

# Epidemiologija tumora hipofize

## Epidemiology of pituitary tumors

Živko Gnjiđić\*, Darko Stipić

**Sažetak.** Prema brojnim istraživanjima adenomi hipofize vrlo su česte neoplazme, a među njima su najčešći prolaktinomi. Suvremene epidemiološke studije pokazuju da su adenomi hipofize 3 do 5 puta učestaliji nego što se mislilo. Razvojem i dostupnošću modernih neuroradioloških metoda, kao i pouzdanim mjerenjem koncentracije hormona u plazmi bolesnika, dijagnoza adenoma hipofize postala je jednostavnija i pouzdanija. Sve češće susrećemo tzv. incidentalome, tzv. slučajno nađene tumore hipofize, kod potpuno asimptomatskih bolesnika, bez biokemijskih ili neuroloških promjena.

Adenomi hipofize najčešće se dijagnosticiraju u mladih žena u reproduktivnoj dobi. Kod muškaraca i starijih osoba su rjeđi, a obično se dijagnosticiraju u uznapredovanoj fazi kao nefunkcionalni adenomi ili makroprolaktinomi s dominacijom neuroloških ispada u kliničkoj slici. U djetinjstvu su rijetki, a mogu se javiti i u obliku nasljednih adenoma hipofize. Atipični invazivni adenomi javljaju se u 15 % makroadenoma hipofize, a maligna alteracija izuzetno je rijetka. Cijena njihovog liječenja je visoka. Poznavanje epidemioloških podataka omogućuje kvalitetnije planiranje kliničke obrade u zdravstvenom sustavu uz smanjenje nepotrebnog morbiditeta, kao i troškova liječenja.

**Ključne riječi:** adenomi hipofize, epidemiologija

**Abstract.** According to numerous studies pituitary adenomas are very common neoplasms with prolactinomas as the most frequent. Contemporary epidemiological studies show that pituitary adenomas are 3 to 5 times more common than previously thought. The diagnosis of pituitary adenomas has become more simple and accurate with development and availability of modern neuroradiological methods as well as reliable measurement of hormone concentration in patient plasma. Today we frequently encounter pituitary adenomas which were found by coincidence in completely asymptomatic patients who have no laboratory or neurological abnormalities. These tumors are called incidentalomas.

Pituitary adenomas are most frequently diagnosed among young women in their reproductive age. In men and older people they are less common and are usually recognized in advanced stages as nonfunctional adenomas or macroprolactinomas with neurological abnormalities as major clinical features. Childhood pituitary adenomas are also rare and can occur as inherited pituitary adenomas. Atypical invasive adenomas occur in 15 % of pituitary macroadenomas and malignant alteration is extremely rare. Although the price of treatment is very high, knowing epidemiological data enables better planning of resources in the health system and decreases the unnecessary morbidity and costs of treatment.

**Key words:** epidemiology, pituitary adenomas

Klinika za neurokirurgiju,  
KBC "Sestre milosrdnice", Zagreb

Prispjelo: 20. 1. 2011.  
Prihvaćeno: 20. 3. 2011.

Adresa za dopisivanje:  
**Doc. dr. sc. Živko Gnjiđić, dr. med.**  
Klinika za neurokirurgiju  
KBC "Sestre milosrdnice"  
Vinogradska cesta 29, 10 000 Zagreb  
e-mail: zgnjdic@kbsm.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

## UVOD

Adenomi hipofize zbog svojih osebujnih bioloških i kliničkih manifestacija pobuđivali su interes brojnih istraživača i kliničara, no epidemiološke studije njihove učestalosti nisu česte.

Raširena je percepcija da su tumori hipofize relativno rijetki i da čine oko 10 % svih intrakranijskih tumora. Navedeni podatak naći ćemo u brojnim časopisima i udžbenicima, premda je već dugo netočan i neaktualan<sup>1</sup>.

Unatoč općoj percepciji da se radi o rijetkim tumorima, razvoj i dostupnost modernih dijagnostičkih metoda omogućio je sve veći broj novootkrivenih adenoma hipofize. Prema različitim epidemiološkim studijama prevalencija adenoma hipofize tri puta je veća nego što se mislilo.

