. *Alteraciones menstruales, n=7 para gpRL, n=6 para macroPRL. **Disfunción eréctil, n=8 en ambos grupos.

La galactorrea fue poco frecuente, 3 casos para gPRL (1 hombre y 2 mujeres) y 2 casos para macroPRL (2 mujeres). En el grupo de gPRL, 1 caso se presentó como infertilidad (mujer) y en el grupo de macroPRL, 2 casos (1 hombre, 1 mujer). Solo 1 caso se presentó al momento del diagnóstico con apoplejía hipofisaria, correspondiente al grupo de gPRL.

Las alteraciones hormonales hipofisarias más frecuentes al momento del diagnóstico en los pacientes con gPRL fueron: hipotiroidismo central (73%) e hipogonadismo hipogonadotrópico (87%); en los pacientes con macroPRL al momento del diagnóstico solo se reportó compromiso del gonadotropo (25%). Ningún paciente presentó diabetes insípida al diagnóstico.

La mediana de PRL al diagnóstico fue 1,872 ng/ml (IQR 150-10936) para gPRL y 150 ng/ml (IQR 135-189) para macroPRL. La mediana del diámetro máximo al diagnóstico fue 50 mm (IQR 4.2-5.7) para gPRL y 1.9 mm (IQR 1.4-3.6) para macroPRL; La mediana del volumen del adenoma al diagnóstico para gPRL fue 38 cm³ (IQR 20.2-67.4) y 0.7 cm³ (IQR 0.43-8.8) para macroPRL.

Tabla 2. Respuesta al tratamiento.

Variable	gPRL n=14	MacroPRL n=12	P
Prolactina (ng/ml), mediana, (IQR)	18.9 (8.4-101)	16.1 (8.0-56.3)	0.58
Diámetro máximo de adenoma (mm), mediana, (IQR)	0 (0-3.4)	1.4 (0.5-1.8)	0.65
Volumen del adenoma (cm³), mediana, (IQR)	0 (0-7.5)	0.13 (0-0.9)	0.67
Cefalea	14%	7%	0.58
Alteraciones de campos visuales	77%	29%	0.012
Alteraciones menstruales, solo mujeres*	0	0	-
Disfunción eréctil, solo hombres **	25%	0	0.007
Hipotiroidismo central	64%	14%	0.009
Insuficiencia suprarrenal secundaria	50%	7%	0.012
Diabetes insípida	0	0	-
Hipogonadismo hipogonadotrópico	71%	21%	0.008
Deficiencia de hormona del crecimiento	57%	14%	0.018

cm³: centímetros cúbicos, IQR: rango intercuartílico, mm: milímetros. *Alteraciones menstruales, n=7 para gPRL, n=6 para macroPRL. **Disfunción eréctil, n=8 en ambos grupos

Todos los pacientes fueron tratados con cabergolina, 3 pacientes iniciaron tratamiento con bromocriptina en el grupo de gpRL y 4 pacientes en el grupo de macroPRL, el cambio de bromocriptina a cabergolina fue debido a: intolerancia (1 paciente), en el resto de pacientes el cambio se realizó para mejorar adherencia al tratamiento. La mediana de la dosis inicial de cabergolina en los pacientes con gPRL fue 0.75 mg/semana (rango de 0.5-1 mg/semana) y 0.5 mg/semana (rango 0.25-1 mg/semana) para los pacientes en el grupo de macroPRL.

