

# Surgical Treatment of Prolactinoma

고려대학교 의과대학 신경외과학교실  
이 훈 갑

## 1. INTRODUCTION

Pituitary tumor는 전체 뇌종양의 10-15%를 차지하는 비교적 흔한 종양으로<sup>13)</sup> 그중에서 prolactin-secreting adenoma(prolactinoma)가 가장 흔히 발생되어 전체의 25-40% 정도를 차지하는 것으로 알려져 있다.<sup>12)15)16)18)26)27)</sup>

Prolactinoma의 경우 dopamine agonist인 bromocriptine의 사용이후 그 치료방법에 많은 논란이 있어왔다.

본 고려대학교 의과대학 신경외과학교실에서는 최근 7년간 37명의 prolactinoma 환자를 포함하여 총 104명의 pituitary tumor환자를 수술 치험하였기에 이의 임상결과 분석 및 전반적인 문헌 고찰과 함께 prolactinoma 환자의 치료방법 및 치료시 문제점에 대한 최신 지견을 정리해 보았다.

## 2. PHYSIOLOGY

Prolactin은 adenohipophysis의 acidophilic cell에서 분비되며, hypothalamus로부터 releasing 및 inhibitory factor에 의해 dual control을 받고 있으나 hypothalamus의 주된 조절 기능은 inhibition을 통하여 이루어진다.

Prolactin-inhibitory mechanism은 dopamine에 의해 조절되는 것으로 알려져있고 이 mechanism은 dopaminergic blocking agent인 phenothiazine, tricyclic antidepressants, methyldopa, reserpine 등에 의해 차단된다.

Prolactin-releasing mechanism은 serotonin에 의해 조절되는 것으로 알려져있으나 보다 확실

한 기전은 아직까지 밝혀지지 않고 있다.

정상적으로도 prolactin의 분비가 증가되는 경우가 있으며 이런 경우에는 exercise, stress, sleep, pregnancy 및 nipple stimulation 등이 있다.

Prolactin의 기능은 여성에서는 breast tissue growth 및 lactation의 initiation과 maintenance에 관여하는 것으로 알려져 있으며, 남성에서의 그 기능은 분명치는 않으나 정상적인 sperm production에 관여하는것으로 알려져 있고 hyperprolactinemia 환자의 경우 inactive testosterone을 활성화 시키는데 필수적인 5- $\alpha$ -reductase가 억제되어 있는것으로 보고되고 있다.

## 3. ANALYSIS OF CLINICAL EXPERINCE

1989년 부터 1995년 까지 고려대학교 부속병원 신경외과에 입원하여 뇌전산화 단층촬영 및 자기공명 촬영을 시행하여 pituitary tumor로 진단받고 수술을 시행 받은 104명의 환자와 이중 수술전 혈중 prolactin 치가 증가되어 있었고 조직표본의 immunocytochemistry 검사상 prolactinoma로 진단받은 37명의 환자를 대상으로 입원 및 외래기록지를 통하여 후향적인 임상 분석을 시행하였다.

### 1) 환자의 특징

총 104명의 환자중 남자는 39명, 여자는 65명으로 남녀 성비는 1:1.67 이었으나 prolactinoma 환자의 경우 남자는 9명, 여자는 28명으로 남녀 성비 1:3.11 으로 여자에서 호발하였다(p<0.05).

수술 당시 평균 연령은 104명의 pituitary tumor 환자에서는 40.6세 이었으나 prolactinoma 환자에서는 32.2세로 보다 젊은 나이에 발생하였

으며(p<0.05), 이는 prolactinoma 의 경우 특징적인 hormone 과다증상으로 조기 진단이 가능하기 때문일 것으로 생각된다(Table 1).