Posljednjih 80 godina povremeno se javljaju zapažanja o učestalosti adenoma hipofize temeljena na obdukcijским nalazima umrlih osoba bez prethodno manifestne kliničke slike bolesti hipofize<sup>2</sup>. Prva zapažanja o velikoj učestalosti tumora hipofize sežu u 1936. godinu, kada su Costello i sur. objavili nalaz od 22,5 % adenoma hipofize na autopsijama 1000 osoba umrlih od različitih uzroka, nepovezanih s bolestima hipofize<sup>3</sup>. Mosca i sur. 1980. godine izvještavaju o 24 % tumora hipofize nađenih na neselekcioniranom obdukcijском materijalu<sup>4</sup>. Burrov i sur. 1981. godine izvještavaju da su na neselekcioniranom obdukcijском materijalu našli adenome hipofize u čak 26,7 % obduciranih<sup>5</sup>.

Opisuje se stalni trend povećanja broja novootkrivenih tumora hipofize zahvaljujući sve većem broju educiranih endokrinologa, dostupnosti radioimunoloških (RIA) metoda i osobito neuroradiološke dijagnostike. Novi podaci upućuju na 3 do 5 puta veću prevalenciju adenoma hipofize nego što se to ranije mislilo<sup>2,6</sup>. Gotovo identične rezultate i zaključke o vrlo visokoj prevalenciji adenoma hipofize navodi i Ezzat i sur. 2004. godine<sup>7</sup>. Upotreba visokorezolucijskih neuroslikovnih metoda osobito magnetske rezonance (MR) pronašla je u oko 20 % normalnih hipofiza adenome od 3 mm i više u promjeru<sup>8</sup>. Hall i sur. slično opi-

suju visoku incidenciju vidljivih adenoma hipofize na MR snimkama na skupinama bolesnika bez prethodno manifestne bolesti hipofize<sup>9</sup>. Slučajno nađeni tumori hipofize kod potpuno asimptomatskih bolesnika, bez biokemijskih ili neuroloških promjena, nazvani su *incidentalomi*. Njihova učestalost u nekoj regiji direktno je proporcionalna s dostupnošću modernih neuroslikovnih tehnika<sup>10</sup>. Incidencija je rasla s porastom dobi na vrijednosti veće od 30 % u osoba između 50 i 60 godina, bez kliničkih znakova pituitarne bolesti<sup>11,12</sup>. Tumori su većinom u početku bili asimptomatski i klinički nefunkcionalni, ali su često kasnije prepoznati kao gonadotropinomi, ili se radilo o prolaktinomima koji još nisu uzrokovali bolesniku prepoznatljive kliničke simptome.

Unapređenje i sve veća dostupnost neuroradioloških visokorezolutnih slikovnih metoda, pouzdana biokemijska detekcija hormonalnih poremećaja i poboljšanje mikrokirurških minimalno invazivnih tehnika povećali su broj operacijskih zahvata, pa u nekim serijama, ovisno o interesu operatera ili institucije, adenomi hipofize predstavljaju oko 25 % kirurški tretiranih intrakranijskih tumora<sup>2,13</sup>.

## UČESTALOST POJEDINIH VRSTA ADENOMA HIPOFIZE

Prolaktinomi su najčešći hormonalno aktivni tumori i javljaju se u 40 % – 45 % svih adenoma hipofize. Somatotropinomi i adenomi koji stvaraju adenokortikotropni hormon (engl. *adenocorticotrophic hormone*; ACTH) zastupljeni su u 10 i 15 % svih slučajeva adenoma hipofize, dok su adenomi koji stvaraju tireotropin (engl. *thyroid stimulating hormone*; TSH) znatno rjeđi. Hipersekrecijski sindrom nije prisutan u jedne trećine bolesnika s tumorom hipofize, ali se oni prezentiraju sa simptomima povećanja intrakranijske mase, kao što su glavobolja, mučnina, povraćanje, hijazma sindrom ili sindrom kavernoznog sinusa ili pak hipopituitarizma zbog lezije hipofize ili hipotalamusa. Relativne frekvencije različitih tipova adenoma variraju ovisno o različitim pristupima istraživanja, te ovise o geografskim čimbenicima i različitim terapijskim pristupima uključenih liječnika. Na primjer, u nekim su Centrima prolaktinomi rijetki u kirurškom materijalu jer endokrinolozi

