

แนวการรักษาผู้ป่วยที่มีเนื้องอกของต่อมใต้สมอง ที่สร้างโปรแลคตินในปัจจุบัน

สมชาย พัฒนอังกุล*
วิทยา ศรีดามา**

Pattanaungkul S, Sridama V. Current trend in management of prolactinoma. Chula Med J 1988 Feb; 32 (2) : 181-191

Results of management of prolactinoma by transfrontal hypophysectomy and radiation therapy which were used in the past were unsatisfactory. During the last decade, dopaminergic agonist for medical management and the widely used transsphenoidal microsurgery for prolactinoma were discovered. Long-term follow up studies of these patients after treatment are now available.

In macroprolactinoma, surgical treatment gave an unsatisfactory result for lowering the prolactin level to a normal range, with a high recurrent rate, while the medical therapy reduced both the prolactin level to a normal range as well as the tumor size. However, the medication had to be maintained on a lower dosage. Therefore, medical therapy is a treatment of choice for all cases of macroprolactinoma except in conditions of acute emergency (pituitary apoplexy).

In microprolactinoma, the treatment of choice can be transsphenoidal hypophysectomy, medical treatment or no treatment. Transsphenoidal adenectomy successfully reduces prolactin level in most cases with a relatively low recurrent rate. Therefore, transsphenoidal adenectomy is recommended in patients of low socioeconomic status because of the high cost of the medical treatment. Medical treatment is the treatment of choice in patients who plan to be pregnant. In patients having no symptoms or no concern about the symptoms, observation without treatment is recommended since only a low percentage of patients will have a progression of the disease.

Reprint requests : Pattanaungkul S, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10500, Thailand.

Received for publication. March 23, 1987.

* แพทย์ประจำบ้าน ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

** ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การรักษาเนื้องอกของต่อมใต้สมองที่สร้างโปรแลคติน (prolactin) ที่เรียกว่า โปรแลคตินโนมา (prolactinoma) นั้น แต่เดิมใช้การรักษาโดยการผ่าตัดเอาเนื้องอกออก โดยการผ่าตัดเปิดกะโหลกศีรษะ (transfrontal hypophysectomy) ซึ่งมีอัตราการเกิดโรคแทรกซ้อนของการผ่าตัดสูง และส่วนใหญ่ไม่สามารถนำเอาก่อนเนื้องอกนั้นออกได้หมด⁽¹⁾ หรือใช้วิธีฉายแสง (external radiation) ซึ่งได้ผลช้า การรักษาดังกล่าวจึงไม่เป็นผลที่น่าพอใจนัก

ในระยะ 10 ปีที่ผ่านมา ได้มีการค้นพบยาที่มีฤทธิ์เสริม dopamine (dopaminergic agonist) ได้แก่ โบรมคริปติน (bromocriptine) ซึ่งมีผลลดระดับโปรแลคตินลงสู่เกณฑ์ปกติได้⁽²⁾ และยังมีส่วนทำให้ขนาดของเนื้องอกลดลงได้อย่างชัดเจน^(3,4) ในขณะเดียวกัน ได้มีการใช้การผ่าตัดโดยวิธี transsphenoidal ซึ่งมีโรคแทรกซ้อนจากการผ่าตัดลดลงมาก⁽⁵⁾ เป็นผลให้การรักษามีผลเป็นที่น่าพอใจมากขึ้น ในขณะนี้มียารายงานผลการรักษาดังกล่าวที่ได้ติดตามผู้ป่วยเป็นระยะยาว เพื่อเปรียบเทียบผลการรักษาแต่ละชนิด ซึ่งจะช่วยให้ช่วยตัดสินใจในการเลือกผู้ป่วยรักษาโดยวิธีที่ได้ผลดีที่สุด

นอกจากนั้นในขณะนี้การวัดระดับโปรแลคตินในเลือด และการใช้ภาพรังสี CT Scan (computerized tomographic scan) ที่มีความสามารถตรวจก้อนเนื้องอกขนาดเล็ก ได้ถูกนำมาใช้แพร่หลายมากขึ้น⁽⁶⁾ ทำให้สามารถตรวจพบผู้ป่วยได้เร็วขึ้น รวมทั้งมีการตรวจพบก้อนเนื้องอกโดยบังเอิญในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการ ซึ่งจะทำให้เกิดปัญหาในการพิจารณาว่า จำเป็นจะต้องรักษาผู้ป่วยดังกล่าวหรือไม่ด้วยวิธีใด

1. อาการและอาการแสดงของโปรแลคตินโนมา (prolactinoma)

เนื้องอกของต่อมใต้สมองที่สร้างโปรแลคตินนั้น พบประมาณ 30-40% ของเนื้องอกของต่อมใต้สมองทั้งหมด⁽⁷⁾ พบในผู้ป่วยหญิงมากกว่าชาย ประมาณ 5 : 1⁽⁸⁾ อาการของโรคซึ่งเป็นผลจากการที่มีระดับฮอร์โมนสูงขึ้น ได้แก่ การขาดประจำเดือน น้่านมไหลและภาวะมีลูกยาก (infertility) ในผู้ป่วยหญิง และความรู้สึกทางเพศลดลงหรือหายไป (impotence) ในผู้ชาย นอกจากนี้ยังสามารถทำให้เกิดอาการที่เกิดจากก้อนเนื้องอกที่โตขึ้น ไปกดเนื้อเยื่อข้างเคียง เช่น อาการปวดศีรษะ, ความผิดปกติของลานสายตาชนิด bitem-

poral hemianopsia นอกจากนั้น เนื้องอกอาจโตไปกดต่อมใต้สมองส่วนที่สร้างฮอร์โมนอื่นทำให้เกิดภาวะต่อมใต้สมองทำงานต่ำได้

อาการนำของผู้ป่วยหญิงและชายนั้นต่างกัน เนื่องจากในเพศหญิงนั้นมีอาการขาดประจำเดือนและน้ำนมไหลหรือภาวะมีลูกยาก ที่จะทำให้ผู้ป่วยมาหาแพทย์ตั้งแต่เริ่มต้น จึงพบว่า ผู้หญิงส่วนใหญ่จะไม่พบอาการที่เกิดจากก้อนโตไปกดอวัยวะข้างเคียงและก้อนเนื้องอก ในเพศหญิงนั้น ส่วนใหญ่ (ประมาณ 2/3 ของผู้ป่วยทั้งหมด) มีขนาดเล็ก, (ไมโครอดีโนมา, micro adenoma) คือมีขนาดต่ำกว่า 10 มม.⁽⁹⁾ ในขณะที่ผู้ป่วยชายนั้น อาการที่เกิดจากระดับ โปรแลคติน สูงนั้นไม่ชัดเจน จึงทำให้ผู้ป่วยมาหาแพทย์ช้า จนกระทั่งก้อนโตไปกดอวัยวะต่าง ๆ ที่ใกล้เคียง ในผู้ชายเกือบทั้งหมดก้อนเนื้องอกจะมีขนาดใหญ่โตมากกว่าหรือเท่ากับ 10 มม.⁽¹⁰⁾ (มาโครอดีโนมา, macroadenoma)