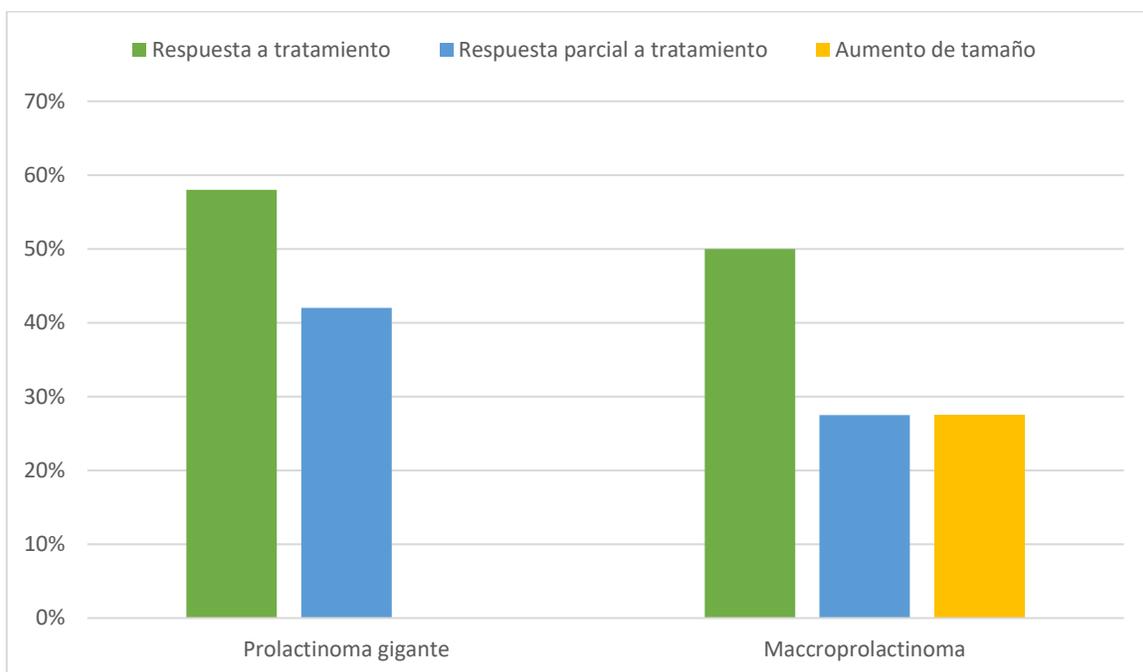
La dosis máxima de cabergolina fue mayor en pacientes en el grupo de gPRL, 7 mg/semana (media 3 mg/semana), comparado con el grupo de macroPRL, 3 mg/semana (media 1.5 mg/semana), P 0.01. Se reportó un caso de resistencia a cabergolina en un paciente del grupo de gPRL, en el cual la dosis máxima fue de 4.5 mg/semana, con reducción de 70% de prolactina con respecto a la basal y reducción de tamaño del adenoma de 35 %.

En total 6 pacientes fueron sometidos a cirugía, todos en el grupo de gPRL, 1 caso por resistencia a cabergolina, 1 caso que se presentó al diagnóstico con apoplejía hipofisaria, acompañado de disminución aguda y progresiva de la agudeza visual y 1 caso con hipertensión intracraneal, la cual falleció por neumonía asociada a ventilación mecánica. En el resto de pacientes, en la revisión retrospectiva no se encontró justificación para la cirugía. De estos pacientes 3 recibieron radioterapia convencional con dosis de 54 Gy.

La respuesta a tratamiento (reducción $\geq 50\%$ de prolactina + reducción $\geq 50\%$ del tamaño del adenoma) se presentó en el 58% (7/12) de los pacientes en el grupo de gPRL y 50% (6/12) en el grupo de macroPRL. Todos los pacientes en ambos grupos tuvieron reducción de prolactina $> 50\%$ con respecto a la basal. La reducción del tamaño del adenoma $< 50\%$ se presentó en 4 pacientes en el grupo de gPRL y en 3 pacientes en el grupo de macroPRL; además en el grupo de macroPRL, 3 pacientes presentaron aumento de tamaño del adenoma con respecto al basal.

En ambos grupos se observó disminución de cefalea, la cual persistió en 14% y 7% de los pacientes en la última valoración, para gPRL y macroPRL, respectivamente. No se observó mejoría importante en alteraciones de campos visuales, presente en 77% y 29% de los pacientes en la última valoración, para gPRL y macroPRL, respectivamente; 1 paciente en el grupo de gPRL evoluciono a amaurosis. La galactorrea e infertilidad se resolvió en todos los pacientes en ambos grupos.

Grafico1. Respuesta al tratamiento



Al comparar insuficiencia suprarrenal secundaria al momento del diagnóstico y la última valoración se observó aumento en ambos grupos, 33% vs 54% para gPRL y 0% vs 14% para macroPRL. No se presentaron diferencias significativas en el resto de alteraciones hormonales hipofisarias al momento del diagnóstico y la última valoración.