preporučuju medikamentoznu terapiju<sup>1,14</sup>. Na našoj Klinici za neurokirurgiju u Kliničkoj bolnici "Seestre milosrdnice" u razdoblju od 1982. do 2007. godine operirali smo više od 1300 bolesnika s adenomima hipofize, od toga 161 prolaktinom (12,4 %), što je višestruko manje od njihove učestalosti među ostalim adenomima hipofize. Godine 2008. operirali smo 95 adenoma hipofize, od čega 16 (16,8 %) prolaktinoma. Uzrok ovakvih postotaka prolaktinoma u našoj kirurškoj seriji je u većoj zastupljenosti primjene medikamentozne terapije od strane endokrinologa i ginekologa<sup>15,16</sup>. Opisane su i značajne razlike u učestalosti pojedinih vrsta adenoma hipofize ovisno o stupnju opće razvijenosti pojedinih država i regija te o kulturološkim razlikama u njima<sup>17,18</sup>. Na autopsijama leševa osoba koje su izvršile suicid nađena je statistički značajno veća učestalost adenoma hipofize<sup>19</sup>. Neke od hormonalnih neravnoteža uzrokovanih adenomima hipofize izravno ili neizravno povezane su s psihičkim poremećajima, uključujući i duboka depresivna stanja<sup>20-22</sup>.

#### UČESTALOST ADENOMA HIPOFIZE PREMA SPOLU I DOBI

Iako na obdukcijama nije nađena razlika u učestalosti adenoma hipofize kod muškaraca i žena<sup>2</sup>, u kliničkoj praksi zapažena je veća učestalost tumora u ženskog spola. Kod žena se obično javljaju u mlađoj životnoj dobi i one imaju veću incidencu prolaktinoma i ACTH adenoma, dok muškarci imaju trend pojave tumora u srednjoj i starijoj životnoj dobi, s dominacijom klinički nefunkcionalnih tumora. U posljednje vrijeme dijagnoza prolaktinoma zauzima sve veću pozornost u skupini bolesnika starije životne dobi<sup>11,23-25</sup>. Turner i sur. ističu vrlo rijetku pojavu klinički manifestnih mikroprolaktinoma u starijih osoba<sup>25</sup>. U prilog njihovom nalazu idu i autopsijski nalazi Kovacha i sur. koji su na obdukcijama osoba iznad 80 godina našli prolaktinome u samo 12 % slučajeva<sup>11</sup>. Vrlo slične rezultate opisuju i McComb i sur.<sup>12</sup>. Prema našim saznanjima postoje samo tri objavljena klinička ispitivanja koja obrađuju specifičnosti prolaktinoma u starijoj životnoj dobi. Svi bolesnici, osim jednog s makroprolaktinomom, imali su znakove hormonalne neravnoteže koja se manifestirala kao smanjenje libida, amenoreja te oste-

oporoz, što inače nije neobično za ljude u starijoj životnoj dobi. Bolest je prepoznata tek kad su se pojavili neurološki ispadi<sup>23-25</sup>.

Adenomi hipofize su rijetki u djetinjstvu. Samo oko 3.5 – 8.5 % adenoma hipofize dijagnosticira se prije 20. godine života. Oni se javljaju u samo 2.7 % svih supratentorijalnih tumora u djece<sup>26</sup>. Pojava prolaktinoma u djetinjstvu češća je u djevojčica, slično kao kod odraslih. Smatra se da su manje invazivni, manji i rjeđe agresivni nego tumori u odraslih. Hormonski aktivni tumori su češći, a klinički nefunkcionalni tumori koji se prezentiraju s kompresivnim učinkom su rijetkost. U velikoj retrospektivnoj kirurškoj seriji od 136 mladih bolesnika s adenomom hipofize prolaktinom je bio najčešće zastupljen, osobito u tinejdžerskoj dobi<sup>27</sup>.

