

Prolaktinoma ve Cerrahi Tedavisi

Prolactinoma and Surgical Treatment

Necmettin TANRIÖVER¹, Ömür GÜNALDI², Seçkin AYDIN¹

¹*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

²*Prof. Dr. Mazhar Osman Bakırköy Ruh Sağlığı Hastalıkları EAH Nöroşirürji Kliniği, İstanbul, Türkiye*

Yazışma Adresi: Necmettin TANRIÖVER / E-posta: nctan27@yahoo.com

ÖZ

Hipofiz adenomları primer intrakraniyal tümörlerin yaklaşık %15'ini oluşturur. Tüm hipofiz adenomlarının %40'ından sorumlu laktotrof adenomlar (prolaktinomalar), endokrin aktif hipofiz adenomları içinde en sık görülen grubu meydana getirir. Prolaktinoma sağaltımında medikal ve cerrahi tedavilerin hemen hemen eş etkinliğe sahip olması klinisyenleri çoğu zaman zor bir seçimle karşı karşıya getirir ve bu nedenle diğer hipofiz adenomlarından ayrılmaktadır. Klinik olarak hipogonadizm, infertilite ve galaktore ile birlikte gonadal steroidlerin azalmasına bağlı kemik kaybına sekonder spinal kemik dansitesinde geri dönüşsüz azalma gözlenebileceği gibi, bir kısım hastada prolaktinoma asemptomatik seyredebilir. Semptomatik prolaktinomanın dopamin agonistleri ile tedavisi çoğunlukla prolaktin değerlerini düşürüp, tümörde küçülmeye ve gonadal fonksiyonların düzelmesine neden olur. Bu nedenle kabergoline tedavisi semptomatik prolaktinomalar için öncelikli önerilen tedavi olarak kabul edilmektedir. Uygun doz (maksimum tolere edilebilir doz) ve süre ile dopamin agonist tedavisi kullanmasına rağmen prolaktin değerleri normal seviyelere gerilemeyen ve/veya tümör hacminde %50'den az küçülme gözlenen hastalar "ilaca dirençli prolaktinoma" kabul edilip cerrahi uygulanmalıdır. Ayrıca standart dopamin agonist tedavisi ile fertilitate sağlanamayan hastalarda "ilaca dirençli prolaktinoma" olarak kabul edilmeli ve cerrahi tedavi gündeme gelmelidir. Klinisyenler "dopamin agonistlerine dirençli prolaktinoma" olgularında ve yüksek doz kabergolin tedavisini tolere edemeyen olgularda transsfenoidal cerrahi önermelidir. Transsfenoidal yaklaşımlar içinde endoskopik endonazal transsfenoidal (EETS) yaklaşım, mikrocerrahiye oranla daha iyi cerrahi görüş alanı sağlayarak elde ettiği daha iyi remisyon ve daha az komplikasyon oranları nedeniyle gittikçe artan sıklıkla kullanılmaktadır. Prolaktinoma olgularında cerrahi yaklaşım EETS cerrahisinin yaygın kullanımı ve bu alanda artan tecrübe ile yeniden şekillenmektedir. Büyük, invaziv ve 4 cm'den büyük dev prolaktinomalarda EETS'nin etkinliğinin ortaya çıkması ile konvensiyonel transkraniyal girişimlerin yeri tartışılmalı hale gelmiştir. Medikal tedavi ve cerrahi tedavi ile başarılı olunamayan rezidü ve/veya nüks adenomlarda tekrar cerrahi söz konusu değil ise radyoterapi uygulanabilir. Radyoterapi seçenekleri arasında günümüzde en çok tercih edilen yöntem stereotaktik radyocerrahidir. Medikal ve cerrahi tedaviler ile başarılı olunamayan saldırgan veya malign prolaktinomalarda metilguanin-DNA-metiltransferaz ekspresyonundan bağımsız olarak temozolomid denemelidir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Cerrahi tedavi, Prolaktinoma

ABSTRACT

Pituitary adenomas make up approximately 15% of all primary intracranial tumors. Lactotroph adenomas (prolactinomas) constitute 40% of all pituitary adenomas and are the most common group of active endocrine pituitary adenomas. The similar success of medical and surgical treatment for prolactinomas often creates a dilemma and differentiates this group from other pituitary adenomas. The prolactinoma may be asymptomatic or cause hypogonadism, infertility, galactorrhea, and irreversible decrease in spinal bone density secondary to the bone loss caused by a decrease in gonadal steroids. The treatment of symptomatic prolactinomas with dopamine agonists usually decreases prolactin levels, shrinks the tumor and enables gonadal functions to recover. Cabergoline treatment is therefore recommended for symptomatic prolactinomas. Surgery should be used for 'drug-resistant prolactinoma' cases where the prolactin level does not regress or the tumor shrinks less than 50% despite dopamine agonist treatment for the appropriate duration and with the appropriate dose (maximum tolerable dose). Cases that do not become fertile with standard dopamine treatment should also be accepted as 'drug-resistant prolactinoma' and surgical treatment considered. Clinicians should recommend transsphenoidal surgery for 'dopamine agonist-resistant prolactinoma' cases and for patients who cannot tolerate high-dose cabergoline treatment. The endoscopic endonasal transsphenoidal surgery (EETS) approach is becoming a popular transsphenoidal approach as it provides a better surgical field than microsurgery, and has good remission rates and lower complication rates. The surgical approach to prolactinoma is being reshaped with the widespread use of EETS and increasing experience. The use of conventional transcranial surgery for large, invasive and giant prolactinomas over 4 cm is now being debated as the effectiveness of EETS has been demonstrated. Radiotherapy can be used for residual and/or recurrent adenomas where surgery cannot be considered following medical treatment and surgical treatment. The most popular radiotherapy option is stereotactic surgery at present. Temozolomide should be tried independently of methylguanin-DNA-methyltransferase expression in aggressive and malignant prolactinomas where medical and surgical treatment is not effective.

KEYWORDS: Surgical treatment, Prolactinoma

GİRİŞ

Hipofiz adenomları primer intrakraniyal neoplazilerin %15'ini oluşturur ve tüm adenomların yaklaşık %40'ı otopsi, klinik ve cerrahi serilerin hemen hepsinde en sık görülen prolaktinomadır (11,38). Semptomatik prolaktinoma prevelansı yaklaşık 30/100,000 nüfus olarak verilebilir, basit bir hesapla Türkiye için bu rakam 22,500 prolaktinoma olgusu demektir (16). Amenore ve galaktore sendromu ile karakterize ilk olgu 1930'lu yılların başlarında Riddle ve ark. tarafından bildirilmiştir (46-48). Sendromun yüksek prolaktin düzeyleri ile ilişkisi ise 1972 yılında Friedsen ve ark. tarafından tanımlanmıştır (19).

Klinik olarak prolaktinomada hipogonadizm, infertilite ve galaktore ile birlikte gonadal steroidlerin azalmasına bağlı kemik kaybına sekonder spinal kemik dansitesinde geri dönüşsüz azalma gözlenebileceği gibi, bir kısım hasta asemptomatik olabilir. Prolaktinomaların büyük çoğunluğu mikroadenom (≤ 1 cm) olup, genellikle lokal bası etkisine bağlı semptom vermezler. Premenapozal kadınlarda, klasik olarak amenore, galaktore ve/veya infertilite görülür (18). Postmenapozal kadınlarda ise, genellikle büyük boyutlu adenomların kitle etkisine bağlı bulgular görülür (32). Erkeklerde prolaktinoma kadınlara oranla daha çok makroadenom şeklinde karşımıza çıkar (%80-90). Erkeklerde en sık rastlanan bulgular hipogonadizm, impotans ve libido azalması şeklindedir (41,44). Çocuk ve genç erişkinlerde, büyümenin durması, puberte gecikmesi, primer amenore, oligomenore, galaktore ve kitle etkisine bağlı baş ağrısı ve görme bozukluğu gelişebilir (5,14).