Tabla 3. Diferencias entre características clínicas, bioquímicas e imagen al diagnóstico y post tratamiento para gPRL y macroPRL

Variable	gPRL n=14			MacroPRL n=12		
	Al diagnóstico	Post tratamiento	P	Al diagnóstico	Post tratamiento	P
Prolactina (ng/ml), mediana, (IQR)	1872 (150-10936)	18.9 (8.4-101)	0.001	150 (IQR 135-189)	16.1 (8.0-56.3)	0.003
Diámetro máximo de adenoma (mm), mediana, (IQR)	50 (4.2-5.7)	0 (0-3.4)	0.009	1.9 (1.4-3.6)	1.4 (0.5-1.8)	0.005
Volumen del adenoma (cm³), mediana, (IQR)	38 (20.2-67.4)	0 (0-7.5)	0.002	0.7 (0.43-8.8)	0.13 (0-0.9)	0.091
Cefalea	100%	4%	0.000	67%	7%	0.039
Alteraciones de campos visuales	87%	77%	1.0	67%	0	0.125
Galactorrea	20%	0	0.25	17%	0	0.50
Alteraciones menstruales	2/7 (29%)	1/6(17%)	0.50	33%	1/6(17%)	0.25
Disfunción eréctil	4/8 (50%)	2/8 (25%)	0.62	2/8 17%)	0/8	0.50
Hipotiroidismo central	73%	64%	1.0	0	14%	1.00
Insuficiencia suprarrenal secundaria	33%	50%	0.50	0	7%	1.00
Hipogonadismo hipogonadotrópico	87%	71%	0.68	3 (25%)	21%	1.00
Deficiencia de hormona del crecimiento	60%	57%	1.0	0	14%	0.50

cm³: centímetros cúbicos, IQR: rango intercuartílico, mm: milímetros.

Al comparar pacientes con gPRL con respuesta completa contra pacientes con respuesta parcial solo se encontró diferencias significativas para la edad, la cual es mayor en pacientes con respuesta parcial (40.3±16 vs 58±12, P= 0.055), en este estudio no se encontró diferencias significativas en los pacientes con respuesta completa vs respuesta parcial para el resto de variables.

Tabla 4. Diferencias entre pacientes con respuesta estructural completa y parcial

Variable	Respuesta completa	Respuesta parcial	P
Edad (años), media ± (SD)	40.3±16	58±12	0.055
Tiempo al diagnóstico (meses), media (rango)	38.1 (1-96)	34.8 (16-48)	0.80
Tiempo de seguimiento (meses), media (rango)	67.8 (12-192)	36.6 (12-58)	0.23
Prolactina basal (ng/ml), mediana, (IQR)	150 (150-12,240)	6,303 (936-10,936)	0.68
Diámetro máximo de adenoma (mm), mediana, (IQR)	50 (4.2-7)	45 4.1-5.5)	0.29
Volumen del adenoma (cm³), mediana, (IQR)	32.25 (0-65.9)	24.3(17.7-64.85)	0.97
Cefalea	100%	100%	-
Alteraciones de campos visuales	78%	100%	0.25
Galactorrea	22%	20%	0.92
Hipotiroidismo central	67%	80%	0.59
Insuficiencia suprarrenal secundaria	33%	40%	0.80
Hipogonadismo hipogonadotrópico	78%	100%	0.25
Deficiencia de hormona del crecimiento al dx	44%	80%	0.19
Prolactina (ng/ml), mediana, (IQR) post tratamiento	18.9 (9.31-56.0)	101 (5.25-308.5)	0.10
Diámetro máximo de adenoma (mm), mediana, (IQR)	0 (0-2.95)	2.9 (0-3.75)	0.95
Volumen del adenoma (cm³), mediana, (IQR)	0 (0-4.61)	7.56 (0-15.24)	0.98
Cefalea	11%	20%	0.649
Alteraciones de campos visuales	78%	75%	0.91
Hipotiroidismo central	56%	80%	0.36
Insuficiencia suprarrenal secundaria	44%	60%	0.57
Hipogonadismo hipogonadotrópico	67%	80%	0.59
Deficiencia de hormona del crecimiento al diagnóstico	44%	80%	0.19

cm³: centímetros cúbicos, IQR: rango intercuartílico, mm: milímetros. *Alteraciones menstruales

Discusión

Los prolactinomas gigantes son adenomas hipofisarios poco frecuentes, con prevalencia reportada de 0.5-4.4%³¹, en población mexicana datos reportados por centros de tercer nivel estiman que los gPRL representan 3.4-17% y los macroPRL el 52% de todas los prolactinomas^{11,12}, aun considerando que la población de pacientes atendida en el ISSSTE es menor al resto de instituciones de salud del país, los resultados de esta serie son similares para los gPRL, 11% del total de prolactinomas, pero menores para el grupo de macroPRL (39%).