#### OSTALI EPIDEMIOLOŠKI PODACI O ADENOMIMA HIPOFIZE

Adenomi hipofize javljaju se dvostruko češće kod američkih crnaca nego kod bijelaca, pripadnika žute rase ili američkih Indijanaca. Unatoč nekoliko hipotetskih objašnjenja, pravi odgovor na ovu pojavu još nije nađen<sup>17,28</sup>.

Većina adenoma hipofize javlja se sporadično. Oko 5 % bolesnika s adenomima hipofize ima genetičku predispoziciju i uglavnom se javljaju u sklopu MEN1 (engl. *multiple endocrine neoplasia*), Carney kompleksa i sindroma u okviru FIPA-e (engl. *familial isolated pituitary adenomas*). Prolaktinomi su najčešći nasljedni adenomi hipofize i uzrok su 63 % svih slučajeva<sup>2,29-31</sup>.

U neselekcijanim obdukcijama 0.9 % adenoma hipofize su multipli. Kao što se očekivalo, većinom su postmortalno nađeni multipli adenomi bili mali i klinički nijemi, tzv. incidentalomi. U jednom drugom izvješću o više od 3000 pregledanih adenoma hipofize, u 11 slučajeva radilo se o duplom adenomu, a u 2 slučaja bili su adenomi s hormonskom aktivnošću. U kirurškim serijama multipli adenom je rijedak<sup>32</sup>.

#### PROLAKTINOMI

Hiperprolaktinemija je najučestalije dijagnosticirani endokrini poremećaj u rutinskoj endokrinološkoj praksi. Prolaktinomi su najčešći tumori hipofize s procijenjenom prevalencijom u odrasloj populaciji od oko 100 na milijun stanovnika<sup>33</sup>.

Ciccarelli i sur. odredili su prevalenciju prolaktinoma od 775 na milijun stanovnika Belgije<sup>34</sup>. Frekvencija se razlikuje ovisno o spolu, prolaktinomi su 10 puta češći u žena. Najveća frekvencija prolaktinoma u žena javlja se u dobi od 20 do 50 godina. Nakon 50. godine frekvencija prolaktinoma je identična kod oba spola.

Moguće objašnjenje za povećanu prevalenciju prolaktinoma u žena u reproduktivnoj dobi je vrlo specifičan klinički entitet (najčešće neplodnost)

Adenomi hipofize redovito su praćeni složenim kliničkim reperkusijama, te je njihova dijagnostika, liječenje i dugotrajno praćenje složeno i zahtijeva multidisciplinarni pristup u specijaliziranim tzv. "centrima izvrsnosti".

zbog kojeg žene započinju obradu, dok muškarci vjerojatno svoje tegobe i kliničke znakove (impotencija i smanjeni libido) ignoriraju do pojave kompresivnih sindroma i neuroloških ispada<sup>35-37</sup>. Studije usporedbe kliničkih i patoloških korelacija rasta tumora među spolovima nedostaju, te mnogo agresivniji tijek rasta adenoma kod muškaraca još nije posve razjašnjen. Delgrange i sur. pokazali su veći potencijal rasta prolaktinoma u muškaraca s većom zastupljenošću agresivnih formi rasta, invazivnošću i malignom alteracijom nego u žena<sup>38</sup>. Vrlo slična zapažanja, uključujući i dokaze o povećanoj razini markera stanične proliferacije u muškaraca s prolaktinomima, opisali su Calle-Rodriguez i sur.<sup>39</sup>. Mikroprolaktinomi rastu sporo, tako da tijekom 4 – 6 godina praćenja samo u 7 % slučajeva prelaze u makroprolaktinome. Upitno je može li se veća učestalost makroprolaktinoma u muškaraca pojasniti time što se oni otkrivaju kasnije nego u žena<sup>40</sup>.

