

# Prolaktinomaların Transsfenoidal Mikrocerrahi Yaklaşımına Tedavisinin Sonuçları

## Results of Transsphenoidal Microsurgery for Prolactinomas

RAMAZAN DURMAZ, SERDAR ATAİZİ, CEM KEÇİK, METİN ANT ATASOY, EŞREF TEL

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji (RD, SA, MAA, ET) ve KBB (CK) Anabilim Dalları, Eskişehir

**Özet:** Bu çalışmada, 1987-1996 yılları arasında, transnazal transsfenoidal yaklaşımla ameliyat edilen 16 prolaktinomalı hastanın cerrahi tedavi ve endokrin sonuçları değerlendirildi. Ortalama ameliyat öncesi serum prolaktin düzeyi mikroprolaktinomalarda 165.5 ng/ml, makroprolaktinomalarda 800 ng/ml olarak bulundu. Ameliyat sonrası takipte serum prolaktin düzeyi, mikroprolaktinomalı 9 hastanın 7'sinde normale (<25ng/ml) dönerken, makroprolaktinomalı 7 hastanın ancak üçünde anlamlı olarak düştü. Amenore-galaktore yakınması olan 13 hastanın 11'inde bu semptomlarda düzelme gözlemlendi. Sonuç olarak, serum prolaktin yüksekliğinin transsfenoidal cerrahinin başarısını sınırladığı gözlemlendi.

**Anahtar Sözcükler:** Prolaktinoma, transsfenoidal cerrahi

**Abstract:** Sixteen patients who underwent transsphenoidal microsurgery between 1987 and 1996 for prolactinomas were studied in order to evaluate surgical and endocrinological results. The mean preoperative serum prolactin levels were 165.5 ng/ml in patients with microprolactinomas, and 800 ng/ml in patients with macroprolactinomas. Normalization of serum prolactin levels (<25 ng/ml) occurred in 7 of 9 patients with microprolactinoma, but in 3 of 7 patients with macroprolactinoma, the prolactin levels lowered significantly without normalization. Remission of amenorrhea-galactorrhea syndrome occurred in 9 of 11 women. This study suggests that high level of serum prolactin restricts the success of transsphenoidal surgery.

**Key Words:** Prolactinoma, transsphenoidal surgery

## GİRİŞ

Prolaktinomalar, en sık karşılaşılan hipofiz adenomlarıdır ve tüm hipofiz tümörlerinin % 25-41' ni oluştururlar (6,11). Mikroprolaktinomaların transsfenoidal yaklaşımla çıkarılması, erken dönemde yüksek oranlarda prolaktin düzeyinin normale dönmesi ve amenore-galaktore sendromunda iyileşme ile uyumlu bulunmuştur (5,18). [Transsfenoidal adenomektomi, literatürde yer alan uzun süreli takiplerde düşük rekürrent hiperprolaktinemilerle uyumlu bulunduğu gibi (19),

% 50'ye varan oranlarda rekürrent hiperprolaktinemilerle uyumlu bulunmuştur (17).] Bunun yanında, bir dopamin agonisti olan bromokriptinin tümör hacmini küçülterek, ve serum prolaktin düzeyini düşürerek amenore-galaktore sendromunda iyileşme sağlaması, özellikle invazif olmayan adenomların tedavisinde bir seçenek oluşturmuştur (8,22). Ancak bromokriptinin bu etkisi, ilacın çekilmesi ile ortadan kalkmaktadır (20). Öte yandan, hipofiz adenomları, selim karakterlerine rağmen, çevre dokulara invazyon yapabilirler. İnvazyon tümörün suprasellar

büyümesine paralel olarak artmaktadır (16).