Diğer bası etkisine bağlı semptomlar ile birlikte sağlam hipofiz bezinin basısı nedeniyle oluşan panhipopituitarizm, genellikle makroadenomlarda kitlenin boyut ve sella dışına uzanımına bağlı görülür (30). Lokal bası etkileri genellikle adenomun büyüklüğüne, suprasellar uzanımına ve kiazmanın yerleşimine bağlı olmak üzere görme alanı defektleri (*bitemporal hemianopsi, quadranopsi vs*) şeklinde ortaya çıkar (7,34). Prolaktinomada yaklaşık %10 hastada gözlenen kavernoöz sinüs invazyonuna sekonder olarak çok nadir kraniyal sinir tutulumları (*özellikle III. ve VI. kraniyal sinirler*) ortaya çıkabilir (10,26). Yaş grubu ve cinsiyete göre semptom ve bulguların karşılaştırılması Tablo 1'de gösterilmiştir.

TANI

Serum prolaktin tayini bir gecelik açlık sonrası sabah 15 dakı-

kalık istirahat sonunda yapılmalıdır (60). Hormon seviyelerine göre ayırıcı tanıya gidilmesi, tüm hipofiz-hipotalamus yolu hormonlarının bir arada değerlendirilmesi önemlidir. Tüm prolaktin salgılayan mikro ve makroadenomlarda (≥ 1 cm) prolaktin düzeyi 100 ng/ml üzerinde seyreder. Prolaktin salgılayan büyük makroadenomlarda ise genellikle prolaktin düzeyi 250 ng/ml üzerinde seyreder. Prolaktinomada kan prolaktin düzeyi ile kitle boyutunun doğru orantılı olduğu bilinmektedir (9). Hipofiz makroadenomlarında tümör boyutu ile çelişkili olarak prolaktin düzeyi 100 ng/ml altında seyreder ise prolaktin inhibe edici faktörün (*dopamin*) adenohipofize ulaşmasını engelleyen bir sap basısından (*stalk/sap etkisi*) ve dolayısı ile işlevsel olmayan – nonfonksiyonel - adenomlardan şüphe edilmelidir. Benzer şekilde akromegali tanısı alan hastaların yaklaşık yarısında prolaktin değerleri yüksek olabileceğinden, hiperprolaktinemi ile seyreden adenomlarda akromegali tanısı dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir (3).

Dev prolaktinomalar (≥ 4 cm) gibi çok yüksek prolaktin düzeyleri ile giden hastalarda IRMA (*immunoradiometric assays*) gibi klasik ölçüm yöntemleri antikor saturasyonu nedeni ile prolaktin değerlerini yaklaşık %5 hastada olduğundan daha düşük konsantrasyonda gösterebilir (56). Çengel etkisi (*hook effect*) olarak adlandırılan bu durumda serum 1:100 oranında dilüe edilerek prolaktin düzeyi tekrar değerlendirilmelidir (55).

Tanı aşamasında hiperprolaktinemi herhangi bir belirti ile ilişkili değilse ve prolaktin hafif/orta şiddette yükselmiş ise (25-150 ng/ml) normalde 23 kDa ağırlığındaki prolaktinin %10'dan azını oluşturan monomerik prolaktin – makroprolaktin (*ağırlık ≥ 100 kDa*) değerlerinin bilinmesi gereklidir. Hastalarda ortaya çıkartılan psödohiperprolaktinemi kesinlikle medikal ve cerrahi tedavi gerektirmeyeceğinden, makroprolaktin değerlerinin bilinmesi önemlidir (21,50).

Tüm sellar / parasellar patolojilerde olduğu gibi dinamik kontrastlı hipofiz MR incelemesi ile hiperprolaktinemiden sorumlu adenomun büyüklüğü, yapısı, kist ve kanama özellikleri, çevre dokulara uzanımı ve invazyonu, kontrast tutma özellikleri, normal hipofiz ve hipofiz sapının yeri, adenomun çevre nöral ve vasküler yapılarla ilişkisi değerlendirilir. Ayrıca bu incelemede sfenoid sinüsün tipi, internal karotid arter kavernoöz segmentler arası mesafe, eşlik eden herhangi bir vasküler patolojinin varlığı transsfenoidal cerrahiye uygunluk açısından

Tablo 1: Yaş ve Cinsiyete Göre Semptom ve Bulguların Karşılaştırılması

Yaş grubu	Tümör boyutu	Şikayet
Erişkin	Mikroadenom	
Kadın	Mikroadenom	Hiperprolaktinemi bulguları
Premenapozal	Mikroadenom (%90)	Hiperprolaktinemi bulguları
Postmenapozal	Makroadenom	Kitle etkisi
Erkek	Makroadenom (%80-90)	Kitle etkisi
Çocuk ve genç	Makroadenom (%62)	Kitle etkisi
Kız	Makroadenom (%58)	Hiperprolaktinemi bulguları ve kitle etkisi
Erkek	Makroadenom (%81)	Kitle etkisi

değerlendirilmelidir (38). Prolaktinomaların yaklaşık $\frac{3}{4}$ 'ünde diğer mikroadenomlarda olduğu gibi homojen bir adenohipofiz içinde kontrast öncesi T1 ağırlıklı (T1A) görüntülerde hipointens, gadolinium sonrası geç kontrastlı T1A görüntülerde normal hipofiz dokusuna göre daha az kontrastlanma gözlemlenir. Hipofiz içinde normal sekretuar hücrelerin dağılımı prolaktinoma olgularının MR görüntülemelerinde akılda tutulmalıdır; prolaktin ve büyüme hormonu salgılayan adenomlar lateral yerleşime eğilim gösterirler.

Prolaktinomanın kavernoöz sinüse invazyon derecesi Knosp sınıflamasına göre ve suprasellar ve çevre dokulara yayılım ve büyüklüğü ise Hardy-Vezina evrelemesine göre preoperatif dönemde değerlendirilebilir (20,27). Tüm hipofiz adenomlarında olduğu üzere sadece radyolojik invazyonun yeterli sayılmaması ve klinik olarak intraoperatif bulgularla (özellikle endoskopi yardımı ile) desteklenmesi gerekmektedir (33,59).