Apopleksija adenoma hipofize je specifični klinički entitet koji može poprimiti dramatičan tijek te dovesti do teških neuroloških deficita, uključujući i smrtni ishod. Češće se dešava kod muškaraca s osobito velikim tumorima, nakon infekcija gornjih dišnih putova praćenih kašljem, u dijabetičara, hipertoničara i bolesnika na antikoagulantnoj terapiji<sup>40,41</sup>.

#### MALIGNNA TRANSFORMACIJA

Prema kriterijima klasifikacije adenoma hipofize koje je postavila Svjetska zdravstvena organizacije

2004. godine, atipični adenomi hipofize su definirani s proliferacijskim indeksom MIB-1 većim od 3 %, ekscesivnom imunoreaktivnošću p53, i povećanom mitotičkom aktivnošću. Nađeni su u 15 % operiranih makroadenoma s izraženom lokalnom invazivnošću i agresivnošću. Mnoga dugotrajna praćenja pokazala su njihovu izrazitu sklonost recidiviranju ili čak metastaziranju<sup>43,44</sup>.

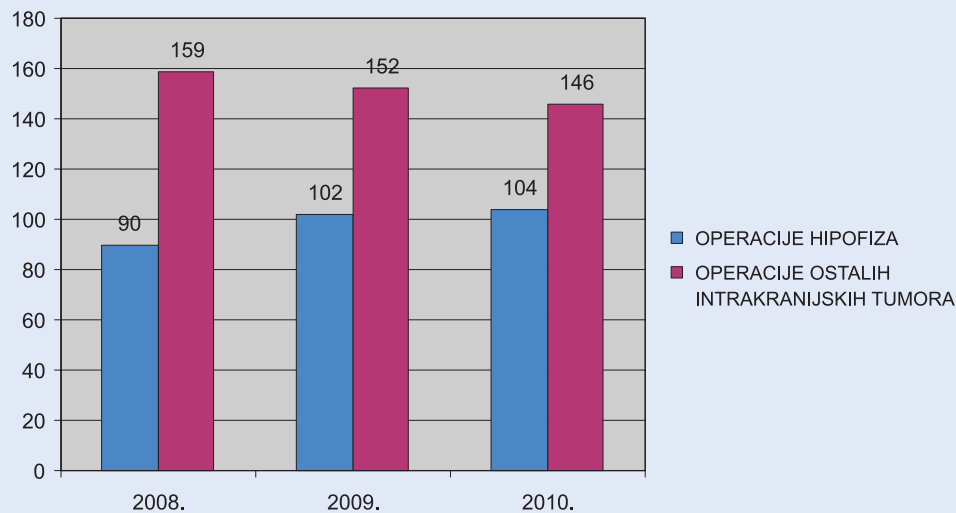
Karcinom hipofize izuzetno je rijedak i dosad je opisano ukupno nešto više od 100 slučajeva<sup>43,44</sup>. Postavljanje dijagnoze karcinoma hipofize temelji se na pojavi likvorskih ili hematogenih metastaza. Maligni adenomi nemaju posebnu kliničku sliku koja bi ih diferencirala od adenoma. Histološkim pregledom također nije lako diferencirati adenom od karcinoma. Maligni adenomi obično likvorski metastaziraju u subarahnoidalni prostor centralnog živčanog sustava, dok su hematogene metastaze izuzetno rijetke. Prognoza je obično loša i samo 50 % oboljelih preživi više od jedne godine<sup>45,46</sup>.

#### ZAKLJUČAK

Adenomi hipofize redovito su praćeni složenim kliničkim posljedicama, te je njihova dijagnostika, liječenje i dugotrajno praćenje složeno i zahtijeva multidisciplinarni pristup u specijaliziranim tzv. "centrima izvrsnosti".