Amacımız, prolaktinoma nedeniyle tek taraflı, transnazal, transsfenoidal mikrocerrahi uygulanan 16 hastanın cerrahi ve endokrin sonuçlarını değerlendirmektir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

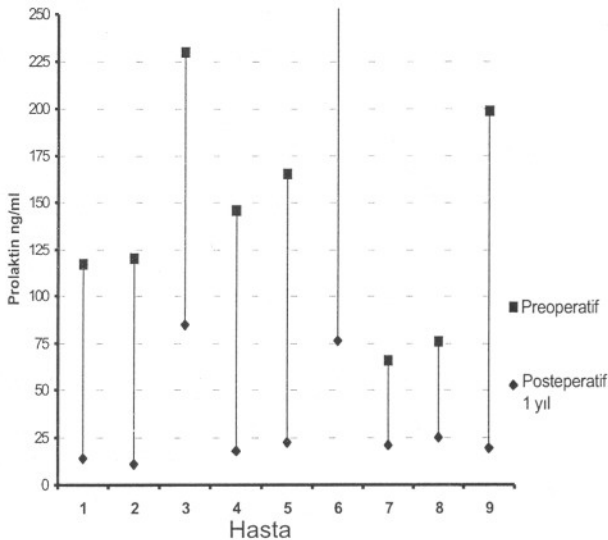
Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Kliniğinde 1987-1996 yılları arasında, prolaktinomali 16 hastaya ( 13 kadın, 3 erkek), transnazal transsfenoidal yaklaşımla mikrocerrahi uygulandı (21). Hastalar ortalama 31.4 ay takip edildi (en az 4, en çok 109). Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme kullanılarak yapılan radyolojik değerlendirmede 9 hastada mikroadenoma, 7 hastada makroadenoma saptandı.

## BULGULAR

Prolaktinoma nedeniyle ameliyat edilen 13 kadın hastanın 11'inde ikincil amenore ve galaktore yakınması vardı. Erkek hastalardan ikisi görmede azalma ve galaktore yakınması ile, diğeri cinsel isteksizlik nedeniyle baş vurdu. Bu hastada ameliyat öncesi serum testosteron seviyesi düşük (3.61 ng/ml) bulundu. Ancak ameliyat sonrası dönemde normal seviyeye ulaştı (38 ng/ml).

Ameliyat öncesi serum prolaktin düzeyleri 2 hastada 66-100 ng/ml, 8 hastada 100-500 ng/ml, 4

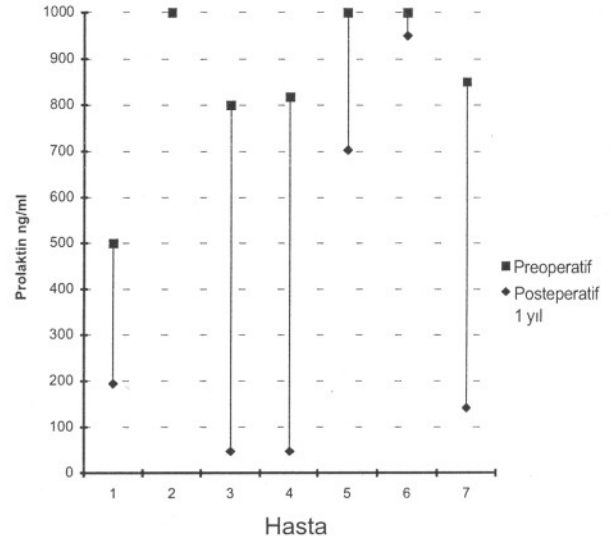
Şekil 1: Mikroprolaktinomalarda serum prolaktin düzeyleri.



hastada 500-850 ng/ml ve 2 hastada da ölçüm sınırlarının üstünde bulundu. Mikroadenomlarda ameliyat öncesi serum prolaktin değeri ortalama 165.5 ng/ml iken, makroadenomlarda ortalama 800 ng/ml olarak bulundu. Fark, t-testine göre anlamlı idi (p:0.005, p<0.01). Ameliyat öncesi dönemde 6'sı kadın, 1'i erkek olmak üzere toplam 7 hastada 3-6 ay süre ile bromokriptin kullanıldı. Bu hastaların tümör hacimlerinde bir düşme gözlenmedi. Bromokriptin serum prolaktin düzeyinde düşme yapmasına rağmen, hiç bir kadın hastada menses sağlamadı.