TEDAVİ

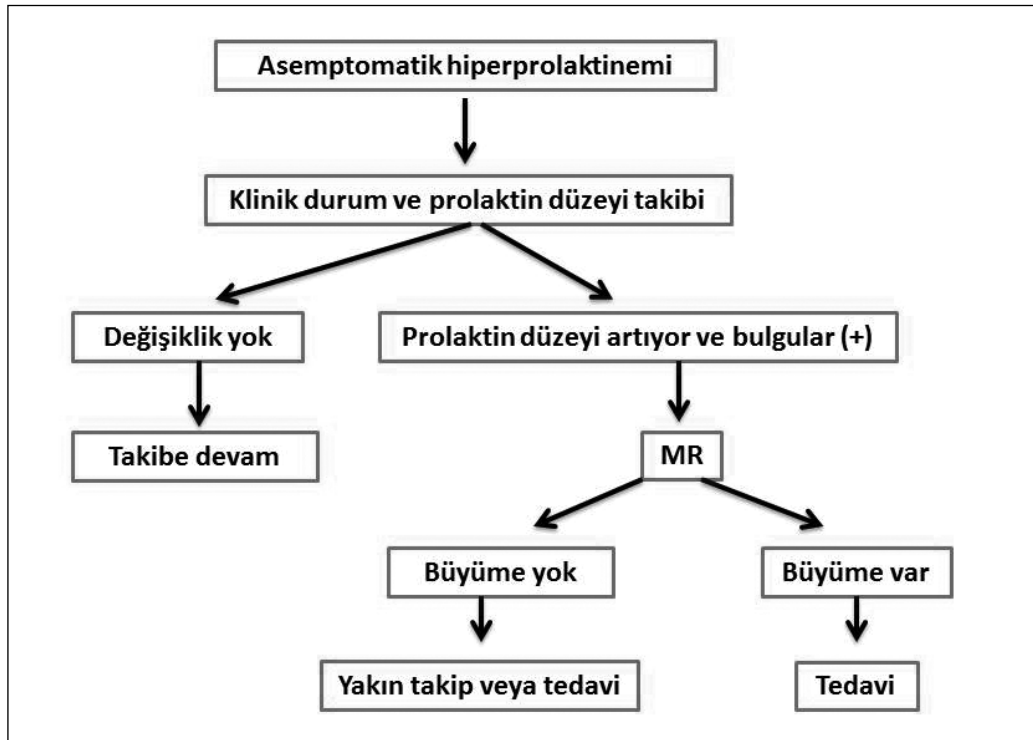
Prolaktin salgılayan asemptomatik mikroadenomlar düzenli aralıklarla takip edilebilir. Takiplerde hastanın semptomları, bulguları ve serum prolaktin düzeyleri değerlendirilir. Prolaktin düzeylerinde artış ve/veya kitle etkisine bağlı şikâyet ve bulgular izlenmesi durumunda hipofiz MR görüntülemeleri değerlendirilerek tedavi kararı yeniden gözden geçirilir (22,54). Tümör boyutlarında artma, çevre dokulara bası ve/veya hiperprolaktinemiye bağlı bulguların ortaya çıkması durumunda başta medikal tedavi olmak üzere, tüm seçenekler hasta ile tartışılmalıdır (22). Prolaktinomada başlıca tedavi seçenekleri medikal tedavi, cerrahi tedavi ve radyoterapi olarak gruplanabilir; tedaviye kararı ve tedavi seçenekleri için önerilen algoritma Şekil 1 ve 2'de özetlenmiştir.

Prolaktinoma tedavisinde amaç biyokimyasal remisyon olarak tanımlanan; medikal, cerrahi ve/veya radyoterapi tedavileri sonrası serum prolaktin seviyesinin normal düzeylere (kadınlarda $prl \leq 25 \text{ ng/ml}$, erkeklerde $prl \leq 15 \text{ ng/ml}$) dönmesidir. Rekürrens ise cerrahi sonrası 6 ay veya daha geç dönemde postoperatif normal seviyelerine gerileyen prolaktin değerlerinin tekrar yüksek sınırlara dönmesidir.

Medikal Tedavi

Medikal tedavide hemen tüm prolaktinomalarda ilk seçenek dopamin agonistleridir. Dopamin agonistleri hem mikroprolaktinoma hemde makroprolaktinomada yüksek etkinliğe sahip ve risk profili düşük bir tedavi seçeneğidir. Dopamin agonist tedavisi prolaktin değerlerini düşürürken, gonadal fonksiyonları da çoğu zaman korumaktadır. Dopamin agonistleri, hipofiz laktotrop hücrelerdeki dopamin D2 reseptörlerini (D2R) aktive ederek prolaktin yapım ve salgılanmasını baskırlar (39).

Kabergolin: Kabergolin, uzun etkili, haftada 1-2 kez uygulanan D2R agonisti ilaçlardandır. D2R'lerine karşı yüksek afiniteye sahip olup, hipofiz dokusundan yavaş elimine edilir. Oral olarak uygulandıktan 3 saat sonra prolaktin düzeyini düşürmeye başlayıp, 48-120 saat boyunca prolaktini azaltıcı etkisi devam eder. Tedavi dozu haftalık 0,5-2 mg arasındadır (1,17,35). Hastaların %80-90'ı kabergoline 3 ay içinde hızlı yanıt verirken, %10-15'inde tedaviye yanıt alınamaz (12,13,42). Çalışmaların sonuçlarına göre kabergolin tedavisi sonrası adenomların %68'inde tümör boyutlarında %50'den daha fazla küçülme, %22'sinde %25-50 arasında küçülme, %10'unda ise %25'ten daha az küçülme izlenmiştir. Kabergolin



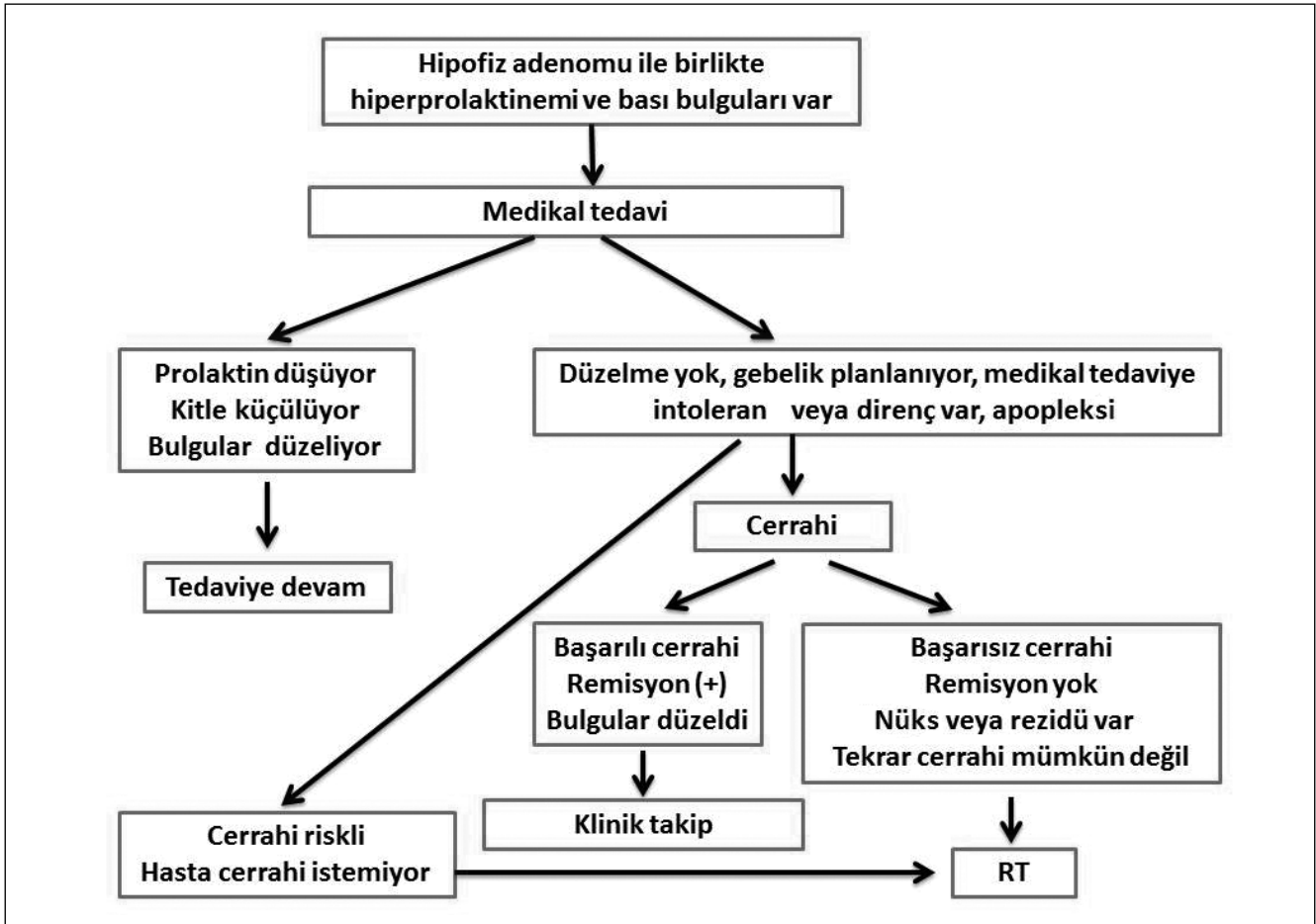
Şekil 1: Hiperprolaktinemi tanısı alan hastada tedavi kararı vermede kullanılabilecek algoritma.

ile görme alanı defektlerinde düzelme ortalama %67 olarak rapor edilirken, amenore %78, infertilite %53, galaktore %86 oranında düzelmiş ve prolaktin seviyeleri %68 olguda normal sınırlara gerilemiştir (36). Diğer dopamin agonistlerine dirençli gruplarda kabergolin %30 oranında tümör boyutlarında küçülme sağlayabilir (8).