U Centru za neuroendokrinologiju i bolesti hipofize kliničke bolnice "Sestre milosrdnice" tijekom 10 godina liječeno je 504 bolesnika s tumorom hipofize, od čega 182 prolaktinoma (36 %). U istom periodu na Klinici za neurokirurgiju, koja je i Referentni centar ministarstva zdravstva i socijalne skrbi za kirurško liječenje tumora hipofize u operiranoj seriji, prolaktinomi su bili zastupljeni u samo 16 % slučajeva. Većina bolesnika s prolaktinomima bili su na dugotrajnoj medikamentoznoj terapiji. Nakon izvršene usporedbe uspješnosti operacije u skupini bolesnika s prolaktinomima koji su operirani nakon dugotrajne medikamentozne terapije i primarno operiranih u kojih je postignut dvostruko bolji rezultat, sve češće primarno operiramo bolesnike s prolaktinomima<sup>15,16</sup>. I u našim uvjetima incidencija adenoma hipofize bilježi stalni rast. U Klinici za neurokirurgiju Kliničke bolnice "Sestre milosrdnice" tijekom posljednjih 15 godina broj operacija tumora hipofize praktički se udvostručio, te i dalje pokazuje stalni rast (slika 1).

### OPERACIJE SVIH INTRAKRANIJSKIH TUMORA



**Slika 1.** Odnos broja operiranih tumora hipofize i ostalih intrakranijskih tumora tijekom posljednje 3 godine.

**Figure 1.** Comparison of the number of operated pituitary tumors and other intracranial tumors in the last 3 years.

Analizom regionalne incidencije po županijama, odnosno učestalosti u kontinentalnom i primorskom dijelu Hrvatske, nije nađena statistički značajna razlika<sup>47</sup>.

Unatoč opće percepcije da se radi o rijetkim tumorima, razvoj i dostupnost modernih dijagnostičkih metoda omogućio je sve veći broj novootkrivenih adenoma hipofize. Prema različitim epidemiološkim studijama prevalencija adenoma hipofize tri je puta veća nego što se mislilo. Endokrinološki i neurološki poremećaji uzrokovani adenomima hipofize zahtijevaju složen i multidisciplinarni tretman te dugotrajno praćenje. Cijena njihovog liječenja je visoka<sup>2,48,49</sup>. Racionalno praćenje asimptomatskih "incidentalna" koji s vremenom mogu postati klinički manifestni također zahtijevaju pažnju. Poznavanje epidemioloških podataka omogućuje smanjenje nepotrebnog morbiditeta, smanjenje troškova liječenja i kvalitetnije planiranje resursa u zdravstvenom sustavu<sup>50,51</sup>.

#### LITERATURA

1. Kovacz K, Horvath E. Tumors of the pituitary gland. In: Hartmann WH, Sobin LH (eds). Atlas of Tumor pathology, Second series, Fascicle 21. Armed Forces Institute of Pathology Washington D.C., 1986.
2. Daly A, Tichomirowa M, Beckers A. The epidemiology and genetics of pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:543-54.
3. Costello RJ. Subclinical adenoma of the pituitary gland. *Am J Pathol* 1936;12:205-15.
4. Faglia G, Giovameli MA, McLeod RM. Pituitary Microadenomas. Academic Press, New York, 1980.
5. Burrov NG, 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;304:156-8.
6. Ambrosi B, Faglia G. Epidemiology of pituitary tumors. In: Faglia G, Beck-Peccoz P, Ambrosi B, Travaglini P, Spada A (eds). Pituitary adenomas. New trends in basic and clinical research. Excerpta medica, London, 1991;159-68.
7. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML et al. The prevalence of pituitary adenomas; a systemic review. *Cancer* 2004;101:613-9.
8. Elster AD. Modern imaging of the pituitary. *Radiology* 1993;187:1-14.
9. Hall WA, Luciano MG, Doppman JL, Patronas NJ, Oldfield EH. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population. *Ann Intern Med* 1994;120:817-20.
10. Carsote M, Chirita C, Dumitrascu A, Hortopan D, Fica S, Poina C. Pituitary incidentalomas – How often is too often? *J Med Life* 2009;2:92-7.
11. Kovacz K, Ryan N, Horvath E, Singer W, Ezrin C. Pituitary adenomas in old age. *J Gerontol* 1980;35:16-22.
12. McComb DJ, Ryan N, Horvath E, Kovacz K. Subclinical adenomas of the human pituitary. New light on old problems. *Arch Patol Lab Med* 1983;107:488-91.
13. Scheithauer BW. Surgical pathology of the pituitary: the adenomas. Part I. *Pathol Annu* 1984;19:317-74.
14. Wilson CB, Dempsey LC. Transsphenoidal microsurgical removal of 250 pituitary adenomas. *J Neurosurg* 1978;48:13-22.
15. Kudelić N, Gnjidić Ž, Sajko T, Rotim K. Prolactinomas' first choice treatment: surgical vs medicamentous. 5th Congress of the Croatian neurosurgical Society and the Joint Meeting with the Congress of Neurological Surgeons. *Neurol Croat* 2008;57:75.