Tüm prolaktinomalarda, ameliyat öncesi serum prolaktin düzeyi ortalama 214.5 ng/ml iken, ameliyat sonrası 1. yılda 41.5 ng/ml olarak ölçüldü. Ameliyat sonrası takiplerde mikroadenomu olan 9 hastanın 7'sinde serum prolaktin düzeyi normal seviyeye inerken (<25 ng/ml), 1 hastada 76.4 ng/ml, diğeri 1 hastada 84.6 ng/ml olarak ölçüldü (Şekil 1). Bir hasta, 53 ay sonra nüks nedeniyle yeniden ameliyat edildi. Makroadenomu olan 7 hastanın ameliyat öncesi serum prolaktin düzeyi 500 ng/ml'nin üzerinde idi. Bu hastaların 3'ünde ameliyat sonrası serum prolaktin düzeyinde anlamlı düşme saptanırken (46.4-141.6 ng/ml), diğeri 4 hastada istenilen sonuç elde edilemedi (Şekil 2). Bu hastalardan birinde, ameliyatından 14 ay sonra III. sinir parezisi gelişmesi üzerine, kitle kraniotomi ile subtotal çıkarıldı.

Şekil 2: Makroprolaktinomalarda serum prolaktin düzeyleri.



İkincil amenore, dismonere şikayeti olan 11 kadın hastanın 9'unda, bu bulgularla düzelme gözlemlendi. Ancak galaktore remisyonu istikrarlı değildi. Ameliyat sonrası dönemde geçici serum prolaktin düzeyinde yükselmeler saptandı. Bu hastalara bromokriptin 5mg/ gün dozunda 3 veya 6 aylık sürelerde verildi.

Bu çalışmada hiç bir hasta kaybedilmedi. İki hastada rinore, iki hastada diabetes insipidus olmak üzere toplam dört hastada komplikasyon gelişti.

## TARTIŞMA

Mikroprolaktinomalarda transsfenoidal cerrahiyle prolaktinin erken dönemde normale dönmesi % 69-86 oranında elde edilmektedir (5,13). Çalışmamızda, serum prolaktin düzeyinin normale dönmesi 7 (% 66) hastada gerçekleşti. Ancak uzun süreli takiplerde, nükseden hiperprolaktinemiler görülebilmektedir. Rodman ve ark. ortalama 50 ay takip ettikleri 29 hastanın 5'inde, Buchfelder ve ark. ortalama 4.1 yıl takip ettikleri 50 hastanın 8'inde prolaktinin tekrar yükseldiğini bildirdiler (3,14). Ayrıca nükseden hiperprolaktinemiler, ameliyat öncesi prolaktin düzeyi yüksek olan hastalarda daha fazla gözlenmiştir (13). Ortalama 31.4 aylık takibimizde prolaktin bir hastamızda ameliyattan 53 ay sonra nüks tümör nedeniyle tekrar yükseldi ve hasta yeniden ameliyat edildi. Ameliyat öncesi serum prolaktin düzeyinin 200 ng/ml'den daha yüksek olması remisyona oranını azaltmaktadır (1,5). Bu bulgu çalışmamızla da doğrulanmıştır. Çalışmamızda ameliyat öncesi serum prolaktin düzeyi bir mikroadenom ve 6 makroadenomda 500 ng/ml'nin üstünde bulundu ve ameliyat sonrası dönemde hiçbirinde 25 ng/ml'nin altına düşmedi.

Mikroprolaktinomalı hastaların cerrahi tedavisinde tam bir görüş birliği yoktur. Bizim endikasyonlarımız; a) ameliyat öncesi bromokriptin tedavisi ile memnun edici bir sonucun alınamaması, b) özellikle doğurganlık dönemindeki kadınların gebelik ve normal bir menstrüel sıklusa sahip olmak istemeleri, c) serum prolaktin düzeyi 50-150 ng/ml olan hastalarda seçici olmak kaydıyla serum prolaktin düzeyinin yüksekliğidir. Bromokriptin, muhtemelen etkisini hücrede ve hücre organellerinde küçülme yaparak göstermektedir (22). Ancak etkilediği dopamin bağlayan alanlar, bromokriptine duyarlı ve dirençli hipofiz tümörlerinden üretilen hücrelerde farklı bulunmuştur (12). Biz, bromokriptinin kullanıldığı