Table 1. Age and sex characteristics of patients

	Total	Prolactinoma
1 : F ratio	1 : 1.67	1 : 3.11*
lean age	40.6 ± 12.9 yr	32.2 ± 9.1 yr*

(\* : p < 0.05)

### 2) Hormone 과다증상에 따른 분류

총 104명의 환자중 prolactin 과다분비 환자가 37명(35.6%)으로 가장 많았고 그다음은 hormone 과다증상이 없는 환자 및 growth hormone 과다분비 환자 순이었다. 또한 2가지 이상의 hormone 과다분비를 보였던 환자는 2명으로 한명은 GH 및 prolactin 과다분비, 다른 한명은 GH 및 TSH 과다분비 환자였다(Table 2).

Table 2. Classification according to type of hormone excess

Hormone type	No. of patient
Prolactin excess	37 (35.6%)
GH excess	25 (24.0%)
ACTH excess	5 (4.8%)
TSH excess	0
FSH/LH excess	0
plurihormonal adenoma	2 (1.9%)
no hormone function	35 (33.7%)

### 3) Prolactinoma에서 혈중 prolactin 및 종양의 크기에 따른 분류

수술전 측정된 혈중 prolactin치는 평균 1027.9 ng/ml (35-14945)이었으며 본원 검사실 측정치상 정상은 20 ng/ml이하 이었다. 이들중 200 ng/ml이하는 19명 이었고(남자 2명, 여자 17명), 200 ng/ml이상은 18명(남자 7명, 여자 11명)이었으며 이중 4명은 1000 ng/ml 이상으로 매우 증

가되어 있었다. 이 결과에서 보면 prolactinoma 남자 환자 9명중 7명에서 수술전 prolactin치가 200 ng/ml 이상으로 증가되어 있는것과 같이 남자 환자들이 전반적으로 진단 당시 prolactin치가 매우 높음을 알수 있었다.

또한 뇌전산화 단층촬영 및 자기공명 촬영에서 종양의 크기를 측정하여 직경이 10mm이하인 경우를 microadenoma(총 13명), 10mm 이상인 경우를 macroadenoma(총 24명)으로 분류하였는데, 혈중 prolactin치가 200ng/ml이하인 19명중에서는 macroadenoma가 8명(42.1%)이었으나 혈중 prolactin치가 200ng/ml이상인 18명중에서는 macroadenoma가 16명(88.9%)으로 종양의 크기와 혈중 prolactin치 사이에 상관관계가 있음을 알수 있었다(Table 3).

Table 3. Relationship between serum prolactin level and tumor size

Prolactin	No. of patient	Tumor size	
		< 10mm	> 10mm
< 200ng/ml	19	11	8
		(57.9%)	(42.1%)
> 200ng/ml	19	2	16
		(11.1%)	(88.9%)

### 4) 임상 증상

Prolactinoma의 임상 증상은 mass effect로 인한 증상과 hormone 과다로 인한 증상으로 나눌수 있다. 총 37명의 prolactinoma 환자중 macroadenoma 환자에서 mass effect로 인한 증상이 보다 많이 나타났으며 hormone 과다로 인한 증상은 microadenoma 환자에서 조금 더 흔히 나타났다(Table 4).

Table 4. Clinical symptoms according to tumor size

	Microadenoma (N:13)	Macroadenoma (N:24)
<b>Mass effect</b>		
V/F defect	3 (23.0%)	8 (33.8%)
V/A loss	4 (30.7%)	13 (54.2%)
headache	1 (7.7%)	11 (45.8%)
<b>Hormone excess</b>		
amenorrhea	11 (84.6%)	16 (66.7%)
galactorrhea	7 (53.8%)	10 (41.7%)

### 5) 치료 및 결과

총 37명의 환자에 대하여 39회의 수술을 시행하였는데 이중 접형동을 통한 종양 제거술이 29례, 개두술을 통한 종양 제거술이 10례이었다. 혈중 prolactin치가 200ng/ml이상이었다던 경우에서 개두술을 통한 종양 제거술이 많이 시행되었는데 이는 종양의 크기가 크고 터키안 상부로 많이 진행되어 있었기 때문이었다(Table 5).