16. Gnjidić Ž. Operacijsko liječenje prolaktinoma. U: Gnjidić Ž (ed.) Prolaktinomi – medikamentozno ili kirurško liječenje. Zagreb: HAZU, 2010;155-76.
17. McDowell B, Wallace R, Carnahan R, Chrischilles E, lynch C, Schlechte J. Demographic difference in incidence for pituitary adenoma. *Pituitary* 2011;14:23-30.
18. Kann PH, Juratli N, Kabalan Y. Prolactinoma and hyperprolactinaemia: a transcultural comparative study between Germany as a western, liberal, industrialised country and Syria as an oriental society with a strong Islamic tradition. *Gynecol Endocrinol* 2010;26:749-54.
19. Furgal-Borzyc A, Lis GJ, Litwin JA, Rzepecka-Wozniak E, Trela F, Cichocki T. Increased incidence of pituitary microadenomas in suicide victims. *Neuropsychobiology* 2007; 55:163-6.
20. Gnjidić Ž, Sajko T, Kudelić N, Malenica M, Vizner B, Vrkljan M et al. Reversible "Brain Atrophy" in Patients with Cushing's Disease. *Coll Antropol* 2008;32:1165-70.
21. Gnjidić Ž, Karlović D, Buljan D, Malenica M, Kovan-Mufić A, Kostanjšak L. Psychiatric disorders in patients with Cushing's disease before and after neurosurgery. *Turkish Journal of Psychiatry* 2010;5:1-5.
22. Karlović D. Psihijatrijski aspekti hiperprolaktinemije. U: Gnjidić Ž (ed.) Prolaktinomi – medikamentozno ili kirurško liječenje. Zagreb: HAZU, 2010;91-8.
23. Cohen DL, Bevan JS, Adams CB. The presentation and management of pituitary tumours in the elderly. *Age Ageing* 1989;18:247-52.
24. Benbow SJ, Foy P, Jones B, Shaw D, McFarlane IA. Pituitary tumors presenting in the elderly: management and outcome. *Clin Endocrinol* 1997;46:657-60.
25. Turner HE, Christopher BTA, Wass JAH. Pituitary tumors in the elderly: a 20 year experience. *Eur J Endocrinol* 1999;140:383-9.
26. Kane LA, Leinung MC, Scheithauer BW, Bergstrahl EJ, Laws Jr ER, Groover RV et al. Pituitary adenomas in childhood and adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1135-40.
27. Mindermann T, Wilson CB. Pituitary adenomas in childhood and adolescence. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1995;8:79-83.
28. Fan KJ, Kovi J, Earle KM. The ethnic distribution of primary central nervous system tumors: AFIP, 1958-1970. *J Neuro-pathol Exp Neurol* 1977;36:41-49.
29. Tichomirowa M, Daly A, Beckers A. Familial pituitary adenomas. *J Inter Med* 2009;266:5-18.
30. Carney JA, Hruska L, Beuchamp G, Gordon H. Dominant inheritance of the complex of mixomas spottigmentation and endocrine overactivity. *Mayo Clin Proc* 1985;61: 165-72.
31. Soares B, Frohman L. Isolated familial somatotropinoma. *Pituitary* 2004;7:95-101.
32. Kontogeorgos G, Scheithauer BW, Horvath E, Kovacs K, Lloyd RV, Smyth HS et al. Double adenomas of the pituitary; a clinicopathological study of 11 tumors. *Neurosurgery* 1992;31:840-9.
33. Vance ML, Thorner MO. Prolactin: Hyperprolactinemic syndromes and management. In: DeGroot LJ, ed. *Textbook of Endocrinology*, 2nd edition. Philadelphia, London, Toronto, Mexico City, Rio de Janeiro, Sydney, Tokyo, Hong Kong: WB Saunders Company 1989;408-18.
34. Ciccarelli A, Daly AF, Beckers A. The epidemiology of prolactinomas. *Pituitary* 2005;8:3-6.