2. การรักษาผู้ป่วยที่มีเนื้องอกที่สร้างโปรแลคติน

วิธีการรักษาเนื้องอกของต่อมใต้สมองที่สร้างโปรแลคติน ในปัจจุบันมี 3 วิธีคือ การผ่าตัดแบบ transsphenoid, การรักษาโดยการฉายแสงและการฉายแสง การพิจารณาว่าควรจะใช้การรักษาวิธีใด ในผู้ป่วยประเภทใดนั้น จำเป็นจะต้องวิเคราะห์ผลของการรักษา และภาวะแทรกซ้อนของการรักษาในแต่ละวิธี ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยวิธีต่าง ๆ ซึ่งได้สรุปไว้ดังนี้

2.1 การรักษาโดยการผ่าตัดแบบ transsphenoid

2.1.1 ผลของการรักษาพบว่าขึ้นอยู่กับขนาดของก้อนเนื้องอก ถ้าเป็นไมโครอดีโนมา จะได้ผลดี โดยทำให้ระดับโปรแลคตินลดลงสู่ระดับปกติหลังจากการผ่าตัดได้ประมาณ 74.7% ในขณะที่โนมาโครอดีโนมานั้นได้ผลไม่ดีนัก ระดับโปรแลคตินลดลงสู่ระดับปกติหลังจากการผ่าตัดประมาณ 29.3% เท่านั้น (ตารางที่ 1)⁽¹¹⁻²⁵⁾

ในผู้ป่วยชายพบว่า การผ่าตัดได้ผล โดยมีระดับโปรแลคตินลดลงสู่ระดับปกติได้น้อยคือประมาณ 18% (16,20,22,23,26-27) ในขณะที่ในผู้หญิงการผ่าตัดได้ผลดีกว่า โดยมีระดับโปรแลคตินลดลงสู่ระดับปกติ ประมาณ 56.7% ของผู้ป่วยทั้งหมด (ตารางที่ 1) ทั้งนี้เนื่องจากในผู้ป่วยชายเนื้องอกเป็นชนิดมาโครอดีโนมาเป็นส่วนใหญ่ ดังได้กล่าวไว้แล้วข้างต้น

Table 1 Results of transsphenoidal adenomectomy in female patients with prolactinoma.

authors	numbers of patients	Patients with normal prolactin level after surgery			
		macroadenoma		microadenoma	
		numbers	%	numbers	%
Casper et al ⁽¹¹⁾	16	1/3	33	10/13	77
Chang et al ⁽¹²⁾	22	0/6	0	10/16	63
Cowden et al ⁽¹³⁾	14	-	-	12/14	86
Hardy et al ⁽¹⁴⁾	80	17/34	50	42/46	91
Jaquet et al ⁽¹⁵⁾	33	0/15	0	13/18	72
Murray et al ⁽¹⁶⁾	13	2/7	29	4/6	67
Pelkonen et al ⁽¹⁷⁾	45	6/39	15	3/6	50
Post et al ⁽¹⁸⁾	30	3/13	23	14/17	82
Randall et al ⁽¹⁹⁾	84	10/30	33	39/54	72
Rawe et al ⁽²⁰⁾	29	3/8	38	14/21	67
Serri et al ⁽²¹⁾	44	5/16	31	24/28	50
Smallridge et al ⁽²²⁾	19	0/2	0	11/17	65
Tindall et al ⁽²³⁾	30	5/14	36	12/16	75
Tucker et al ⁽²⁴⁾	45	8/18	44	20/27	74
Wiebe et al ⁽²⁵⁾	13	-	-	5/13	38
all series	517	60/205	29.3	232/312	74.4
		292/517 (56.5%)			

นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่มีระดับโปรแลคตินสูงเกินกว่า 100 mg/ml นั้น การผ่าตัดได้ผลไม่ดีเท่ากับผู้ป่วยที่มีระดับโปรแลคตินต่ำกว่า 100 mg/ml คือพบว่าการ

ผ่าตัดได้ผลทำให้ระดับโปรแลคตินลดลงสู่ระดับปกติได้ประมาณ 24.8% ในกลุ่มแรก และได้ผลประมาณ 84.3% ในกลุ่มหลัง (ตารางที่ 2)^(7,9,16,18,23,20,27,28)

Table 2 Results of transsphenoidal adenomectomy in patients with prolactinoma, classified by pre-operative prolactin level.

authors	Percentage of patients with normal post-operative prolactin level	
	patients with preoperative prolactin level	
	≥ 100 ng/ml	≥ 100 ng/ml
Grisoli et al ⁽²⁷⁾	18 (2/11 cases)	67 (4/6 cases)
Keye et al ⁽⁹⁾	24 (5/21 cases)	65 (13/20 cases)
Landolt et al ⁽²⁸⁾	17 (2/12 cases)	-
Murray et al ⁽¹⁶⁾	-	100 (2/2 cases)
Nabarro et al ⁽⁷⁾	17 (2/12 cases)	-
Post et al ⁽¹⁸⁾	-	93 (13/14 cases)
Randall et al ⁽²⁰⁾	31 (14/45 cases)	90.5 (38/42 cases)
Tindall et al ⁽²³⁾	-	100 (5/5 cases)
all series	24.8 (25/101 cases)	84.3 (75/89 cases)

2.1.2 ผลแทรกซ้อนจากการผ่าตัด โรคแทรกซ้อนในระยะหลังผ่าตัดใหม่ ๆ พบว่ามีโรคแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นชั่วคราว พบประมาณ 10-30%⁽²³⁾ คือ เกิดเป็นเบาจืด

(transient diabetes insipidus) และเกิดน้ำไขสันหลังไหลออกทางจมูก (cerebrospinal fluid rhinorrhea) เป็นต้น โรคแทรกซ้อนรุนแรงนั้นได้แก่ การผ่าตัดที่ทำให้เกิดการ

กระทบกระเทือนต่อประสาทตา, ไฮโปทาลามัส, ภาวะหมดสติ, เลือดออกในสมองและเยื่อหุ้มสมองอักเสบ เป็นต้น ภาวะแทรกซ้อนรุนแรงนี้พบน้อยเช่นเดียวกับอัตราการตาย ผลแทรกซ้อนในระยะยาวได้แก่ การเกิดเบาหวาน ภาวะถาวร. การเกิดภาวะต่อมใต้สมองส่วนหน้าทำงานต่ำ ภาวะนี้พบน้อยเช่นกัน