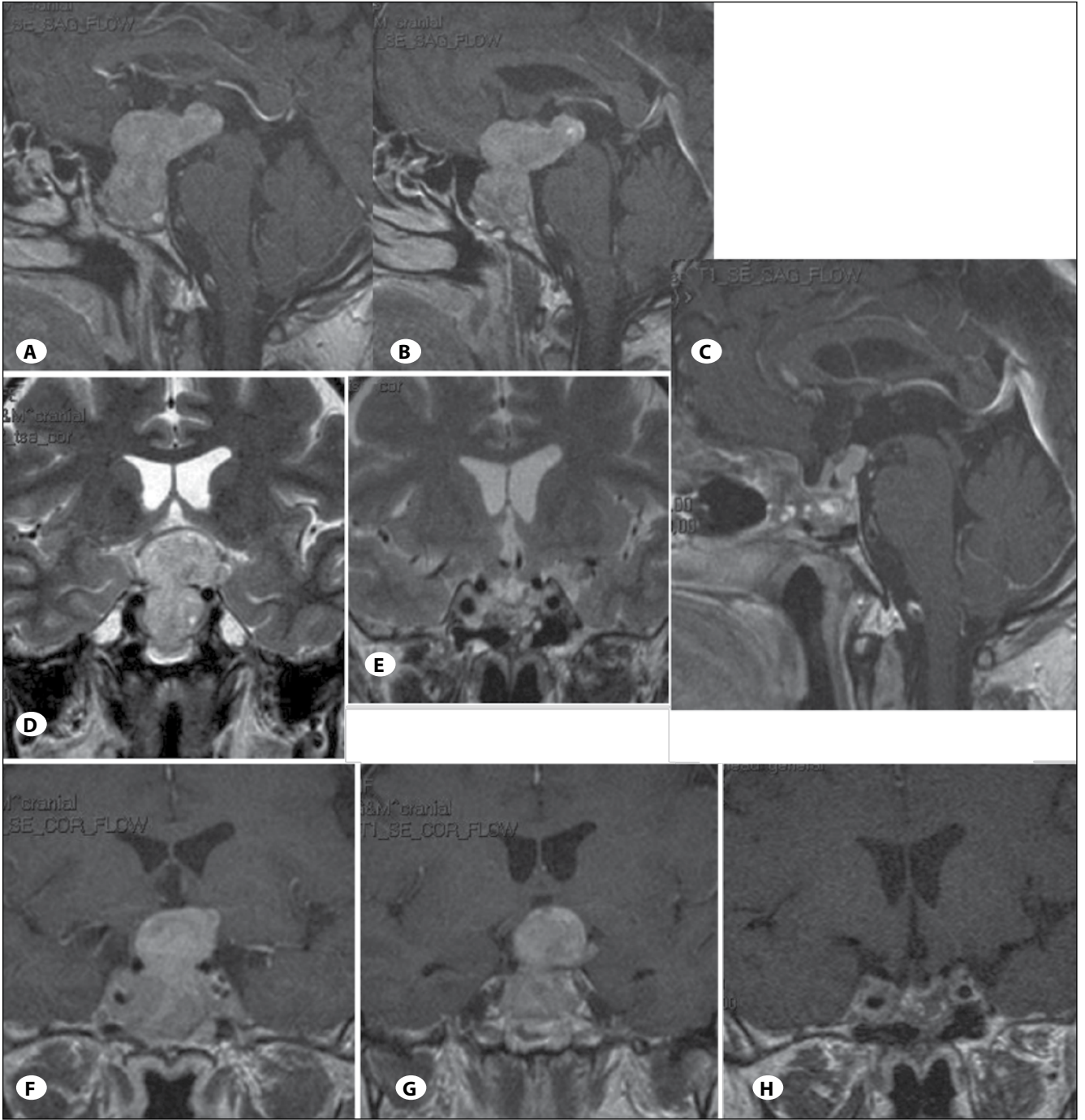
Bromokriptin: Bromokriptin, D2R agonisti ve D1R antagonist olan bir ergot türevi ilaçtır. Prolaktinomada klinikte ilk kullanıma giren ve en çok çalışılan ilaçtır. Kalp kapağı yetmezlikleri gibi bazı özel durumlar dışında bromokriptinin yerine artık daha etkili olan kabergolin kullanılmaya başlamıştır. Birçok çalışmada bromokriptinin %70'ten daha fazla hastada prolaktin düzeylerini normal düzeye indirdiği bildirilmiştir (49,51). Birbirinden farklı 10 çalışmanın ortalama verilerine göre bromokriptin ile %40 hastada adenom boyutlarında %50'den fazla küçülme, %29 hastada %25-50 arasında küçülme, %12.5 hastada %25'ten daha az küçülme ve %18.5 hastada ise herhangi bir değişiklik izlenmemiştir (52). Bromokriptinin yan etkileri en sık bulantı ve kusmayı içeren gastrointestinal yan etkileri içerir (53). Diğer nadir görülen yan etkiler ise postural hipotansiyon, baş ağrısı, dengesizlik, pulmoner effüzyonspontan BOS fistülü ve psikotik reaksiyonları içerir (52).

İki yıl süreli dopamin agonist tedavisi ile prolaktin değerleri normale dönen ve nöroradyolojik görüntülemelerde tümör kalıntısı olmayan hastalarda ilaç tedavisi kesilebilir. İlacın kesilmesini takibe yaklaşık %50 hastada tümör semptom ve bulguları ile birlikte tekrarlayacaktır (36). Reküransların büyük bölümü aynı yıl içinde görülecektir, bu nedenle ilaç kesilen olgular ilk yıl için üçer aylık aralarla serum prolaktin düzeyleri ve sellar MR görüntülemelerle sıkı takip edilmelidir.

Dopamin agonistlerine direnç: Prolaktinomada dopamin agonist tedavisi çok etkili olmasına rağmen bir kısım hastada bu tedaviye direnç olabilir. Tedaviye daha önce yanıt olduğu halde daha sonra tedavi sürecinde direnç gelişmesi ise oldukça nadir görülür (23,31,58). Uygun doz (maksimum tolere edilebilen doz) ve süre ile dopamin agonist tedavisi kullanmasına rağmen prolaktin değerleri normal seviyelere gerilemeyen ve/veya tümör hacminde %50'den az küçülme gözlenen hastalar "ilaca dirençli prolaktinoma" kabul edilip cerrahi uygulanmalıdır. Ayrıca standart dopamin agonist tedavisi ile normal ovulasyonun oluşmaması nedeni ile fertilitte sağlanamayan hastalarda da cerrahi tedavi gündeme gelmelidir (52). Prolaktinoma tanısı ile medikal tedavi olarak kabergolin başlanan mikroadenomların yaklaşık %10'u ve makroadenomların %18'i tedaviye direnç gösterecektir.



Şekil 2: Prolaktinomada tedavi algoritması.