35. Colao A, Sarno AD, Cappabianca P, Briganti F, Pivonello R, Somma CD et al. Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia. *Eur J Endocrinol* 2003;148:325-31.
36. Colao A, Lombardi G. Growth hormone and prolactin excess. *Lancet* 1998;352:1455-61.
37. Kreutzer J, Buslei R, Wallaschofski H, Hofmann B, Nimsky C, Fahlbusch R et al. Operative treatment of prolactinomas: indications and results in a current consecutive series of 212 patients. *Eur J Endocrinol* 2008;158:11-8.
38. Delgrange E, Troullas J, Maiter D, Donckier J, Tournarie J. Sex-related difference in the growth of prolactinomas: a clinical and proliferation marker study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2102-7.
39. Calle-Rodriguez RD, Giannini C, Scheithauer BW. Prolactinomas in male and female patients: A comparative clinicopathologic study. *Mayo Clin Proc* 1998;73:1046-52.
40. Schlechte JA. Long-term management of prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2861-5.
41. Gnjidić Ž, Negovetić L, Gnjidić M, Lupret V, Kalousek M, Vizner B et al. Clinical aspects of pituitary apoplexy. 11th European Congress of Neurosurgery European Association of Neurosurgical Societies (EANS) Copenhagen, Monduzzi editore, 1999;277-82.
42. Möller-Goede DL, Brändle M, Landau K, Bernays RL, Schmid C. Pituitary apoplexy: re-evaluation of risk factors for bleeding into pituitary adenomas and impact on outcome. *Eur J Endocrinol* 2011;164:37-43.
43. Petrossians P, De Herder W, Kwekkeboom D, Lamberigts G, Stevenaert A, Beckers A. Malignant Prolactinoma discovered by D2 receptor imaging. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:398-401.
44. Sajko T, Gnjidić Ž, Talan Hranilović J. Važnost sveukupnog dijagnostičkog pristupa u klasifikaciji adenoma hipofize: Upute svjetske zdravstvene organizacije. *Liječ Vjesn* 2005;127:134-9.
45. Casanueva FF, Molitch ME, Chlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD et al. Guidelines of the pituitary society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol* 2006;65:265-73.
46. Zada G, Woodmansee W, Ramkissoon S, Amadio J, Nose V, Laws ER. Atypical pituitary adenomas: incidence, clinical characteristics, and implications. *J Neurosurg* 2010;114:336-44.
47. Vrkljan M, Matovinović M, Marić A, Bekić M, Zah T, Rešetić J et al. Incidence of Pituitary Tumors in the Human Population of Croatia. *Coll Antropol* 2006;30:157-61.
48. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72:377-82.
49. Stevanović R. Farmakoekonomska i ekonomska analiza liječenja prolaktinoma-medikamentozno, operativno ili radiokirurško liječenje? In: Gnjidić Ž (ed.) Prolaktinomi – medikamentozno ili kirurško liječenje. Zagreb: HAZU, 2010;189-99.
50. Carsote M, Chirita C, Dumitrascu A, Hortopan D, Fica S, Poina C. Pituitary incidentalomas – How often is too often? *J Med Life* 2009;2: 92-7.
51. Chanson P, Daujat P, Joung J, Bellucci A, Kujas M, Doyon D et al. Normal pituitary hypertrophy as a frequent cause of pituitary incidentaloma: a follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 201;86:3009-15.