2.1.3 การกลับเป็นของเนื้องอก Serri และคณะ⁽²¹⁾ ได้ติดตามผู้ป่วยภายหลังจากการทำการผ่าตัด 44 ราย เป็นเวลา 6 ปี พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีโครโมโปรแลคตินโนมา มีการกลับเป็น 50% (12 ใน 24 รายที่ได้ผลในระยะแรก) และในกลุ่มมาโครโปรแลคตินโนมา พบว่ามีอาการกลับเป็น 80% (4 จาก 5 รายที่ได้ผลในระยะแรก) ในขณะที่ Rodman และคณะ⁽²⁹⁾ พบว่ามีอาการกลับเป็น 17% ในผู้ป่วยไมโครโปรแลคตินโนมา หลังจากการติดตามผู้ป่วยหลังผ่าตัดเป็นเวลา 4 ปี

2.2 การรักษาโดยการใช้ยา

ยาที่ใช้รักษาคือยาในกลุ่ม dopamine ago-

nists ซึ่งได้แก่ โบรมิคริพติน, pergolide, metergoline, lisuride ยาที่ใช้กันแพร่หลายคือ โบรมิคริพติน ส่วนยาตัวอื่นมีผลการรักษาใกล้เคียงกัน แต่จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาตัวอื่นนั้น ยังไม่มากพอที่จะสรุปผลการรักษาได้

2.2.1 ผลการรักษาด้วยโบรมิคริพติน พบว่าผลในระยะสั้น^(2,33,34) จะเห็นผลใน 2-4 สัปดาห์ อาการปวดศีรษะและจอตาทึบภาพผิดปกติจะดีขึ้นภายใน 1 สัปดาห์ ระดับโปรแลคติน ลดลงอย่างรวดเร็วภายหลังจากการให้ยาเป็นชั่วโมง ผลในระยะยาวพบว่าได้ผลดีในไมโครโปรแลคตินโนมา โดยทำให้ระดับโปรแลคติน ลดลงสู่ระดับปกติและก่อนเนื้องอกประมาณ 80-90%⁽³³⁻³⁹⁾ ส่วนมาโครโปรแลคตินโนมา พบว่าได้ผลในการรักษาประมาณ 80-90% เช่นกันโดยทำให้ visual field defect ดีขึ้น ถ้อยแถลงอกมีขนาดเล็กลงและระดับโปรแลคติน ลดลงสู่ระดับปกติ ในขณะที่รับประทานยาอยู่ (ตารางที่ 3)^(3,26,27,40-48)

นอกจากนั้น ยังพบว่าอาการของภาวะต่อมใต้สมองส่วนหน้าทำงานต่ำดีขึ้น ในระหว่างที่รับประทานยาอยู่⁽⁴⁹⁾

Table 3 Results of bromocriptine therapy in patients with macroprolactinoma.

authors	number of patients	Visual field improvement	Decrease in tumor size	Normal prolactin level
Bergh et al ⁽⁴⁰⁾	7	-	-	6/7
Carter et al ⁽²⁶⁾	10	-	-	7/10
Chiodini et al ⁽⁴¹⁾	6	4/4	6/6	3/6
George et al ⁽⁴²⁾	1	1/1	1/1	0/1
Gomez et al ⁽⁴³⁾	3	-	-	3/3
Grisoli et al ⁽²⁷⁾	12	1/1	-	12/12
Liuzzi et al ⁽⁴⁴⁾	17	7/8	13/17	14/17
McGregor et al ⁽³⁾	2	1/1	2/2	2/2
Vaidya et al ⁽⁴⁵⁾	2	2/2	-	2/2
Velentzas et al ⁽⁴⁶⁾	1	1/1	1/1	1/1
Thorner et al ⁽⁴⁷⁾	2	1/1	2/2	1/2
Wollesen et al ⁽⁴⁸⁾	2	-	2/2	2/2
all series	65	18/19 (94.7%)	27/31 (87.1%)	53/65 (81.5%)

ไม่พบว่ามีภาวะดื้อยา เมื่อใช้ยาไปเป็นระยะเวลาสั้น⁽⁵⁰⁾ ไม่พบว่ามี teratogenic effect ต่อทารกในครรภ์⁽⁵¹⁾ และพบว่ามีผลดีในระยะยาวสามารถลดขนาดยาได้ โดยยังคงควบคุมอาการและระดับโปรแลคตินให้อยู่ในระดับปกติได้ในผู้ป่วยส่วนใหญ่⁽⁴⁴⁾ ในระยะเริ่มแรกนั้น การให้โบรมิคริพติน จะเริ่มด้วยขนาดประมาณ 5-20 มก.ต่อวัน เมื่อใช้ไปเป็น

ระยะเวลานานกว่า 2 ปี สามารถลดขนาดยาเหลือ 0.625 มก. ถึง 10 มก. ของโบรมิคริพตินต่อวัน ผู้ป่วยส่วนใหญ่ ถ้าหยุดยาจะมีระดับโปรแลคตินสูงขึ้น และเนื้องอกโตขึ้นกว่าปกติ⁽⁴⁸⁾ มีรายงานเพียง 1 รายที่สามารถหยุดยาได้โดยไม่มีอาการกลับเป็นของโรค⁽⁴⁴⁾

2.2.2 ผลแทรกซ้อนจากการใช้ยา⁽²⁾ ที่พบบ่อยได้แก่ อาการคลื่นไส้, อาเจียน, postural hypotension ซึ่งแก้ได้โดยเริ่มใช้ยาขนาดต่ำ เช่น 1.25 มก.ต่อวัน หลังอาหารเย็น นอกจากนั้นอาจพบอาการปวดศีรษะ, อ่อนเพลีย, คัดจมูก, ปวดท้อง, ท้องผูก, Raynaud's phenomenon, และอาการ hallucination ถ้าใช้ยาขนาดสูง ไม่ควรใช้ยาในผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจ coronary, peripheral vascular disease, ความดันโลหิตสูง, โรคตับ, และแพ้ยาพวก ergot alkaloids

2.3 การรักษาโดยการฉายแสง

ทำได้ 2 วิธี คือ วิธี conventional และ heavy particle ซึ่งวิธีหลังมีใช้เฉพาะในอเมริกา

2.3.1 ผลการรักษาประเมนได้ยาก เนื่องจากแพทย์ผู้รักษาส่วนใหญ่ใช้รักษา ร่วมกับการผ่าตัดหรือการใช้ยา ผลการรักษานั้นได้ผลไม่ดีนัก พบว่าจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับโปรแลคตินปกติภายหลังจากการฉายแสงโดยวิธี conventional นั้นมีน้อยเพียง 17.8%^(7,43,52) จะได้ผลดีเฉพาะในกลุ่มย่อยของผู้ป่วยที่มีระดับโปรแลคติน ก่อนการรักษาต่ำกว่า 100 ng/ml ซึ่งได้ผลประมาณ 43% ส่วนการฉายแสงด้วยวิธี heavy particle นั้น ได้ผลดีกว่า คือพบว่ามีระดับโปรแลคตินปกติ หลังจากการรักษาประมาณ 70%^(53,54)