Şekil 3: 51 yaşında erkek hasta jinekomasti, impotans, ilerleyici görme azalması şikayetleri ile nöroşirürji kliniğine başvurdu. Sol gözde tama yakın görme kaybına eşlik eden bitemporal hemianopsi tespit edildi. Yapılan preoperatif nöroradyolojik incelemelerde; T1A kontrast sonrası sagittal (A, B), T2A koronal (D) ve T1A kontrast sonrası koronal incelemelerde sfenoid sinüs içini ve sellayı dolduran, suprasellar bölgede üçüncü ventrikülü ön kısımda lokalize ve bilateral kavernöz sinüslere yayılım gösteren dev hipofiz adenomu ile uyumlu lezyon gözlemlendi. Preoperatif serum prolaktin düzeyi > 200 ng/ml olarak tespit edildi. Yapılan endokrin değerlendirme sonrası hastaya üç hafta süreli kabergolin tedavisi uygulandı. Semptom ve bulgularında gerileme gözlenmeyen hasta binostriil genişletilmiş endoskopik endonazal yaklaşım ile opere edildi. Patolojik incelemede immünohistokimya prolaktin ile %100 hücrede pozitif sonuç verirken, Ki 67: %2 ve mikroskopide mitozla rastlanmadı. Postoperatif erken dönemde görme şikayetleri düzelen hastanın postop 1. gün prolaktin değeri 50 ng/ml, postop 7. gün 10 ng/ml olarak ölçüldü. Hasta postop 4. gün idame hidrokortizon ve kabergolin altında taburcu edildi. Yapılan postop kontrol sellar MR görüntülemelerde (C,E,F, G,H) hipofiz sapı arkasında retroinfundibuler rezidü haricinde endoskopik kafa tabanı yaklaşımıyla gross total rezeksiyon sağlanabildiği gözlemlendi. Hasta postop 3. yılında prolaktin değeri 7 ng/ml olarak takip edilmektedir.

Bununla birlikte erkek hastalarda dopamin agonistlerine direnç daha fazla ortaya çıkmaktadır. Dopamin agonistleri ile tedavide dikkat edilmesi gereken başka bir nokta kabergolinin yüksek dozları ile ortaya çıkabilen kalp kapakçığı yetmezliği gibi kardiyak problemlerdir.

Cerrahi Tedavi

Prolaktinoma tanısı almış hastalarda pitüiter apopleksi ile birlikte nörolojik bozukluk mevcut ise, uygun dozlarda düzenlenen dopamin agonist tedavisine rağmen serum prolaktin düzeyinin düşürülebilmesi ve/veya ilaç tedavisine rağmen adenom büyümesinin kontrol edilememesi durumunda tedavi seçeneği cerrahi olmalıdır. Ayrıca gebelik sırasında tümör büyümesi ile birlikte nörooftalmolojik bozukluk gelişir ise veya kaygı verici derecede adenom büyümesine neden olan önceki gebeliği takiben tekrar gebelik planlanıyorsa cerrahi tedavi öncelikle düşünülmelidir (45). Prolaktinoma tanısı alan hastalarda cerrahi endikasyonlar sıklık sırasına göre ilaç (dopamin agonistleri) resistansı (%41), hastanın seçimi (%22), ilaç intoleransı (%21) ve beyin omurilik sıvısı fistülü gibi akut komplikasyonlar (%16) olarak bildirilmiştir (36).

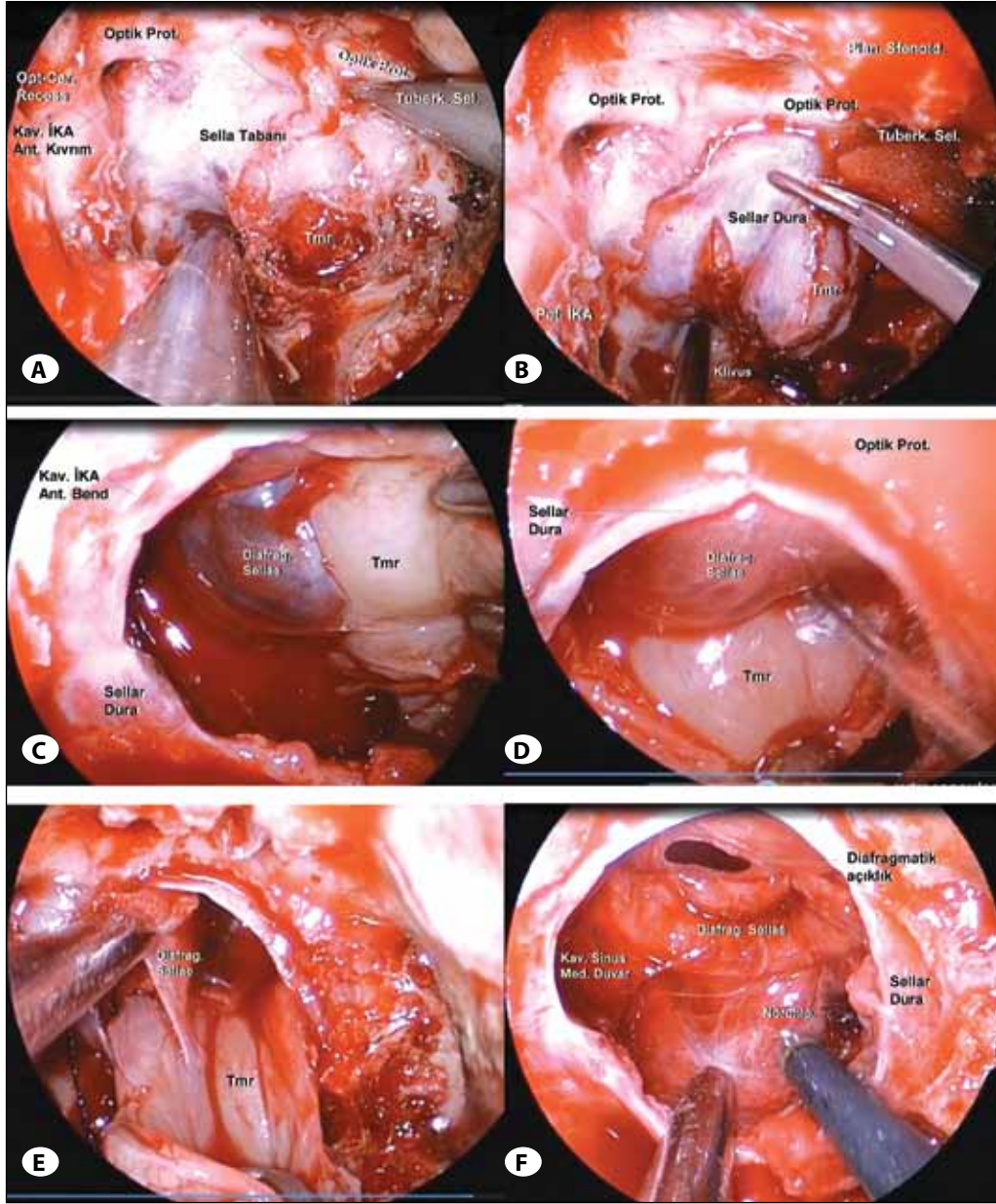
Hem mikroprolaktinoma hem de makroprolaktinomada standart cerrahi yaklaşım şekli günümüzde transsfenoidal yaklaşımdır. Transsfenoidal yaklaşımın kontrendike olduğu çok nadir hastalarda, ileri derecede suprasellar frontal ve/veya temporal loblara doğru asimetrik uzanımı olan büyük adenomlarda transkranial yaklaşımlar tercih edilebilir (24,25,29). Hipofiz cerrahisinde yakın zamanlarda endoskopik endonazal teknik ile birlikte intraoperatif MR ve nöronavigasyon gibi ileri teknolojik yöntemler kullanılmaya başlamıştır (4). Endoskopik endonazal yaklaşımlar mikroskopik yöntemlere kıyasla daha fazla tümör rezeksiyonuna olanak sağlamakta, kür oranını artırmakta ve komplikasyonları azaltırken, hastanede kalış süresini kısaltmaktadır (52). Son yıllarda yayınlanan 53 makalenin incelendiği sonuçlara göre cerrahi sonrası 1-12 hafta içindeki prolaktin düzeyinin normal değerlerine düşmesi remisyon kriteri kabul edildiğinde mikroprolaktinomada cerrahi remisyon oranı ortalama %75, makroprolaktinomada ortalama %34 olmakla birlikte bu oranlar adenom boyutu, invazyon derecesi ve cerrahin tecrübesi ile yakından ilişkilidir (52). Uzun dönemde yukarıda verilen göreceli iyi sonuçlar değişmektedir; prolaktinoma tanısı alan mikroadenomlarda cerrahi rekürrens oranları %18, remisyon oranları %75 olarak bildirilmiş, makroadenomlarda ise rekürrens %24, remisyon %16 olarak rapor edilmiştir (52). Cerrahi sonrası remisyon oranlarına bakıldığında; preoperatif dönemde dopamin agonist tedavisi alan hastalar ile tedavi almayan hastaların remisyon sonuçları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (43).