Los prolactinomas en general son más frecuentes en mujeres, los casos en hombres se presentan con adenomas de mayor tamaño y representan la mayoría de los casos de macroPRL y gPRL³²⁻³⁶, en la población del presente estudios el género masculino predominó en ambos grupos, 53% y 57 % para gPRL y macroPRL. La edad al diagnóstico para gPRL varía según la serie, 38.3-41.3 años en estudios internacionales^{18,31}; en población mexicana para gPRL se reporta edad al diagnóstico de 33-44 años y 40 años para macroPRL¹¹⁻¹²; en esta serie la edad al diagnóstico fue mayor a los datos ya mencionados, edad media al diagnóstico para pacientes con gPRL de 48±16 años; para pacientes con macroPRL, la edad media al diagnóstico de 42±17 años. Esto puede ser explicado debido al mayor retraso del diagnóstico observado, 42.5 meses para gPRL (máximo 10 años) y 22.8 meses (máximo 4 años) para macroPRL; comparado con 0.4 años para gPRL y 0.9 años para macroPRL reportado en población mexicana.

La mediana del nivel prolactina al diagnóstico en nuestros pacientes fue de 1,872 ng/ml para gPRL y 150 ng/ml para macroPRL, lo cual es menor a los reportado, incluso en población mexicana^{11,12} (6,667 ng/ml para gPRL y 8,91.5 ng/ml para macroPRL). Estos valores de prolactina al diagnóstico están infravalorados ya que en algunos pacientes no se realizó prolactina diluida (4 en el grupo de gPRL y 6 en el grupo de macroPRL).

El diámetro máximo y el volumen del adenoma al diagnóstico en los pacientes con

gPRL, mediana de diámetro máximo 50 mm y mediana volumen de 38 cm³, no difiere de lo reportado previamente en las series de casos recientes^{18,31} o en población mexicana^{11,12} (mediana de diámetro máximo de 47-48 mm, mediana de volumen de 32 cm³). En los pacientes con macroPRL, mediana de diámetro máximo de 1.9 mm y mediana de volumen de 0.7 cm³, fue menor a lo reportado en población mexicana (mediana de diámetro máximo de 23 mm y mediana de volumen 4 cm³). En población mexicana se ha reportado al momento del diagnóstico, hipotiroidismo central en 55 % hipogonadismo hipogonadotrópico en 87% e insuficiencia suprarrenal secundaria en 17% en pacientes con gPRL¹², en el presente estudio se encontró mayor frecuencia de hipotiroidismo central, similar para hipogonadismo hipogonadotrópico y menor para insuficiencia suprarrenal secundaria (ver tabla 1).

En el caso de los pacientes con macroPRL, previamente se reportó hipotiroidismo central en 34%, hipogonadismo hipogonadotrópico en 89.5% e insuficiencia suprarrenal secundaria en 10.5%¹², en el presente estudio al momento del diagnóstico no se reportó hipotiroidismo central e insuficiencia suprarrenal secundaria, se observó menor frecuencia de hipogonadismo hipogonadotrópico; la menor afección de alteraciones hormonales hipofisarias, comparada con estudios previos, puede ser debido al menor tamaño del adenoma en este grupo de pacientes.

La dosis máxima de cabergolina en los pacientes con gPRL (3 mg/semana) fue mayor a lo reportado en población mexicana^{11,12} (1-2 mg/semana), en los pacientes con macroPRL la dosis máxima reportada en población mexicana es de 1.5 mg/semana, lo cual no difiere con lo encontrado en nuestros pacientes (1.5 mg/semana).