Table 5. Serum prolactin level and route of operation

Prolactin	TSA	Transcranial	Total
< 200 ng/ml	18	2	20
> 200 ng/ml	11	8	19

모든 환자는 수술후 7-10일 사이에 혈중 prolactin치를 측정하여 수술전과 비교하였는데 평균 767.8 ng/ml(2-10202)으로 수술전 prolactin치에 비해 약 25.3%의 감소율을 보였다(Table 6).

Table 6. Comparison of serum prolactin level before and after operation

	Preop	Postop	Reduction (%)
Mean	1027.9	767.8	25.3%
Range	35-14945	2-10202	

대부분의 환자에서 시력 감퇴, 시야 결손 등과 같은 mass effect로 인한 증상은 수술후 곧 호전되었다.

혈중 prolactin치가 200 ng/ml이하이었던 경우 amenorrhea가 있던 17명중 13명에서 정상적인 menstruation을 보였고(76.5%), 수술후 측정된 혈중 prolactin치는 19명중 14명에서 20 ng/ml이하를 보였다(73.7%). 반면 혈중 prolactin치가 200 ng/ml이상이었다던 경우 amenorrhea가 있던 10명중 3명에서만 정상적인 menstruation을 보였고(30%), 수술후 측정된 혈중 prolactin치는 18명중 4명에서만 20 ng/ml이하를 보였다(22.2%) (Table 7).

수술후 혈중 prolactin치가 20 ng/ml이상이었다던 환자들은 bromocriptine을 복용하였고, 모든 환자에서 수술후 방사선치료를 시행하였다.

Table 7. Postoperative results according to serum prolactin level

	< 200 ng/ml	> 200 ng/ml
Amenorrhea	N : 17	N : 10
normalized	13 (76.5%)	3 (30%)
continued	4 (23.5%)	7 (70%)
Galactorrhea	N : 13	N : 4
stopped	8 (61.5%)	2 (50%)
continued	5 (38.4%)	2 (50%)
Postop. PRL	N : 19	N : 18
< 20 ng/ml	14 (73.7%)	4 (22.2%)
> 20 ng/ml	5 (26.3%)	14 (77.8%)

### 6) 합병증 및 재발

모든 환자들은 퇴원후 신경외과 또는 내분비내과 외래를 통하여 추적 관찰하였고, 그 기간은 평균 3년 7개월(1개월-10년 8개월)이었다.

37명중 7명에서 수술과 관련된 합병증을 보였는데 hypopituitarism 1명, transient diabetes insipidus 2명, CSF rhinorrhea 2명 및 oculomotor nerve palsy 2명이었다. CSF rhinorrhea의 경우 한명은 수술후 5년후에, 또다른 한명은 방사선치료 시행 4주후부터 발생하였는데 2명 모두 접형동을 통한 재수술을 시행하여 CSF rhinorrhea는 소실되었다.

수술과 관련된 사망은 없었으나 추적 관찰중 한명은 뇌경색증으로, 또다른 한명은 뇌농막류 파열로 사망하였다.

추적 관찰중 37명중 3명에서 prolactinoma가 재발된 경우를 보여 약 8.1%의 재발율을 보였다.

## 4. DISCUSSION

Hyperprolactinemia는 여자에서는 amenorrhea-galactorrhea를 남자에서는 impotence 및 sexual dysfunction을 초래하는 원인으로 잘 알려져있다<sup>15)29)</sup>. 한편 pregnancy, renal failure, hypothyroidism 또는 약물 복용(특히 phenothiazine)의 기왕력 없이 hyperprolactinemia가 발생한 경우 pituitary gland에 대한 방사선적 검사를 시행하여야 하며<sup>18)</sup>, 그럴 경우 대개 1/3에서 prolactinoma가 발견된다<sup>11)17)</sup>.

혈중 prolactin치가 높지 않은 경우(<100 ng/ml), 그 원인을 규명하기는 쉽지 않다.