Prolaktinomalarda cerrahi sonrası kür ya da remisyonun önceden tahmin edilmesine yönelik literatürde birçok çalışma bulunmaktadır. Bunlara göre preoperatif serum prolaktin düzeyi cerrahi remisyon olup olmayacağı tahmin edilmesinde tümör boyutuna göre daha belirleyici bir faktördür. Serum prolaktin düzeyi 200 ng/ml üzerinde olan hastalarda daha düşük oranda remisyon sağlanabildiği

bildirilmiştir (52). Dopamin agonistlerine (kabergolin) dirençli prolaktinomalarda cerrahi remisyonun güçlüğünü gösteren yeni çalışmalardan biri Avrupa çok merkezli 2012 çalışmasıdır. Bu çalışmada, transsfenoidal cerrahi uygulanan hastaların postoperatif prolaktin düzeylerinde normalleşme medikal tedavisiz sadece %8, tedavi ile %5 bulunmuştur (57). Cerrahi sonrası uzun dönemde kür gelişeceğinin en iyi belirteci postoperatif erken dönem serum prolaktin düzeyidir. Postoperatif erken dönem prolaktin düzeyinin 5 ng/ml altında olması yüksek oranda remisyon sağlanacağına (%80) işaret etmektedir (15).

Hipofiz adenomlarının tümünde olduğu gibi 4 cm'den büyük, ayrıca serum prolaktin seviyeleri 5300 mIU/l'nin üzerinde seyreden prolaktinomalar dev prolaktinomalar olarak adlandırılır (40). Tipik olarak bu olgularda erkek / kadın oranı 6:1 dir. Bu noktada tüm hipofiz adenomlarında olduğu gibi lezyonun büyüklüğü ile birlikte, prolaktinomanın saldırganlığı (*aggressiveness*) ve yayılımı (*invasiveness*) cerrahinin başarısı için önem kazanmaktadır. Saldırganlık tümörün klinik özellikleri ile ilişkili olup; dopamin agonistlerine direnç, cerrahi sonrası rekürrens bu özelliklerden sayılabilir. 2004 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) endokrin tümörlerini muhtemel saldırgan klinik davranışlarını belirlemek için tipik ve atipik olarak ikiye ayırmıştır. Buna göre atipik prolaktinomalar diğer hipofiz adenomları gibi yüksek Ki-67 değerleri (\geq %3), yaygın p53 boyanması ve mitozda artış ile ilişkili bulunmuştur. Buna karşın hipofiz adenomlarında yayılım kriterleri ancak radyolojik, cerrahi ve patolojik bulgular ortak değerlendirilerek ortaya konabilir. Dev ve büyük prolaktinomalar çoğu zaman invazyon (yayılım) gösteren tümörlerdir. Perisellar alanlara (sfenoid sinüs, kavernoöz sinüs, dorsum sella, perimezensefalik sisternalar) makroskopik invazyon ancak radyolojik ve cerrahi bulgular ile desteklenebilir ve bulgular prognostik açıdan değerlidir. Dev ve invaziv prolaktinomalarda cerrahi deneyim ve teknikten bağımsız olarak kür sağlamak çoğunlukla mümkün değildir. Bu nedenle bu adenomlarda amaç, tümör volümünü mümkün olduğunca azaltarak lokal baskı etkilerini ve hormon düzeyini kontrol altına almak olmalıdır (Şekil 3A-H). (24). Cerrahi olarak remisyon sağlanamayan ilaca dirençli olgularda uygulanan tümör rezeksiyonu, hastaların yaklaşık yarısında preoperatif döneme göre daha düşük dozlarda dopamin agonistleri ile prolaktin değerlerinin normal düzeylere gelmesine olanak sağlamaktadır (43).

Dev ve invaziv prolaktinomalarda cerrahi yaklaşımların etkinliğinin ve morbiditelerinin karşılaştırıldığı son 15 yıla ait bir derlemede standart transkranial açık cerrahi, transsfenoidal mikroskopik cerrahi ve genişletilmiş endoskopik endonazal kafa tabanı cerrahisinin dev prolaktinomaları da içeren karşılaştırılması yapılmıştır. Endoskopik endonazal kafa tabanı cerrahisi ile total rezeksiyon oranı artmış, görme bozukluklarında düzelme diğer yaklaşımlara göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (Şekil 4A-F) (28). Buna karşın kalıcı diabetes insipidus, hipopituitarizm gibi postoperatif komplikasyonlar endoskopik cerrahide daha az gözlenmiştir. Bu derleme ve literatürdeki yeni seriler özellikle büyük ve dev, aynı zamanda invazyon gösteren prolaktinomalarda seçilmesi



Şekil 4: Binostril endoskopik endonazal transsfenoidal yaklaşım özellikle dev ve invaziv hipofiz adenomlarında cerraha geniş görüş açısı ve cerrahi çalışma alanı sağlaması dolayısı ile önemli nörovasküler yapıların intraoperatif tanımlanması ve korunmasını mümkün kılar. Endoskopik yaklaşım tümörün etraf dokulardan yüksek doğruluk ile ayrılabilmesini ve güvenli diseksiyonunu sağlarken, vasküler nazoseptal flep gibi birden fazla etkili kapama yöntemleri barındırması ile geleneksel mikrocerrahiye göre belirgin üstünlük göstermektedir. Resim 4 dev hipofiz makroadenomunda geniş intarsfenoidal görüş alanı ve dura açıklığı elde ederek, tümörün internal olarak boşaltılmasından (*debulking*) sonra adenomun psödokapsülü çevresinden dönülerek – ekstrakapsüler diseksiyon – gross total rezeksiyonuna aşama aşama göstermektedir. **A)** Sfenoid sinüs içinde tuberkulum sella, bilateral optik protuberansler, optikokarotid resesler, internal karotid arter (İKA) kavernöz segmenti anterior kıvrımları, İKA distal petröz segmentleri ve klivus görülmekte. Sol taraftaki aspiratör klivusa yerleşmiş, buna karşın cerrahın sağ elindeki navigasyon probu hastanın sol optikokarotid resesini (anterior klinoid proçes) göstermekte. İnvaziv tümör sella tabanını sol inferolateralde destrükte edip klivusa doğru uzanmış. **B)** Sella tabanında kemik açıklık lateralde her iki kavernöz İKA'lere kadar, superiorıda tuberkulum sella hizasına, inferiorıda klivusa kadar açılmış. Endoskopik makaslar ile dural invazyonu göstermek için ayrı bir dural flep kaldırılıyor. Dural açıklık kemik sınırlarına kadar genişletilecek. **C)** İnternal debulking sonrası ekstrakapsüler diseksiyon sağ lateralde başlamış, arkada diafragma sella gözleniyor. **D)** Tümörün üst sınırının psödokapsül yardımı ile diafragmadan sıyırılması. **E)** Ekstrakapsüler diseksiyonun son aşamasında intraoperatif beyin omurilik sıvısı kaçağı görülüyor ve tümör arkada diafragmadan diseke edilirken hipofiz sapı korunmaya çalışılıyor. **F)** Rezeksiyon sonrası intra- ve suprasellar kavite endoskopik olarak yeniden değerlendiriliyor. Solda ince normal hipofiz ve superiorıda diafragmatik açıklık görülmekte. Bu olgu intarsellar kas ve vasküler nazoseptal flep ile kapatılmıştır.

gereken cerrahi yaklaşımın (genişletilmiş) endoskopik endonazal transsfenoidal yaklaşım olduğunu göstermektedir.