2.3.2 ผลแทรกซ้อนจากการรักษาโดยการฉายแสงแบบ conventional นั้น พบว่าผลในระยะสั้นทำให้ผมร่วง, มีการบวมโตขึ้นของเนื้องอกระหว่างการฉายแสง และภาวะ serous otitis media ส่วนผลในระยะยาวทำให้เกิดภาวะต่อมใต้สมองส่วนหน้าทำงานต่ำ ซึ่งพบได้บ่อย นอกจากนั้นอาจทำให้เกิดการตายของเนื้อสมอง การทำลายของ optic chiasm และทำให้เกิดมะเร็ง ซึ่งพบได้น้อย

ผลแทรกซ้อนจากการฉายแสง heavy particle นั้นพบน้อยมาก^(53,54)

2.3.3 การกลับเป็นของโรค ขณะนี้ยังสรุปไม่ได้แน่นอน เนื่องจากไม่มีรายงานการติดตามผู้ป่วยภายหลังจากการรักษาเพียงพอที่จะประเมินผลได้

ดังนั้นพอสรุปได้ว่า การรักษาโดยการฉายแสงนั้นได้ผลช้า ใช้เวลาเป็นเวลานานหลายเดือนถึงหลายปี ผลการรักษาได้ผลไม่ดีนักและผลแทรกซ้อนในระยะยาวทำให้เกิดภาวะต่อมใต้สมองส่วนหน้าทำงานต่ำได้บ่อย

2.4 การรักษาโดยใช้วิธีรักษาหลายวิธีร่วมกัน

Weiss และคณะ⁽⁵⁵⁾ ใช้โบรโมคริปตินในการรักษาผู้ป่วยที่มีมาโครโปรแลคตินโนมา จำนวน 19 รายเพื่อให้ขนาดของเนื้องอกขนาดเล็กลงหลังจากนั้นจึงทำผ่าตัด พบ

ว่าในกลุ่มที่มีระดับโปรแลคตินปกติ ขณะให้โบรโมคริปตินจำนวน 10 ราย มีอัตราการหาย 70% ในขณะที่กลุ่มที่มีโปรแลคตินสูง ขณะกินยาก่อนผ่าตัด 9 ราย มีอัตราการหาย 22% ส่วน Esiri และคณะ พบว่าโบรโมคริปตินจะทำให้เกิด fibrosis ของก้อนเนื้องอกได้ เมื่อใช้รักษาไปนานกว่า 6 สัปดาห์ขึ้นไป ซึ่งอาจทำให้ผ่าตัดลำบากและไม่สามารถนำก้อนเนื้องอกออกหมด เนื่องจากมีการติดรั้งกับเนื้อเยื่อข้างเคียง⁽⁵⁶⁾ จึงแนะนำให้ผ่าตัดหลังให้โบรโมคริปตินภายใน 4 สัปดาห์

ข้อมูลในการรักษา โดยใช้หลายวิธีร่วมกันนี้ ยังมีไม่เพียงพอที่จะตัดสินผลและวิธีการรักษาที่แน่นอนได้ในขณะนี้

2.5 การเฝ้าดูอาการโดยไม่ต้องรักษา

เนื่องจากการใช้เอกซเรย์คอมพิวเตอร์แพร่หลายมากขึ้น และสามารถวัดระดับโปรแลคตินได้ และใช้กันอย่างแพร่หลายเช่นกัน จึงทำให้สามารถวินิจฉัยภาวะนี้ได้โดยบังเอิญ ในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการดังกล่าวมาแล้ว ซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้ส่วนใหญ่เป็นไมโครโปรแลคตินโนมา ปัญหาที่ตามมาคือมีความจำเป็นที่จะต้องรักษาผู้ป่วยเหล่านี้ทุกรายหรือไม่ ถ้าไม่รักษาจะมีการเปลี่ยนแปลงอย่างไรหรือไม่

จากการติดตามผู้ป่วยโดยไม่ได้ให้การรักษาเป็นระยะเวลา 3-20 ปี พบว่าไมโครโปรแลคตินโนมา ส่วนใหญ่อาการไม่ลุกลาม มีเพียงประมาณ 6% ที่อาการลุกลามมากขึ้น (ตารางที่ 4)^(7,57-58) และไม่พบภาวะแทรกซ้อนรุนแรง

นอกจากนั้นจากการศึกษาต่อมใต้สมองในผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากสาเหตุอื่น และได้รับการตรวจศพ พบว่าอุบัติการณ์ของไมโครอดีโนมา พบสูงถึง 20-30% และในกลุ่มนี้ ย้อมติดโปรแลคตินถึง 40% แสดงว่าไมโครโปรแลคตินโนมา มีอุบัติการณ์สูงถึง 8-12% ของประชากร⁽⁵⁹⁻⁶¹⁾ แต่จากอุบัติการณ์ของผู้ป่วยโปรแลคตินโนมา ที่ได้รับการวินิจฉัยมีเพียง 7 คนต่อประชากรแสนคน (0.007%) เท่านั้น⁽⁶²⁾ แสดงว่าไมโครโปรแลคตินโนมานั้น เป็นเนื้องอกที่โตช้า ไม่แสดงอาการในผู้ป่วยส่วนใหญ่

แต่อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยหญิงที่มีโปรแลคตินสูงอยู่เป็นระยะเวลานาน อาจมีการเสี่ยงต่อการเกิด premature osteoporosis ได้ พบว่ามี bone density ลดลง เนื่องจากมีฮอร์โมนเพศหญิงลดลง⁽⁶³⁾ แต่ยังไม่มียาว่ามีการศึกษาการใช้โบรโมคริปติน ในผู้ป่วยที่มีระดับโปรแลคตินสูง พบว่าสามารถเพิ่ม bone density ได้⁽⁶⁴⁾ เมื่อพิจารณา

ในแง่การลุกลามของเนื้องอกแล้ว ผู้ป่วยไมโครโพรแลคตินโนมา ที่ไม่มีอาการอาจไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษา แต่อย่างไรก็ตาม ผลของโพรแลคติน ที่มีต่อฮอร์โมนเพศหญิง

และต่อ bone density ในระยะยาวนั้นจำเป็นต้องศึกษาต่อไป

Table 4 Natural history of untreated microprolactinoma (follow up period of 3-20 years).

authors	numbers of patients	patients with progressive symptoms	patients with resumption of menstruation period	patients without any changes
March et al ⁽⁵⁷⁾	43	2	3	38
Weiss et al ⁽⁵⁸⁾	27	3	6	18
Nabarro et al ⁽⁷⁾	7	0	0	7
all series	77	5 (6.5%)	9 (11.7%)	63 (81.8%)