sürede serum prolaktin düzeyinde düşme sağlayarak, hastanın semptomlarında geçici düzelmelere yol açtığını gözlemledik. Hiç bir hastamızın tümörünü küçülttüğünü, mikroprolaktinomalarda tümörün remisyonunu gözlemlemedik. Öte yandan bu bulguyu destekleyen Landolt ve ark.'nın Ki-67 monoklonal antikorla yaptıkları immunohistokimyasal çalışmada, hipofiz adenomlarında proliferasyon indeksinin (*labelling index*) beklenenden daha yüksek olduğu, bunun ameliyat öncesi bromokriptin kullanımı ile değişmediği gösterilmiştir (7). Ancak, mikroprolaktinomaların makroprolaktinomalara dönüşmesi küçük oranlarda bildirilmiştir. March ve ark., bu oranı % 4.6 olarak (9), Weiss ve ark. ise 6 yıllık takipte 27 hastanın sadece ikisinde tümör büyümesi saptamışlardır (23). Öte yandan, Schlechte ve ark. tedavi edilmeyen 30 hiperprolaktinemili kadının ortalama 5.2 yıllık takibinde, ancak % 35'inin klinik semptomlarında düzelme olduğunu, % 22'sinin tümörün ortaya çıkması veya ilerlemesine işaret eden radyolojik bulgulara sahip olduklarını bildirmişlerdir (15).

Makroprolaktinomalarda remisyona oranı mikroprolaktinomalara göre daha düşüktür (10). Ciric ve ark. makroadenomalarda tam tümör çıkarılmasını % 40, hormonun normale dönmesini ise % 25 olarak bildirmişlerdir (4). Wilson, makroadenomun 2 cm'den küçük olması halinde cerrahi başarının olanaklı olduğunu, invazif olmayan ve 2 cm'den büyük tümörlerde ameliyat öncesi bromokriptin kullanımının cerrahi başarıyı artırabileceğini vurgulamıştır (24). Çalışmamızda makroprolaktinoması olan 7 hastanın ikisinde ameliyat sonrası serum prolaktin düzeyi ölçüm sınırlarının üstünde seyretmiş, geri kalan 4 hastadan üçünde 46.6-141.8 ng/ml arasında değişmiştir. Bir hastada III. sinir felci gelişmesi üzerine transkraniyal cerrahi uygulanmıştır.

Transsfenoidal cerrahi düşük mortalite ve morbidite ile uyumludur (24). En yaygın görülen komplikasyon rinoredir (2). Olgularımızın ikisinde erken dönemde rinore, 2 hastada da diabetes insipidus gelişmiştir. Diabetes insipidus bir hastada kalıcı olmuştur.

Sonuç olarak, prolaktinomalarda ameliyat öncesi serum prolaktin seviyesinin yüksekliği ile tümör ekspansiyonu arasında bir ilişki vardır. Prolaktinin yüksekliği, transsfenoidal cerrahinin başarısını sınırlamaktadır.

**Yazışma Adresi:** Dr. Ramazan Durmaz  
Osmangazi Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
Nöroşirürji Anabilim Dalı  
26480 Eskişehir