Las complicaciones post tratamiento reportadas son epítasis 2%, fistula de líquido cefalorraquídeo 3% y apoplejía hipofisaria 5%³¹; en población mexicana el estudio con mayor número de pacientes con gPRL y macroPRL¹², publicado hasta el momento, se ha reportado buena tolerancia a la cabergolina, con solamente 1 caso

de fistula de líquido cefalorraquídeo (n=199); en nuestro estudio no se reportaron efectos adversos a cabergolina; se reportó un caso de resistencia a cabergolina y un caso de intolerancia a bromocriptina, ambos casos en el grupo de gPRL.

Hamidi et al¹⁸, reporto en un estudio retrolectivo realizado en la clínica mayo de enero 1997 a diciembre 2017, tratamiento quirúrgico en 42.5% (30/71), al comparar los pacientes con y sin tratamiento quirúrgico no se identificaron diferencias significativas en tamaño y niveles de prolactina, P= 0.49 y 0.52, respectivamente. Un estudio retrolectivo de 2006 a 2018, en el que se incluyeron 33 pacientes con gPRL, 5 pacientes fueron sometidos a cirugía (15%), 3 por hidrocefalia; se reportó apoplejía hipofisaria en 5 pacientes, de los cuales 2 fueron sometidos a cirugía por alteración visual progresiva³¹.

En población mexicana se reporta cirugía en 6 de 47 pacientes (13%), 2 por hipertensión intracraneal, 1 por apoplejía hipofisaria y 4 casos por falla del tratamiento médico para normalizar prolactina. En el presente estudio el número de pacientes sometidos a cirugía, 6 (40%), es mayor a lo reportado en estudios previos; como se describió previamente 6 pacientes fueron sometidos a cirugía, todos en el grupo de gPRL.

Almalki et al³¹, reporto respuesta al tratamiento (definida como normalización de prolactina o reducción >50% y reducción del tamaño del adenoma >50%) en 97% de los pacientes (n=33). En población mexicana Espinosa et al¹². Reporta respuesta al tratamiento (definida como normalización de prolactina y disminución >50% del adenoma) de 55% en pacientes con gPRL y 66% en pacientes con macroPRL. En el presente estudio la respuesta al tratamiento en pacientes con gPRL es similar a los reportes previos, 58% (7/12, se excluyeron 3 pacientes del análisis, 1 por fallecimiento y 2 por falta de datos); en los pacientes con macroPRL la respuesta al tratamiento, fue menor a lo reportado previamente, 50% (se excluyeron 2 pacientes por falta de datos); en este grupo se observó aumento de tamaño del adenoma en 3 pacientes con mal apego al tratamiento.

En los desenlaces post tratamiento reportados por Hamidi et al, destacan mejoría de la cefalea en 87.5%, mejoría/normalización de campos visuales 87.5%; al comparar deficiencias hormonales al diagnóstico y post tratamiento se evidenció aumento de insuficiencia suprarrenal secundaria (26.7% vs 45.5%), hipotiroidismo secundario (23% vs 50.7%), diabetes insípida(3 % vs 9%) ; mejoría en hipogonadismo hipogonadotrópico (71% vs 67.2%) y resultados similares para deficiencia de hormona del crecimiento (13.6% vs 13.1%). En población mexicana se reporta mejoría de campos visuales en 68% para gPRL y 82% para macroPRL; recuperación del eje gonadotropo en 32% en pacientes con gPRL y 55% en pacientes con macroPRL¹². En nuestro estudio, al evaluar diferencias entre características clínicas al diagnóstico y post tratamiento, se observó mejoría en cefalea y alteraciones de campos visuales para ambos grupos; al evaluar alteraciones hormonales hipofisarias se observó aumento de insuficiencia suprarrenal secundaria, mejoría de hipotiroidismo central, hipogonadismo hipogonatrópico y deficiencia de hormona del crecimiento; ninguna de estas diferencias fue estadísticamente significativa, ver tabla 3.

En esta cohorte de pacientes las características clínicas en pacientes con gPRL y macroPRL fueron similares a las reportadas previamente a nivel internacional y nacional; con menores niveles de PRL y menor tamaño de adenoma para ambos grupos, la respuesta al tratamiento no difiere de lo reportado previamente para pacientes con gPRL, pero fue menor para pacientes con macroPRL. El presente estudio tiene varias limitaciones, dentro de las que destacan el diseño retrolectivo, diferencias en las estrategias de tratamiento a lo largo del tiempo, falta de datos en el expediente clínico.