Craniopharyngioma, nonfunctioning pituitary tumor 또는 aneurysm같이 pituitary stalk이나 hypothalamus를 압박하는 병소는 정상적인 pituitary gland로의 prolactin-inhibitory factor (P.I.F.)가 전달되는것을 방해하며 prolactin치의 증가를 초래한다. 그러나 혈중 prolactin치가 200 ng/ml이상으로 증가된 경우는 대부분 prolactinoma에 의한것이며 300 ng/ml이상일때는 진단적이다. 또한 혈중 prolactin치가 1000 ng/ml이상으로 증가된 경우는 tumor가 cavernous sinus까지 침범한 경우가 많다<sup>21)7)</sup>.

Prolactinoma의 치료 방법으로는 크게 medical, surgical 및 radiation의 3가지 방법이 있다<sup>4)16)18)</sup>.

Medical therapy는 ergot dopamine agonist인 bromocriptine을 사용하는 것이다. Bromocriptine은 pituitary gland에서 prolactin messenger RNA의 합성 및 prolactin의 분비를 억제시킨다<sup>3)8)23)</sup>. 또한 bromocriptine은 prolactinoma의 크기도 감소시키는데 이는 종양 세포내의 ribosome, rough endoplasmic reticulum 및 Golgi complex 같은 intracellular organelle의 감소로 cytoplasmic volume이 줄어들면서 tumor size가 감소하는것이며<sup>4)5)9)11)13)22)24)25)28)32)</sup>, 이런 효과는 빠르면 투약후 2주내에 나타나는 것으로 알려져있다<sup>33)</sup>. 그러나 이러한 종양 크기의 감소는 가역적인 변화로 투약을 중지할 경우 수일내에 종양의 크기는 원래의 크기로 환원되는 것으로 알려져있다<sup>3)18)22)33)</sup>. Weiss 등은 prolactinoma 환자 20명에게 2년간 bromocriptine을 투여하였으나 투약 중지시 20명 모두에서 amenorrhea가 다시 나타났고 혈중 prolactin치도 치료전 만큼 다시 증가되었다는 보고를 하고있으며<sup>10)</sup>, Liuzzi 등도 bromocriptine을 38명의 환자에게 2년간 사용하였으나 단 한명에서만 투약 중지가 가능하였다는 보고를 하고 있고<sup>22)</sup>, 7년 이상 장기간 bromocriptine을 투여했던 경우에도 약을 끊을시 종양이 다시 커졌다는 보고도 있다<sup>37)</sup>.

그리고 prolactinoma 환자중 약 10%에서는 bromocriptine에 전혀 반응을 보이지 않으며<sup>30)</sup>, nausea, nasal congestion, dizziness, hypotension, syncope, sedation 등의 부작용으로 투약을 계속하지 못하는 환자들도 있는 것으로 알려져있다.

한편 Landolt 등은 수술전 bromocriptine을 투여한 환자들에서는 33%의 cure rate를 보인 반면 수술전 bromocriptine을 투여하지 않은 환자들에서는 81%의 cure rate를 보여 수술전

bromocriptine의 투여가 수술의 성공률을 감소시킨다는 보고를 하고 있고<sup>19)</sup>, Landolt와 Osterwalder는 수술전 bromocriptine을 투여했던 경우 조직 검사상 perivascular fibrosis의 증가를 보였고 이러한 fibrosis의 정도는 bromocriptine의 투약을 중지하여도 감소하지 않는다고 하며, 이러한 fibrosis가 수술시 난이도를 증가시켜 cure rate를 감소시킨다고 보고하고 있다<sup>20)</sup>.

이처럼 bromocriptine therapy는 curative한 치료 방법이라기보다는 suppressive한 방법이기때문에 prolactinoma의 치료에 있어 bromocriptine을 primary therapy로 사용하는 것은 타당하지 않은 것으로 생각되며<sup>9)10)16)31)</sup>, Ambrosi 등이 강조한것과 같이 수술전 투여로 종양의 크기를 감소시켜 주거나 complete removal이 어려운 macroadenoma의 경우 수술후 adjuvant therapy로서 그역할이 있다고 할수 있을 것이다<sup>1)36)10)</sup>.