3. ปัญหาโพรแลคตินโนมากับการตั้งครรภ์

ปัญหาแรกคือ ผู้ป่วยจะมีภาวะ infertility ถ้าไม่ได้รับการรักษา ดังนั้นจึงจำเป็นต้องรักษา ถ้าต้องการตั้งครรภ์ การรักษาด้วยยาโบรโมครีพติน ซึ่งจะทำให้ประจำเดือนมาปกติ และสามารถตั้งครรภ์ได้ การรักษาด้วยวิธีอื่น เช่น การฉายแสงและผ่าตัดนั้น มีรายงานว่า ช่วยลดโรคแทรกซ้อนระหว่างการตั้งครรภ์ได้⁽⁶⁵⁻⁷⁸⁾ แต่อาจเป็นผลทำให้เกิดโรคแทรกซ้อนจากการรักษา ทำให้เกิดต่อมใต้สมองทำงานต่ำ และไม่สามารถมีบุตรได้ ดังนั้น ถ้าต้องการมีบุตรควรใช้การรักษา โดยทางยาก่อน

ปัญหาที่ 2 คือ ผลของการตั้งครรภ์ต่อโพรแลคตินโนมา ถึงแม้ว่าภาวะการตั้งครรภ์อาจมีผลในการกระตุ้น lactotroph และอาจทำให้เนื้องอกโตไปกดเนื้อเยื่อข้างเคียงได้ แต่พบว่าภาวะแทรกซ้อนระหว่างการตั้งครรภ์ เช่น ปวดศีรษะ, visual field defect ในผู้ป่วยไมโครโพรแลคตินโนมา พบน้อยมาก (ประมาณ 2%)⁽⁷⁹⁻⁸⁶⁾ ส่วนในผู้ป่วยมาโครโพรแลคตินโนมา มีภาวะแทรกซ้อนประมาณ 29%^(65-72,74-77) และในผู้ป่วยที่มีอาการเหล่านี้ สามารถรักษาได้ผลดีด้วย โบรโมครีพติน หรือการผ่าตัดแบบ transsphenoid ในระยะหลังคลอด มีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งมีระดับโพรแลคตินลดลง อาจเนื่องมาจากเนื้องอกโตขึ้นระหว่างการตั้งครรภ์ และมี ischemia และ necrosis เกิดขึ้นหลังคลอด⁽⁸⁹⁾

ปัญหาที่ 3 คือ ผลของภาวะโพรแลคตินสูง ในระหว่างการตั้งครรภ์ต่อเด็กนั้น ไม่พบว่าภาวะนี้มีผลต่อการตั้งครรภ์ และเด็กแตกต่างจากสตรีปกติ⁽⁸⁸⁾

ปัญหาที่ 4 คือ การรักษาในระหว่างการตั้งครรภ์ เมื่อให้โบรโมครีพติน จนตั้งครรภ์แล้วแนะนำให้หยุดยา เมื่อ

ทราบว่าตั้งครรภ์ เนื่องจากว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีการเปลี่ยนแปลง ในระหว่างการตั้งครรภ์ ถึงแม้ว่าจะไม่พบหลักฐานว่าโบรโมครีพติน มี teratogenic effect ต่อทารก⁽⁵⁷⁾ และเมื่อติดตามการเจริญเติบโตและพัฒนาการของเด็กที่แม่ได้รับโบรโมครีพติน ในระหว่างการตั้งครรภ์เป็นระยะเวลา 5 ปีแล้ว ไม่พบว่ามีความผิดปกติแต่อย่างไร⁽⁵²⁾ อย่างไรก็ตามอาจจำเป็นต้องให้ยา เมื่อพบว่ามีอาการภาวะแทรกซ้อนเกิดขึ้นในระหว่างการตั้งครรภ์^(78, 79)

ปัญหาที่ 5 การเลี้ยงลูกด้วยนมมารดาหลังคลอด ไม่พบว่าจะทำให้เกิดโรคแทรกซ้อนถึงแม้ว่าการดูนมจะเป็นการกระตุ้นโพรแลคติน ให้หลังมากขึ้นก็ตาม^(81,90)

4. สรุปแนวทางการพิจารณาการรักษาผู้ป่วยที่มีโพรแลคติน (ตารางที่ 5)

การติดตามผลการรักษาโดยวิธีต่าง ๆ โดยเฉพาะการใช้ยา และการผ่าตัดแบบ transsphenoid, ในระยะยาวนั้น ทำให้เป็นแนวทางช่วยในการตัดสินใจรักษาผู้ป่วยโพรแลคตินโนมาได้ถูกต้องมากขึ้น ถึงแม้ว่าจะยังมีข้อถกเถียงการใช้วิธีต่าง ๆ อยู่บ้าง

ผู้ป่วยที่เป็นมาโครโพรแลคตินโนมานั้น เป็นที่เห็นเด่นชัดว่าควรรักษาด้วยยา เนื่องจากว่าการผ่าตัดนั้น สามารถลดระดับโพรแลคตินสู่ระดับปกติในผู้ป่วยจำนวนน้อย และมีการกลับเป็นของโรคสูง ซึ่งเป็นเหตุให้จำเป็นต้องการรักษาด้วยยากินในที่สุด ดังนั้นจึงไม่สมควรเสี่ยงต่อโรคแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นจากผ่าตัดโดยไม่จำเป็น ถึงแม้ว่าผู้ป่วยจะมี visual field defect การรักษาด้วยยาจะทำให้อาการดีขึ้นได้ โดยการรักษาด้วยยากินอย่างเดียว ยกเว้นในกรณีเดียวที่ควรทำ

Table 5 Guideline for management of patients with prolactinoma.

Type of patients	Treatment of choice	Special conditions
1. microadenoma	1. transsphenoidal hypophysectomy 2. medical treatment 3. no treatment	poor socioeconomic status future plan for pregnancy during pregnancy no symptoms, no concern about fertility or amenorrhea
2. macroadenoma	medical treatment	

การผ่าตัดทันที คือเมื่อเกิดภาวะ pituitary apoplexy ผู้ป่วยที่เป็นไมโครอะดีโนมา นั้น เนื่องจากผลของการผ่าตัดนั้นทำให้ระดับโปรแลคตินลดลงสู่ระดับปกติได้ในผู้ป่วยส่วนใหญ่และการกลับเป็นในระยะแรกไม่สูง จึงควรใช้การผ่าตัด transsphenoid ในผู้ป่วยที่มีฐานะยากจน ในกรณีนี้ผู้ป่วยมีแผนการที่จะตั้งครรภ์ควรรักษาโดยใช้ยา