El hecho de tratarse de un centro de tercer nivel le confiere la ventaja de concentrar casos poco frecuentes como gPRL, pero limita el número de casos, como lo observado en el grupo macroPRL en el cual se excluyeron 30 pacientes, los cuales iniciaron tratamiento en otros hospitales.

Conclusiones

1. Las manifestaciones más frecuentes al momento del diagnóstico fueron cefalea y alteraciones de campos visuales en ambos grupos.
2. Los pacientes con gPRL presentan más alteraciones hormonales hipofisarias al momento del diagnóstico comparado con los pacientes con macroPRL
3. El tratamiento con cabergolina es bien tolerado y efectivo para disminuir los niveles de prolactina y el tamaño del adenoma en ambos grupos, pero no demostró mejorar alteraciones de campos visuales y líneas hipofisarias.
4. Los pacientes con gPRL y macroPRL tratados con cabergolina presentan respuesta al tratamiento en 58% para gPRL y 50% para macroPRL.

Bibliografía

- 1 Melmed S. Pituitary-Tumor Endocrinopathies. *N Engl J Med* 2020;382:937-50.
- 2 Agustsson TT, Baldvinsdottir T, Jonasson JG, et al. The epidemiology of pituitary adenomas in Iceland, 1955-2012: a nationwide population-based study. *Eur J Endocrinol* 2015; 173: 655-64.
- 3 Molitch M. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas. *JAMA*. 2017;317(5):516-524.
- 4 Iglesias P, Berrocal V, Diez J. Giant pituitary adenoma: histological types, clinical features and therapeutic approaches. *Endocrine*. 2018 Sep;61(3):407-421.
- 5 Shimon I. Giant Prolactinomas. *Neuroendocrinology*. 2019;109(1):51-56
- 6 Vroonen L, Daly A, Beckers A. Epidemiology and management challenges in prolactinomas. *Neuroendocrinology*.2019;109(1):20–27.
- 7 Wong A, Eloy J, Couldwell W, Liu J. Update on prolactinomas. Part 1: Clinical manifestations and diagnostic challenges Wong. *J Clin Neurosci*. 2015 Oct;22(10):1562-7.
- 8 Chanson P, Maiter D. The epidemiology, diagnosis and treatment of prolactinomas: the old and the new. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019 Apr; 33(2):101290.
- 9 Maiter D, Delgrange E. Therapy of endocrine disease: the challenges in managing giant prolactinomas. *Eur J Endocrinol* 2014;170: R213–27.
- 10 Moraes A, Silva C, Vieira L, Gadelha M. Giant prolactinomas: the therapeutic approach. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Oct;79(4): 447–56.
- 11 Torres V, Pérez M, Vega A, Coronel D, Martínez F, Pedroza L, et al. Giant prolactinomas: experience of a single tertiary center in Mexico. *Res Sq*. DOI: 10.21203/rs.2.10366/v1
- 12 Espinosa E, Sosa E, Mendoza V, Ramirez C, Melga V, Mercado M. Giant prolactinomas: are they really different from ordinary macroprolactinomas?. *Endocrine*. 2016 Jun;52(3):652-9
- 13 Delgrange E, Raverot G, Bex M, Burman P, Decoudier B, Devuyst F, et al. Giant prolactinomas in women. *Eur J Endocrinol*. 2013 Nov; 170(1): 31–8
- 14 Eschler D, Javanmard P, Cox K, Geer E. Prolactinoma through the female life cycle. *Endocrine*. 2018 Jan;59(1):16-29
- 15 Duskin H, Shimon I. Prolactinomas in males: any differences? *Pituitary*. 2020; 23, 52–57.
- 16 Mahboudbifard F, Bidari F, Davoudi, Mahsid P, Fargahi L, Pourgholami M, et al. Expression patterns of ER α 66 and its novel variant isoform ER α 36 in lactotroph pituitary adenomas and associations with clinicopathological characteristics. *Pituitary*. 2020 Jun;23(3):232-245