수술전 처치로 bromocriptine을 투여할 경우 그 투여 기간이 중요한데 수술은 종양의 크기가 최대한 감소했을 경우 시행하는 것이 바람직하나 너무 장기간 투여했을 경우 오히려 fibrosis를 초래하여 수술을 더욱 어렵게 만들기 때문이다<sup>3)</sup>. 대개 3-6주 정도의 bromocriptine 전처치시 fibrosis의 증가없이 종양의 크기를 감소시켜 이 정도의 기간이 제일 이상적인 것으로 알려져 있다<sup>2)9)15)</sup>.

수술은 prolactinoma의 치료에 효과적인 방법이며 집형봉을 통한 미세수술은 큰 합병증 없이 종양을 제거할수 있는 안전한 방법으로 알려져 있다. 수술의 적응 대상으로는 다음과 같은 경우들이 있다<sup>13)17)18)24)27)30)36)</sup>.

첫째, 환자가 장기간의 bromocriptine 투약을 원하지 않을 경우이다.

둘째, 종양이 bromocriptine에 전혀 반응하지 않는 경우이다.

셋째, macroprolactinoma 환자로 임신을 원하는 경우이다. 정상적으로 pituitary gland는 임신중 그 크기가 증가되는 것으로 알려져 있고, microadenoma 환자에서 임신중 신경학적 증상의 악화를 초래할 위험가능성은 1% 이하로 보고되고 있으나 macroadenoma 환자의 경우 임신중 급격하게 종양의 크기가 증가되는 경우가 많고 bromocriptine의 teratogenic effect는 확인되지 않았으나 임신중 투여는 상대적 금기로 생각되고 있기 때문이다<sup>16)</sup>.

넷째, 혈중 prolactin이 500 ng/ml이상으로 높

은 macroadenoma의 경우 bromocriptine의 효과를 높이기 위하여 debulking operation을 시행할 수 있다.

다섯째, 드물게 pituitary apoplexy가 발생한 경우 응급으로 수술을 요하게된다.

여섯째, mass effect로 인한 증상, 특히 진행성의 시력 상실을 보이는 경우 수술이 필요하다.

일곱째, 재발된 종양의 경우 수술을 먼저 시행 후 bromocriptine을 사용할수 있다.

수술 결과에 영향을 미치는 요인들로는 종양의 크기, 수술전 혈중 prolactin치, 터키안 상부로 종양의 진행 정도 등이 있으며 이들중 수술전 혈중 prolactin치가 제일 중요한 것으로 알려져 있다<sup>210</sup>. Tindall 등은 수술전 prolactin치가 200 ng/ml이하인 26명중 19명에서 수술후 prolactin이 정상화된 반면, 200 ng/ml이상인 11명중 3명에서만 수술후 prolactin이 정상화 되었다고 보고하고 있으며<sup>35</sup>, 본 연구 결과에서도 200 ng/ml이하인 경우에는 19명중 14명에서, 200 ng/ml이상인 경우에는 18명중 4명에서 수술후 prolactin이 정상화 되어 위의 논문과 유사한 결과를 보였다(Table 8).

Table 8. Summary of published surgical series of treatment of prolactinoma

Authors, year	No. of patient	Normal postop. PRL	
		No.	percent
Chang et al, 1977	23	11	48
Hardy et al, 1978	80	59	74
Tindall et al, 1978	36	24	67
Derome et al, 1979	71	17	24
Post et al, 1979	30	21	70
Aubourg et al, 1980	90	39	43
Domingue et al, 1980	91	62	68
Faria et al, 1982	100	69	69
Lee et al, 1996	37	18	50