ก่อน เนื่องจากว่าถ้าผ่าตัดแล้วมีโรคแทรกซ้อน ทำให้ต่อมใต้สมองส่วนหน้าทำงานต่ำ จะทำให้ไม่สามารถตั้งครรภ์ได้ในผู้ป่วยที่มีฐานะดี และสามารถรับประทานยาได้สม่ำเสมอ ควรใช้การรักษาด้วยยา ในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการหรือ ไม่กังวลต่ออาการนั้น การรักษาอาจไม่จำเป็น เพียงแต่ติดตามดูอาการเป็นระยะไป

อ้างอิง

- Hirsch O. Pituitary tumor : a borderland-between cranial and trans-sphenoidal surgery. N Engl J Med 1956 May 17; 254(20) : 937-939
- Vance ML, Evans WS, Thorner MO. Bromocriptine. Ann Intern Med 1984 Jan; 100(1) : 78-91
- McGregor AM, Scanlon MF, Hall K, Cook DB, Hall R. Reduction in size of a pituitary tumor by bromocriptine therapy. N Engl J Med 1979 Feb 8; 300(6) : 291-293
- Kellett J, Friesen HG. Bromocriptine and pituitary disorders. Ann Intern Med 1979 Jun; 90(6) : 980-982
- Hardy J. Transsphenoidal hypophysectomy. J Neurosurg 1971 Apr ; 34 (4) : 582-594
- Weisberg LA. Computed tomography in the diagnosis of intracranial disease. Ann Intern Med 1979 Jul ; 91 (1) : 87-105
- Nabarro JDN. Pituitary prolactinomas. Clin Endocrinol 1982 Aug ; 17 (2) : 129-155
- Daughaday WH. The anterior pituitary. In : Wilson JD, Foster DW, eds. William's Textbook of Endocrinology 7th ed. Philadelphia : W.B. Saunders, 1985. 568-613
- Keye WR, Chang RJ, Monroe SE, Wilson CB, Jaffe RB. Prolactin-secreting pituitary adenomas in women. II. Menstrual function, pituitary reserves, and prolactin production following microsurgical removal. Am J Obstet Gynecol 1979 Jun 15 ; 134 (4) : 360-365
- Hulting AL, Muhr C, Lundberg PO, Werner S. Prolactinomas in men : clinical characteristics and the effect of bromocriptine treatment. Acta Med Scand 1985 ; 217 : 101-109
- Casper RF, Rakoff JS, Quigley ME, Gilliland B, Alksne J, Yen SSC. Changes in pituitary hormones during and following transsphenoidal removal of prolactinomas. Am J Obstet Gynecol. 1980 Feb 15; 136 (4) : 518-523
- Chang RJ, Keye WR, Young JR, Wilson CB, Jaffe RB. Detection, evaluation, and treatment of pituitary microadenomas in patients with galactorrhea and amenorrhea. Am J Obstet Gynecol 1977 Jun 15; 128 (4) : 356-363
- Cowden EA, Ratcliffe JG, Thomson JA, Macpherson P, Doyle D, Teasdale GM. Tests of prolactin secretion in diagnosis of prolactinomas. Lancet 1979 Jun 2; I (8127) : 1155-1158
- Hardy J, Beauregard H, Robert F. Prolactin-secreting pituitary adenomas : transsphenoidal microsurgical treatment. In : Robyn C, Harter M, eds. Progress in Prolactin Physiology and Pathology. New York : Elsevier North-Holland Biomedical Press, 1978. 362-370
- Jaquet P, Grisoli F, Guibout M. Lissitzky JC, Carayon P. Prolactin secreting tumors.

- endocrine status before and after surgery in 33 women. *J Clin Endocrinol Metab* 1978 Mar ; 46 (3) : 459
16. Murray FT, Osterman J, Sulewski J, Page R, Bergland R, Hammond JM. Pituitary function following surgery for prolactinomas. *Obstet Gynecol* 1979 Jul ; 54 (1) : 65-73
 17. Pelkonen R, Grahne B, Hirvonen E, Karonen SL, Salmi J, Tikkanen M, Valtonen S. Pituitary function in prolactinoma. Effect of surgery and postoperative bromocriptine therapy. *Clin Endocrinol* 1981 Apr; 14 (4) : 335-348
 18. Post KD, Biller BJ, Adelman LS, Molitch ME, Wolpert SM, Reichlin S. Selective transsphenoidal adenomectomy in women with galactorrhea-amenorrhea. *JAMA* 1979 Jul 13 ; 242 (2) : 158-162
 19. Rawe SE, Williamson HO, Levine JH, Phansey SA, Hungerford D, Adkins WY. Prolactinomas : surgical therapy, indications and results. *Surg Neurol* 1980 Sep; 14 (3) : 161-167
 20. Randall RV, Laws ER, Abboud CF, Ebersold MJ, Kao PC, Scheithauer BW. Transsphenoidal microsurgical treatment of prolactin-producing pituitary adenomas : results in 100 patients. *Mayo Clin Proc* 1983 Feb; 58 (2) : 108-121
 21. 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 Aug 4 ; 309 (5) : 280-283
 22. Smallridge RC, Martins AN. Transsphenoidal surgery for prolactin-secreting pituitary tumor: a study of 28 cases and review of the literature. *South Med J* 1982 Aug; 75 (8) : 963-968
 23. Tindall GT, McLanahan CS, Christy JH. Transsphenoidal microsurgery for pituitary tumors associated with hyperprolactinemia. *J Neurosurg* 1978 Jun ; 48 (6) : 849-860
 24. Tucker G, Grubb SR, Wigand JP, Taylon A, Lankford HV, Blanckard WG, Becker DP. Galactorrhea-amenorrhea syndrome : follow-up of forty-five patients after pituitary tumor removal. *Ann Intern Med.* 1981 Mar ; 94 (3) : 302-307
 25. Wiebe RH, Kramer RS, Hammond CB. Surgical treatment of prolactin-secreting microadenomas. *Am J Obstet Gynecol* 1979 May 1; 134 (1) : 49-55
 26. Carter JN, Tyson JE, Tolis G, Van Vliet S, Faiman C, Friesen HG. Prolactin-secreting tumors and hypogonadism in 22 men. *N Engl J Med* 1978 Oct 19 ; 299 (16) : 847-852
 27. Grisole F, Vincentelli F, Jaquet P, Guibout M, Hassoun J, Farnarier P. Prolactin secreting adenoma in 22 men. *Surg Neurol* 1980 Apr ; 13 (4) : 241-247
 28. Landolt AM. Surgical treatment of pituitary prolactinomas : postoperative prolactin and fertility in seventy patients. *Fertil Steril* 1981 Jun ; 35 (6) : 620-625
 29. Rodman EF, Molitch ME, Post KD, Biller BJ, Reichlin S. Long-term follow-up of transsphenoidal selective adenomectomy for prolactinoma. *JAMA* 1984 Aug 17; 252 (7) : 921-924
 30. Domingue JN, Richmond IL, Wilson CB. Results of surgery in 114 patients with prolactin-secreting pituitary adenomas. *Am J Obstet Gynecol* 1980 May 1 ; 137 (1) : 102-108
 31. Kern EB, Laws ER, Randall RV, Westwood WB. A transseptal-transsphenoidal approach to the pituitary : an old approach a new technique in the management of pituitary tumor and related disorders. *Postgrad Med* 1978 Jun; 63 (6) : 97-108
 32. Wilson CB, Dempsey LC. Transsphenoidal microsurgical removal of 250 pituitary adenomas. *J Neurosurg* 1978 Jan; 48 (1) : 13-22
 33. Thorner MO, Besser GM. Bromocriptine treatment of hyperprolactinaemic hypogonadism. *Acta Endocrinol (Suppl)* 1978; 88(216) : 131-146
 34. Friesen HG, Tolis G. The use of bromocriptine in the galactorrhea-amenorrhoea syndromes : The Canadian cooperative study. *Clin Endocrinol* 1977 ; 6 (Suppl) : 91s-99s
 35. Bergh T, Nillius SJ, Wide L. Bromocriptine treatment of 42 hyperprolactinaemic women with secondary amenorrhoea. *Acta Endocrinol* 1978 Jul; 88 (3) : 435-451
 36. Eversmann T, Fahlbusch R, Rjosk HK, von Werder K. Persisting suppression of prolactin secretion after long-term treatment with bromocriptine in patients with prolactinomas. *Acta Endocrinol* 1979 Nov; 92 (3) : 413-427
 37. Ambrosi B, Travaglini P, Moriondo P, Nissim M, Nava C, Bochicchio D, Faglia G. Effect of bromocriptine and metergoline in the