- 17 Shimon I, Sosa E, Mendoza V, Greenman Y, Tirosh A, Espinosa E. Giant prolactinomas larger than 60 mm in size: a cohort of massive and aggressive prolactin-secreting pituitary adenomas. *Pituitary*. 2016; Aug;19(4):429-36
- 18 Hamidi O, Gompel J, Gruber L, Kittah, Donegan D, Philbrick K, et al. MANAGEMENT AND OUTCOMES OF GIANT PROLACTINOMA: A SERIES OF 71 PATIENTS. *Endocr Pract*. 2019 Apr;25(4):340-352
- 19 Iglesias P, Arcano K, Rodriguez V, Bernal C, Villabona C, Díez J. Giant Prolactinoma in Men: Clinical Features and Therapeutic Outcomes. *Horm Metab Res*. 2018 Nov;50(11):791-796
- 20 Delgrance E, Raverot G, Bex M, Bruman P, Decoudier B, Devuyst F, et al. Giant prolactinomas in women. *Eur J Endocrinol*. 2013 Nov 22;170(1):31-8
- 21 Samperi I, Lithgow K, Karavitaki N. Hyperprolactinaemia. *J Clin Med*. 2019 Dec; 8(12): 2203.
- 22 Petersenn S. Biochemical diagnosis in prolactinomas: some caveats. *Pituitary*. 2020 Feb;23(1):9-15
- 23 Melmed S, Casanueva F, Hoffman A, Kleinberg D, Montori V, Schlechte J, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Feb;96(2):273-88.
- 24 Dias M, Vasconcellos L, A. Hook effect and linear range in prolactin assays: distinct confounding entities. *Pituitary*. 2016 Aug;19(4):458-9
- 25 Vilar L, Vilar C, Lyra Ruy, Dreitas M. Pitfalls in the Diagnostic Evaluation of Hyperprolactinemia *Neuroendocrinology*. 2019;109(1):7-19.
- 26 Raverot G, Burman P, McCormack A, Heaney A, Petersenn S, Popovic Vet al. European Society of Endocrinology clinical practice guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. *Eur J Endocrinol*. 2018 Jan;178(1):G1-G24
- 27 Hashmi F, Shamim M. Pituitary Adenoma: A review of existing classification systems based on anatomic extension and invasion. *J Pak Med Assoc*. 2020 Feb;70(2):368-370.
- 28 Serioli S, Doglietto F, Fiorindi A, Biroli A, Mattavelli D, Buffoli B. Pituitary Adenomas and Invasiveness from Anatomic, Radiological, and Histological Perspectives: A Systematic Literature Review. *Cancers (Basel)*. 2019 Dec 4;11(12):1936.
- 29 Wong A, Eloy A, Couldwell W, Liu J. Update on prolactinomas. Part 2: Treatment and management strategies. *J Clin Neurosci*. 2015 Oct;22(10):1568-74.
- 30 Halperin I, Cámara R, García M, García D. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of prolactinoma and hyperprolactinemia. *Endocrinol Nutr*. Jun-Jul 2013;60(6):308-19.
- 31 Almalki M, Aljohani N, Alzahrani S, Almohareb O, Ahmad M, Alrashed A, et al. Clinical Features, Therapeutic Trends, and Outcome of Giant Prolactinomas: A Single-Center Experience Over a 12-Year Period. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2020; 13: 1179551420926181.
- 32 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. *Eur J Endocrinol*.

- 2009;160:747-752.
- 33 Schaller B. Gender-related differences in prolactinomas. A clinicopathological study. *Neuro Endocrinol Lett.* 2005;26:152-159.
 - 34 Qian ZR, Li CC, Yamasaki H, et al. Role of E-cadherin, alpha-, beta-, and gamma-catenins, and p120 (cell adhesion molecules) in prolactinoma behavior. *Mod Pathol.* 2002;15:1357-1365.
 - 35 Trouillas J, Delgrange E, Jouanneau E, et al. Prolactinoma in man: clinical and histological characteristics. *Ann Endocrinol (Paris).* 2000;61:253-257.
 - 36 Vroonen L, Jaffrain-Rea ML, Petrossians P, et al. Prolactinomas resistant to standard doses of cabergoline: a multicenter study of 92 patients. *Eur J Endocrinol.* 2012;167:651-662.