방사선 치료에는 external beam radiation과 interstitial radiation의 두가지 방법이 있으나<sup>16)</sup> 방사선 치료는 그 효과가 나타나기까지 수년 정도의 오랜 시간이 소요되어 primary therapy로는 적당하지 않은 것으로 생각되며<sup>14)(30)</sup> 수술후 재발

을 감소시키기위한 adjuvant therapy로 사용되고 있다<sup>7)(13)(24)(30)</sup>. Ciric 등은 gross total tumor removal을 시행하였으나 수술후 방사선 치료를 시행하지 않은 환자들에서는 21%의 재발율을 보인 반면, incomplete tumor removal 하였지만 수술후 방사선 치료를 시행한 환자들에서는 10%의 재발율을 보였고, gross total tumor removal을 시행후 수술후 방사선 치료를 시행한 환자들에서는 전혀 재발이 일어나지 않았다고 보고하고 있다<sup>6)</sup>. 그러나 방사선 치료를 시행한 환자중 90%에서 10년내 hypopituitarism이 일어났다는 보고도 있어<sup>21)</sup>, microprolactinoma의 환자의 경우 그 시행에 신중을 기해야 할것으로 생각된다<sup>18)</sup>.

## REFERENCES

- Ambrosi B, Nissim M, Arosio M, et al : *Effect of bromocriptine on pituitary tumors.* JAMA 248:1064-1065, 1982 (Letter)
- Barrow DL, Mizuno J, Tindall GT : *Management of prolactinomas associated with very high serum prolactin levels.* J Neurosurg 68:554-558, 1988
- Barrow DL, Tindall GT, Kovacs K, et al : *Clinical and pathological effects of bromocriptine on prolactin-secreting and other pituitary tumors.* J Neurosurg 60:1-7, 1984
- Beckers A, Petrossians P, Abs R, et al : *Treatment of macroprolactinomas with the long-acting and repeatable form of bromocriptine : a report on 29 cases.* J Clin Endocrinol Metab 75:275-280, 1992
- Besser GM, Parke L, Edwards CRW, et al : *Galactorrhea : successful treatment with reduction of plasma prolactin levels by bromo-ergocryptine.* Br Med J 3:669-672, 1972
- Ciric I, Mikhael M, Stafford T, et al : *Transsphenoidal microsurgery of pituitary macroadenomas with long-term follow-up results.* J Neurosurg 59:395-401, 1983
- Domingue JN, Richmond IL, Wilson CB : *Results of surgery in 114 patients with prolactin-secreting pituitary adenomas.* Am J