Prolaktinoma cerrahisinde bir diğer tartışmalı konu özellikle bromokriptin tedavisi sonrası gündeme gelen ve tümörün total rezeksiyonunu engelleyen intra- ve peritümöral fibrozisdir (37). Benzer sonuçlar günümüzde daha sıklıkla kullanılan kabergolin için bildirilmemiştir. Günümüze ulaşan en kapsamlı çalışmada Johns Hopkins Hastanesinde 17 sene süresince cerrahi uygulanan 24 prolaktinoma olgusunun %88'i dopamin agonistleri ile cerrahi öncesi tedavi edilmişlerdir. Bu olguların %54'ünde hipofiz adenomları peroperatif fibrotik olarak değerlendirilmiş ve preoperatif kullanılan ilaçlar bromokriptin ve/veya kabergolin olarak rapor edilmiştir. Seride ancak üç hastada kalıcı biyokimyasal remisyon sağlanabilmiştir (37). Kanımızca prolaktinoma ve fibrozis oranları ve bahsedilen fibrotik tümör yapısının cerrahi tedavi sonuçları üzerindeki etkileri halen tartışmalıdır. İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalında Eylül 2007 - Ekim 2014 tarihleri arasında 407 hipofiz adenomu olgusuna toplam 448 endoskopik endonazal transsfenoidal cerrahi yaklaşım uygulanmıştır. 407 olgu içinde immünohistokimyasal olarak prolaktin sekrete eden hipofiz adenomları (prolaktinomalar) %8 oranındadır (32 hasta). Tüm hastalar tanı ve tedavi aşamasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı ile birlikte takip edilmiştir. Otuz iki hastanın tümünde preoperatif dopamin agonist tedavisi değişik sürelerde uygulanmış ve bu hastaların sadece üçünde (%9) intraoperatif olarak endoskopi ile doğrulanmış fibrozise rastlanmıştır. Kendi sonuçlarımız göz önünde tutulduğunda, son yıllarda yayınlanan serilerde cerrahinin 4 hafta öncesi sistematik olarak kesilmesi önerilen dopamin agonist tedavisinin cerrahi gününe kadar devam edebileceğini düşünmekteyiz.

Transsfenoidal cerrahi komplikasyonları nadir görülür. Tüm hipofiz adenomları için mortalite oranı %0,9; majör komplikasyonların toplam oranı %6,5 (görme kaybı %1,5; inme %0,6; menenjit %0,5; okulomotor felci %0,6 ve rinore %3,3) oranında bildirilmiştir. Geçici diabetes insipitus ve hipofiz yetmezliği yaklaşık %15, kalıcı diabetes insipitus yaklaşık %1 oranında rapor edilmiştir (52). Komplikasyonlara ilişkin bu rakamlar endoskopik endonazal transsfenoidal cerrahi ile çok daha aşağılara düşürülmüştür. Hipofiz cerrahisinde transkraniyal yöntemler ile komplikasyon oranları daha yüksektir (2).

Radyoterapi

Medikal ve cerrahi tedavi ile başarı sağlanamayan nüks veya rekürren adenomlarda tekrar cerrahi tedavi mümkün değil ise radyoterapi (RT) endikasyonu vardır. Radyoterapide amaç, serum prolaktin düzeyinin düşürülmesi, herhangi bir morbidite yaratmadan adenom boyutunun küçültülmesidir (6). Sık kullanılan radyoterapi şekilleri: konvensiyonel RT ve stereotaktik radyocerrahidir. Gamma Knife (GK) tedavisinde optik sinirin zarar görmemesi için optik sinir-adenom arasında 5mm'den daha az mesafe olmaması ve tek seferde 8 Gy üzerinde doz verilmemesi uygundur (52). GK'ta komplikasyon

oranı geleneksel RT'ye göre daha düşük olup, tek seferde daha yüksek doz uygulanabilmektedir. GK'nın uzun dönem takiplerinde hipofiz yetmezliği % 0-72, optik sinir etkilenmesi % 1, diğer kranial sinir nöropatileri %1'den daha az ve radyasyon nekrozu % 0,2-0,8 arasında bildirilmiştir (52).

KAYNAKLAR

1. Andreotti AC, Pianezzola E, Persiani S, Pacciarini MA, Strolin Benedetti M, Pontiroli AE: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of cabergoline, a prolactinlowering drug, after administration of increasing oral doses (0.5, 1.0, and 1.5 milligrams) in healthy male volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 80(3):841-845, 1995
2. Barrow DL, Tindall GT: Loss of vision after transsphenoidal surgery. *Neurosurgery* 27(1):60-68, 1990
3. Bonert VS, Melmed S: Acromegaly with moderate hyperprolactinemia caused by an intrasellar macroadenoma. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2:408-412, 2006
4. Buchfelder M, Schlaffer S: Surgical treatment of pituitary tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 23(5):677-692, 2009
5. Cannavo S, Venturino M, Curto L, De Menis E, D'Arrigo C, Tita P, et al: Clinical presentation and outcome of pituitary adenomas in teenagers. *Clin Endocrinol (Oxf)* 58(4):519-527, 2003
6. Castinetti F, Regis J, Dufour H, Brue T: Role of stereotactic radiosurgery in the management of pituitary adenomas. *Nat Rev Endocrinol* 6(4):214-223, 2010
7. Ciric I, Mikhael M, Stafford T, Lawson L, Garces R: Transsphenoidal microsurgery of pituitary macroadenomas with long-term follow-up results. *J Neurosurg* 59(3):395-401, 1983
8. Colao A, Di Sarno A, Landi ML, Scavuzzo F, Cappabianca P, Pivonello R, et al: Macroprolactinoma shrinkage during cabergoline treatment is greater in naive patients than in patients pretreated with other dopamine agonists: A prospective study in 110 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 85(6):2247-2252, 2000
9. Corenblum B, Donovan L: The safety of physiological estrogen plus progestin replacement therapy with oral contraceptive therapy in women with pathological hyperprolactinemia. *Fertil Steril* 59(3):671-673, 1993
10. Cottier JP, Destrieux C, Brunereau L, Bertrand P, Moreau L, Jan M, et al: Cavernous sinus invasion by pituitary adenoma: MR imaging. *Radiology* 215(2):463-469, 2000
11. Daly AF, Tichomirowa MA, Beckers A: The epidemiology and genetics of pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 23(5):543-554, 2009
12. 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* 160(5):747-752, 2009
13. Di Sarno A, Landi ML, Cappabianca P, Di Salle F, Rossi FW, Pivonello R, et al: Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: Prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy. *J Clin Endocrinol Metab* 86(11):5256-5261, 2001