- treatment of hyperprolactinaemic states. *Acta Endocrinol* 1982 May; 100 (1) : 10-17
38. Wass JA, Williams J, Charlesworth M, Kingsley DPE, Halliday AM, Doniach I, Rees LH, McDonald WI, Besser GM. Bromocriptine in management of large pituitary tumors. *Br Med J (Clin Res)* 1982 Jun 26; 284 (6333) : 1098-1911
39. Prescott RW, Johnson DG, Kendall-Taylor P, Crombie A, Hall K, McGregor A, Hall R. Hyperprolactinaemia in men-response to bromocriptine therapy. *Lancet* 1982 Jan 30; 1 (8266) : 245-248
40. Bergh T, Nillius SJ, Wide L. Bromocriptine treatment of seven women with primary amenorrhoea and prolactin secreting pituitary tumors. *Clin Endocrinol* 1979 Feb; 10 (2) : 145-154
41. Chiodini P, Liuzzi A, Cozzi R, Verde G, Oppizzi G, Dallabonzana D, Spelta B, Sivestrini F, Borghi G, Luccarelli G, Rainer E, Horowski R. Size reduction of macroprolactinomas by bromocriptine or lisuride treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1981 Oct; 53 (4) : 737-743
42. George SR, Burrow GN, Zinman B, Ezrin C. Regression of pituitary tumors, a possible effect of bromoergocryptine. *Am J Med* 1979 Apr ; 66 (4) : 697-702
43. Gomez F, Reyes FI, Faiman C. Nonpuerperal galactorrea and hyperprolactinemia : clinical findings, endocrine features and therapeutic response in 56 cases. *Am J Med* 1977 May; 62 (5) : 648-660
44. Liuzzi A, Dallabonzana D, Oppizzi G, Verde GG, Cozzi R, Chiodini P, Luccarelli G. Low doses of dopamine agonists in the long-term treatment of macroprolactinomas. *N Engl J Med* 1985 Sep 12; 313 (11) : 656-659
45. Vaidya RA, Aloorer AD, Rege NR, Maskati BT, Jahangir RP, Sheth AR, Pandya SK. Normalization of visual fields following bromocriptine treatment in hyperprolactinemic patients with visual field constriction. *Fertil Steril* 1978 Jun 1; 29 (6) : 632-636
46. Velentzas C, Carras D, Vassilouthis J. Regression of pituitary prolactinoma with bromocriptine administration. *JAMA* 1981 Mar 20; 245(11) : 1149-1150
47. Thorne MO, Perryman RL, Rogol AD, Conway BP, Macleod RM, Login IS, Morris JL. Rapid changes of prolactinoma volume after withdrawal and reinstatement of bromocriptine. *J Clin Endocrinol Metab* 1981 Sep ; 53 (3) : 480-483
48. Wollesen F, Andersen T, Karle A. Size reduction of extrasellar pituitary tumors during bromocriptine treatment, quantitation of effect on different type of tumor. *Ann Intern Med* 1982 Mar; 96 (3) : 281-286
49. Murray FT, Cameron DF, Ketchum C. Return of gonadal function in men with prolactin-secreting pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1984 Jul; 59 (1) : 79-85
50. Corenblum B, Taylor PJ. Long-term follow-up of hyperprolactinemic women treated with bromocriptine. *Fertil Steril* 1983 Nov; 40 (5): 596-599
51. Turkalj I, Braun P, Krupp P. Surveillance of bromocriptine in pregnancy. *JAMA* 1982 Mar 19; 247 (11) : 1589-1591
52. Antunes JL, Housepian EM. Prolactin-secreting pituitary tumors. *Ann Neurol* 1977 Aug; 2 (2) : 148-153
53. Kjellberg RN, Kliman B. Radiosurgery therapy for pituitary adenoma. In : Post KD, Jackson I, Raichlin S, eds. *The Pituitary Adenoma*. New York : Plenum Medical Book, 1980. 459-478
54. Linfoot JA. Heavy ion therapy : alpha particle therapy of pituitary tumor. In : Linfoot JA, ed. *Recent Advances in the Diagnosis and Treatment of Pituitary Tumors*. New York : Rowen Press, 1979.245-267
55. Weiss MH, Wycoff RB, Yadley R, Gott P, Gott P, Feldon S. Bromocriptine treatment of prolactin-secreting tumors : surgical implications. *Neurosurgery* 1983 Jun; 12 (6): 640-642
56. Esiri MM, Bevan JS, Burke CW, Adams CBT. Effect of Bromocriptine treatment on the fibrous tissue content of prolactin-secreting and nonfunctioning macroadenomas of the pituitary gland. *J Clin Endocrinol Metab* 1986 Aug; 63 (2) : 383-388
57. March CM, Kletzky OA, Davajan V, Teal J, Weiss M, Apuzzo MLJ, Marrs RP, Mishell DR. Longitudinal evaluation of patients with untreated prolactin secreting pituitary adenomas. *Am J Obstet Gynecol* 1981 Apr 1; 139 (7) : 835-844
58. Weiss MH, Teal J, Gott P, Wycoff R, Yadley R, Apuzzo MLJ, Giannotta SL, Kletzky O, March C. Natural history of microprolactinomas : six-year follow-up. *Neurosurgery* 1983 Feb; 12 (2) : 180-183