### KAYNAKLAR

1. Aubourg PR, Derome PJ, Peillon F, Jedynak CP, Visot A, Le Gentil P, Balagura S, Guiot G: Endocrine outcome after transsphenoidal adenomectomy for prolactinoma: Prolactin levels and tumor size as predicting factors. *Surg Neurol* 14: 141-43,1980
2. Black PM, Zervas NT, and Candia GL: Incidence and management of complications of transsphenoidal operation for pituitary adenomas. *Neurosurgery* 20: 920-923,1987
3. Buchfelder M, Fahlbusch R, Schott W, Honegger J: Long-term follow-up results in hormonally active pituitary adenomas after primary successful transsphenoidal surgery. *Acta Neurochirurgica Suppl* 53: 72,1991
4. Ciric I, Mikhael M, Stafford T, Lawson L, Garces R: Transsphenoidal microsurgery of pituitary macroadenomas with long-term follow-up results. *J Neurosurg* 59: 395-401,1983
5. Faria MA, Tindall GT: Transsphenoidal microsurgery for prolactin-secreting pituitary adenomas: Results in 100 women with the amenorrhoe-galactorrhea syndrome. *J Neurosurg* 56: 33-43, 1982
6. Klibanski A, Zervas NT: Diagnosis and management of hormone-secreting pituitary adenomas. *N Engl J Med* 324: 822-31,1991
7. Landold AM, Shibata T, Kleihues P: Growth rate of human pituitary adenomas. *J Neurosurg* 67: 803-806, 1987
8. Liuzzi A, Dallabonana D, Oppizzi G, Verde GG, Cozzi R, Chiadini P, and Luccarelli G: Low doses of dopamine agonist in the long-term treatment of macroprolactinomas. *New Engl J Med* 313:656-59, 1985
9. March CM, Kletzky OA, Davajan V, Teal J, Weiss M, Apuzzo ML, Marss RP: Longitudinal evaluation of patients with untreated prolactin-secreting pituitary adenomas. *Am J Obstet Gynecol* 139: 835-844, 1981
10. Maria G, Anile C, Marinis LD, Barbarino A: Prolactin-secreting adenomas: Surgical results and long-term follow-up. *Neurosurgery* 24: 736-743,1989
11. Nasr H, Mozaffarian G, Pensky J, Pearson OH: Prolactin-secreting tumours in women. *J Clin Endocrinol Metab* 35: 505-512, 1972
12. Pellegrini I, Rasolonjanahary R, Gunz G, Bertrand P, Delivet S, Jedynak CP, Kordon C, Peillon F, Jaquet P, Enjalbert A: Resistance to bromocriptine in prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 69: 500-509, 1989
13. Post KD, Biller BJ, Adelman LS: Selective transsphenoidal adenomectomy in women with galactorrhea-amenorrhoea. *JAMA* 242:158-162,1979
14. Rodman EF, Molitch ME, Post KD, Biller BJ, Reichlin S: Long-term follow-up of transsphenoidal selective adenomectomy for prolactinoma. *JAMA* 252: 921-924,1984
15. Schlechte J, Dolan K, Sherman B, Chapler F, Luciano A: The natural history of untreated hyperprolactinemia: A prospective analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 412-418
16. Selman WR, Laws ER, Scheithauer, Carpenter SM: The occurrence of dural invasion in pituitary adenomas. *J Neurosurg* 64: 402-407,1986
17. Serri O, Rasio E, Bearegard H, Hardy J, Somma M. Recurrence of hyperprolactinemia after selective transsphenoidal adenomectomy in women with prolactinoma. *N Engl J Med* 309:280-82, 1983
18. Thomson JA, Teasdale GM, Gordon D, McCrudden D, Davies DL: Treatment of presumed prolactinoma by transsphenoidal operation: Early and late results. *BMJ* 291: 1550-53, 1985
19. Thomson JA, Davies DL, McLaren EH, Teasdale GM: Ten-year follow up of microprolactinoma treated by transsphenoidal surgery. *BMJ* 309: 1409-1410, 1994
20. Thorner MO, Perryman RL, Rogol AD, Conway BT, Macleod RM, Login IS, Morris JL: Rapid changes of prolactinoma volume after withdrawal and reinstitution of bromocriptine. *J Clin Endocrinol Metab* 53:480-483, 1981
21. Tindal GT, Collins WF, Kirchner JA: Unilateral septal technique for transsphenoidal microsurgical approach to the sella turcica: Technical note. *J Neurosurg* 49:138-142, 1978
22. Verlaet JW, Crougts RJ, Hendriks MJ, Bosma NJ: Result of primary treatments with bromocriptine of prolactinomas with extrasellar extension. *Can J Neurol Sci* 17: 71-73, 1990
23. Weiss MH, Teal J, Gott P, Wycoff R, Yadley R, Apuzzo ML: Natural history of untreated microprolactinomas: Six-year follow-up. *Neurosurgery* 12: 180-183, 1983
24. Wilson CB: A decade of pituitary microsurgery: The Herbert Olivecrona Lecture. *J Neurosurg* 61: 814-833,1984