- Obstet Gynecol 137:102-108, 1980
- Editorial : *Management of prolactinoma.* Lancet 336:661, 1990
- Fahlbusch R, Buchfelder M, Schrell U : *Short-term preoperative treatment of macro-prolactinomas by dopamine agonists.* J Neurosurg 67:807-815, 1987
- Faria MA, Tindall GT : *Transsphenoidal microsurgery for prolactin-secreting pituitary adenomas.* J Neurosurg 56:33-43, 1982
- Franks S, Jacobs HS : *Hyperprolactinaemia.* Clin Endocrinol Metab 12:641-668, 1983
- Franks S, Jacobs HS, Nabarro JDN : *Studies of prolactin in pituitary disease.* J Endocrinol 67:55, 1975
- Hayes TP, Davis RA, Raventos A : *The treatment of pituitary chromophobe adenomas.* Radiology 98:149-153, 1971
- Horrax G, Smedal MI, Trump JG, et al : *Present-day treatment of pituitary adenomas.* N Engl J Med 252:524-526, 1955
- Hubbard JL, Scheithauer BW, Abboud CF, et al : *Prolactin-secreting adenomas : the preoperative response to bromocriptine treatment and surgical outcome.* J Neurosurg 67: 816-821, 1987
- Kelly WF, Mashiter K, Doyle FH, et al : *Treatment of prolactin-secreting pituitary tumours in young women by needle implantation of radioactive yttrium.* Q J Med 47: 473-493, 1978
- Kleinberg DL, Noel GL, Frantz AG : *Galactorrhea : a study of 235 cases, including 48 with pituitary tumors.* N Engl J Med 296:589-600, 1977
- Klibanski A, Zervas NT : *Diagnosis and management of hormone-secreting pituitary adenomas.* N Engl J Med 324:822-831, 1991
- Landolt AM, Keller PJ, Froesch ER, et al : *Bromocriptine : does it jeopardize the results of later surgery for prolactinomas?* Lancet 2:657-658, 1982 (Letter)
- Landolt AM, Osterwalder V : *Perivascular fibrosis in prolactinomas : is it increased by bromocriptine?* J Clin Endocrinol Metab 58:1179-1183, 1984
- Littley MD, Shalet AM, Beardwell CG, et al : *Hypopituitarism following external radio-therapy for pituitary tumours in adults.* Q J Med 70:145-160, 1989
- Liuzzi A, Dallabonzana D, Oppizzi G, et al : *Low doses of dopamine agonists in the long-term treatment of macroprolactinomas.* N Engl J Med 313:656-659, 1985
- Mauer RA : *Dopaminergic inhibition of protein synthesis and prolactin mRNA accumulation in cultured pituitary cells.* J Biol Chem 255:8092-8097, 1980
- Moberg E, Trampe E, Wersall J : *Long-term effects of radiotherapy and bromocriptine treatment in patients with previous surgery for macroprolactinomas.* Neurosurgery 29: 200-205, 1991
- Molitch ME, Elton RL, Blackwell RE, et al : *Bromocriptine as primary therapy for prolactin-secreting macroadenomas : results of a prospective multicenter study.* J Clin Endocrinol Metab 60:698-705, 1985
- Nasr H, Mozaffarian G, Pensky J, et al : *Prolactin-secreting pituitary tumors in women.* J Clin Endocrinol Metab 35:505-512, 1972
- Post KD, Biller BJ, Adelman LS, et al : *Selective transsphenoidal adenomectomy in women with galactorrhea-amenorrhea.* JAMA 242:158-162, 1979
- Rengachary SS, Tomita T, Jefferies BF, et al : *Structural changes in human pituitary tumor after bromocriptine therapy.* Neurosurgery 10:242-251, 1982
- Schlechte J, Dolan K, Scherman B, et al : *The natural history of untreated hyperprolactinemia : a prospective analysis.* J Clin Endocrinol Metab 68:412-418, 1989
- Tan SL, Jacobs HS : *Management of prolactinomas.* Br J Obstet Gynaecol 93:1025-1029, 1986.
- Thornor MO : *Treatment of prolactinomas.* Surg Neurol 19:303-304, 1983 (Letter)
- Thornor MO, Martin WH, Rogol AD, et al : *Rapid regression of pituitary prolactinomas during bromocriptine treatment.* J Clin Endocrinol Metab 51:438-445, 1980

- Thorner MO, Perryman RL, Rogol AD, et al : *Rapid changes of prolactinoma volume after withdrawal and reinstitution of bromocriptine.* J Clin Endocrinol Metab 53: 480-483, 1981
- Tindall GT, Kovacs K, Horvath E, et al : *Human prolactin-producing adenomas and bromocriptine : a histological, immunocytochemical, ultrastructural and morphometric study.* J Clin Endocrinol Metab 55:1178-1183, 1982
- Tindall GT, McLanahan S, Christy JH : *Transsphenoidal microsurgery for pituitary tumors associated with hyperprolactinemia* J Neurosurg 48:849-860, 1978
- Wass JAH, Moulton PJA, Thorner MO, et al : *Reduction of pituitary-tumours size in patients with prolactinomas and acromegaly treated with bromocriptine with or without radiotherapy.* Lancet 2:66-69, 1979
- Wollesen F, Andersen I, Karle K : *Size reduction of extrasellar pituitary tumors during bromocriptine treatment : quantitation of effect on different types of tumors.* Ann Intern Med 96:281-286, 1982