59. Cestello RT. Subclinical adenoma of the pituitary gland. *Am J Pathol* 1936; 12 : 205-215
60. Burrow GN, Wortzman G, Rewcastle NB, Holgate RC, Kovacs K. Microadenomas of the pituitary and abnormal sellar tomograms in an unselected autopsy series. *N Engl J Med* 1981 Jan 15; 304 (3) : 156-158
61. Gold EB. Epidemiology of pituitary adenomas. *Epidemiol Rev* 1981 ; 3 : 163-183
62. Annegers JF, Coulam CB, Abboud CF, Laws ER, Kurland LT. Pituitary adenoma in Olmsted County, Minnesota, 1935-1977. a report of an increasing incidence of diagnosis in women of childbearing age. *Mayo Clin Proc* 1978 Oct; 53(10) : 641-643
63. Klibanski A, Neer RM, Beitins IZ, Ridgway C, Zervas NT, McArthur JW. Decreased bone density in hyperprolactinemic women. *N Engl J Med* 1980 Dec 25; 303 (26) : 1511-1514
64. Klibanski A, Greenspan SL. Increase in bone mass after treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. *N Engl J Med* 1986 Aug 28; 315 (9) : 542-546
65. Mornex R, Orgiazzi J, Hugues B, Gagnaire JC, Claustrat B. Normal pregnancies after treatment of hyperprolactinemia with bromocriptine, despite suspected pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1978 Aug ; 47 (2) : 290-295
66. Bergh T, Nillius SJ, Enoksson P, Larsson SG, Wide L. Bromocriptine-induced pregnancies in women with large prolactinomas. *Clin Endocrinol* 1982 Dec; 17 (6) : 625-631
67. Thorner MO, Edwards CRW, Charlesworth M, Dacie JE, Moulton PJA, Rees LH, Jones AE, Besser GM. Pregnancy in patients presenting with hyperprolactinaemia. *Br Med J* 1979 Sep; 2 (6193) : 771-774
68. Crosignani PG, Ferrari C, Scarduelli C, Picciotti MC, Caldara R, Malinverni A. Spontaneous and induced pregnancies in hyperprolactinemic women. *Obstet Gynecol* 1981 Dec; 58(6) : 708-713
69. Shewchuk AB, Adamson GD, Lessard P, Ezrin C. The effect of pregnancy on suspected pituitary adenomas after conservative-management of ovulation defects associated with galactorrhea. *Am J Obstet Gynecol* 1980 Mar 1; 136(5) : 659-666
70. Gemzell C, Wang CF. Outcome of pregnancy in women with pituitary adenoma. *Fertil Steril* 1979 Apr ; 31 (4) : 363-372
71. Lamberts SW, Klijn JG, de Lange SA, Singh R, Stefanko SZ, Birkenhager JC. The incidence of complications during pregnancy after treatment of hyperprolactinemia with bromocriptine in patients with radiologically evident pituitary tumors. *Fertil Steril* 1979 Jun; 31 (6) : 614-619
72. Bergh T, Nillius SJ, Wide L. Clinical course and outcome of pregnancies in amenorrhoeic women with hyperprolactinaemia and pituitary tumours. *Br Med J* 1978 Apr 8; 1 (6117) : 875-880
73. Thorner MO, Besser GM, Jones A, Dacie J, Jones AE. Bromocriptine treatment of female infertility : report of 13 pregnancies. *Br Med J* 1975 Dec 20; 4 (5998) : 694-697
74. Child DF, Grodon H, Mashiter K, Joplin GF. Pregnancy, prolactin, and pituitary tumors. *Br Med J* 1975 Oct 11; 4(5988) 87-89
75. Rjosk HK, Fahlbusch R, von Werder K. Influence of pregnancies on prolactinoma. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1982; 100 (3) : 337-346
76. Randall S, Laing I, Chapman AJ, Shalet SM, Beardwall CG, Kelly WF, Davies D : Pregnancies in women with hyperprolactinaemia : obstetric and endocrinological management of 50 pregnancies in 37 women. *Br J Obstet Gynaecol* 1982 Jan; 89 (1) : 20-23
77. Kelly WF, Doyle Mashiter K, Bank LM, Gordon H, Joplin GF. Pregnancies in women with hyperprolactinemia : clinical course and obstetric complications of 41 pregnancies in 27 women. *Br J Obstet Gynecol* 1979 Sep; 86 (9) : 698-705
78. Ruiz-Velasco V, Tolis G. Pregnancy in hyperprolactinemic women. *Fertil Steril* 1984 Jun ; 41 (6) : 793-805
79. Jewelewicz R, Vande Wiele RL. Clinical course and outcome of pregnancy in twenty-five patients with pituitary microadenomas. *Am J Obstet Gynecol* 1980 Feb 1; 136 (3) : 339-343
80. Hammond CB, Haney AF, Land MR, Van der Merwe JV, Ory SJ, Wiebe RH. The outcome of pregnancy in patients with treated and

- untreated prolactin-secreting pituitary tumors. *Am J Obstet Gynecol* 1983 Sep; 147 (2) : 148-157
81. Divers WA Jr, Yen SS. Prolactin-producing microadenomas in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1983 Oct; 62 (4) : 425-429
82. Daya S, Shewchuk AB, Bryceland N. The effect of multiparity on intrasellar prolactinomas. *Am J Obstet Gynecol* 1984 Mar 1; 148 (5) : 512-515
83. Andersen AN, Starup J, Tabor A, Jensen HK, Westergaard JG. The possible prognostic value of serum prolactin increment during pregnancy in hyperprolactinaemic patients. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1983 Jan; 102 (1): 1-5
84. Rjosk HK, Fahlbusch R, von Werder K. Influence of pregnancies on prolactinomas. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1982 Jul; 100 : 337-346
85. Zarate A, Canales ES, Alger M, Forsbach G. The effect of pregnancy and lactation on pituitary prolactin-secreting tumours. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1979 Nov; 92(3) : 407-412
86. Corenblum B. Successful outcome of ergocryptine-induced pregnancies in twenty-one women with prolactinsecreting pituitary adenomas. *Fertil Steril* 1979 Aug; 32 (2) : 183-186
87. Rojanasakul A. Pregnancy in hyperprolactinemic women. *Ramathibodi Med J* 1984 Oct-Dec; 7 (4) : 263-273
88. Kaltreider DF, Kohl S. Epidemiology of preterm delivery. *Clin Obstet Gynecol* 1980 Mar; 23 (1) : 17-31
89. Konopka P, Raymond JP, Merceron RE, Seneze J. Continuous administration of bromocriptine in the prevention of neurological complications in pregnant women with prolactinomas. *Am J Obstet Gynecol* 1983 Aug 15; 146 (8) : 935-938
90. Molitch ME, Reichlin S. Hyperprolactinemic disorders. *DM* 1982 Jun; 28 (9) : 1-58