14. Duntas LH: Prolactinomas in children and adolescents e consequences in adult life. *J Pediatr Endocrinol Metab* 14 Suppl 5:1227-1232; discussion 1261-1262, 2001
15. Feigenbaum SL, Downey DE, Wilson CB, Jaffe RB: Transsphenoidal pituitary resection for preoperative diagnosis of prolactin-secreting pituitary adenoma in women: Long term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 81(5): 1711-1719, 1996
16. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA: Prevalance of pituitary adenomas: A community- based, cross sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)* 72:377-382, 2010
17. Ferrari C, Barbieri C, Caldara R, Mucci M, Codecasa F, Paracchi A, Romano C, Boghen M, Dubini A: Long-lasting prolactin-lowering effect of cabergoline, a new dopamine agonist, in hyperprolactinemic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 63(4): 941-945, 1986
18. Franks S, Nabarro JD: Prevalence and presentation of hyperprolactinaemia in patients with "functionless" pituitary tumours. *Lancet* 1(8015):778-780, 1977
19. Friesen H, Webster BR, Hwang P, Guyda H, Munro RE, Read L: Prolactin synthesis and secretion in a patient with the Forbes-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 34(1):192-199, 1972
20. Hardy J, Vezina JL: Transsphenoidal neurosurgery of intracranial neoplasm. *Adv Neurol* 15:261-273, 1976
21. Hattori N: Macroprolactinemia: A new cause of hyperprolactinemia. *J Pharmacol Sci* 92(3):171-177, 2003
22. Hofle G, Gasser R, Mohsenipour I, Finkenstedt G: Surgery combined with dopamine agonists versus dopamine agonists alone in long-term treatment of macroprolactinoma: A retrospective study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 106(3): 211-216, 1998
23. Hurel SJ, Harris PE, McNicol AM, Foster S, Kelly WF, Baylis PH: Metastatic prolactinoma: Effect of octreotide, cabergoline, carboplatin and etoposide; immunocytochemical analysis of proto-oncogene expression. *J Clin Endocrinol Metab* 82(9): 2962-2965, 1997
24. Jan M, Dufour H, Brue T, Jaquet P: Prolactinoma surgery. *Ann Endocrinol (Paris)* 68(2e3):118-119, 2007
25. Jane JA: Surgical techniques in transsphenoidal surgery: What is the standard of care in pituitary adenoma surgery? *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 14:264-270, 2004
26. King LW, Molitch ME, Gittinger JW Jr, Wolpert SM, Stern J: Cavernous sinus syndrome due to prolactinoma: Resolution with bromocriptine. *Surg Neurol* 19(3):280-284, 1983
27. Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C: Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: A magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurgery* 33(4):610-617, 1993
28. Komotar RJ, Starke RM, Raper DM, et al: Endoscopic endonasal compared with microscopic transsphenoidal and open transcranial resection of giant pituitary adenomas. *Pituitary* 15:150-159, 2012
29. Laws ER Jr, Thapar K: Pituitary surgery. *Endocrinol Metab Clin North Am* 28(1):119-131, 1999
30. Lundberg PO, Drettner B, Hemmingsson A, Stenkvis B, Wide L: The invasive pituitary adenoma. A prolactinproducing tumor. *Arch Neurol* 34(12):742-749, 1977
31. Mallea-Gil MS, Cristina C, Perez-Millan MI, Villafane AM, Ballarino C, Stalldecker G, et al: Invasive giant prolactinoma with loss of therapeutic response to cabergoline: Expression of angiogenic markers. *Endocr Pathol* 20(1):35-40, 2009
32. Maor Y, Berezin M: Hyperprolactinemia in postmenopausal women. *Fertil Steril* 67(4):693-696, 1997
33. Meij BP, Lopes MB, Ellegala DB, Alden TD, Laws ER Jr: The long-term significance of microscopic dural invasion in 354 patients with pituitary adenomas treated with transsphenoidal surgery. *J Neurosurg* 96(2):195-208, 2002
34. Melen O: Neuro-ophthalmologic features of pituitary tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 16(3):585-608, 1987
35. Melis GB, Gambacciani M, Paoletti AM, Beneventi F, Mais V, Baroldi P, et al: Dose-related prolactin inhibitory effect of the new long-acting dopamine receptor agonist cabergoline in normal cycling, puerperal, and hyperprolactinemic women. *J Clin Endocrinol Metab* 65(3):541-545, 1987
36. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al: Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 96(2): 273-288, 2011
37. Menucci M, Quiñones-Hinojosa A, Burger P, Salvatori R: Effect of dopaminergic drug treatment on surgical findings in prolactinomas. *Pituitary* 14(1):68-74, 2011
38. Molitch ME: Pituitary tumours: Pituitary incidentalomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 23(5):667-675, 2009
39. Monsma FJ Jr, McVittie LD, Gerfen CR, Mahan LC, Sibley DR: Multiple D2 dopamine receptors produced by alternative RNA splicing. *Nature* 342(6252):926-929, 1989
40. Mores AB, dos Santos Silva C, Neto LV, et al: Giant prolactinomas: The therapeutic approach. *Clinical Endocrinology* 79:447-456, 2013
41. Nishioka H, Haraoka J, Akada K: Growth potential of prolactinomas in men: Is it really different from women? *Surg Neurol* 59(5):386-390, discussion 390-391, 2003
42. Ono M, Miki N, Kawamata T, Makino R, Amano K, Seki T, et al: Prospective study of high-dose cabergoline treatment of prolactinomas in 150 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 93(12): 4721-4727, 2008
43. Primeau V, Raftopoulos C, Maiter D: Outcomes of transsphenoidal surgery in prolactinomas: Improvement of hormonal control in dopamine agonist-resistant patients. *Eur J Endocrinol* 166(5):779-786, 2012
44. Ramot Y, Rapoport MJ, Hagag P, Wysenbeek AJ: A study of the clinical differences between women and men with hyperprolactinemia. *Gynecol Endocrinol* 10(6):397-400, 1996
45. Randeva HS, Schoebel J, Byrne J, Esiri M, Adams CB, Wass JA: Classical pituitary apoplexy: Clinical features, management and outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 51(2):181-188, 1999

46. Riddle O, Bates WR, Dykshorn WS: A new hormone of the anterior pituitary. *Proc Soc Exptl Biol Med* 29:1211-1212, 1932
47. Riddle O, Bates WR, Dykshorn WS: The preparation, identification and assay of prolactin e a hormone of the anterior pituitary. *Am J Physiol* 105:191-216, 1933
48. Riddle O, Braucher FP: Studies on the physiology of reproduction in birds. *Am J Physiol* 97:614-625, 1931
49. Sabuncu T, Arikan E, Tasan E, Hatemi H: Comparison of the effects of cabergoline and bromocriptine on prolactin levels in hyperprolactinemic patients. *Intern Med* 40(9):857-861, 2001
50. Schlechte JA: The macroprolactin problem. *J Clin Endocrinol Metab* 87(12):5408-5409, 2002
51. Schran HF, Bhuta SI, Schwarz HJ, Thorner MO: The pharmacokinetics of bromocriptine in man. *Adv Biochem Psychopharmacol* 23:125-139, 1980
52. Shlomo Melmed: *The Pituitary*. Üçüncü baskı. Elsevier 2011
53. Sieck JO, Niles NL, Jinkins JR, Al-Mefty O, el-Akkad S, Woodhouse N: Extrasellar prolactinomas: Successful management of 24 patients using bromocriptine. *Horm Res* 23(3):167-176, 1986
54. Sisam DA, Sheehan JP, Schumacher OP: Lack of demonstrable tumor growth in progressive hyperprolactinemia. *Am J Med* 80(2):279-280, 1986
55. Smith TP, Kavanagh L, Healy ML, McKenna TJ: Technology insight: Measuring prolactin in clinical samples. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 3(3):279-289, 2007
56. St-Jean E, Blain F, Comtois R: High prolactin levels may be missed by immunoradiometric assay in patients with macroprolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 44(3):305-309, 1996
57. Vroom L, Jaffrain-Rea ML, Petrossians P, et al: Prolactinomas resistant to standard doses of cabergoline: A multicenter study of 92 patients. *Eur J Endocrinol* 167:651-662, 2012
58. Winkelmann J, Pagotto U, Theodoropoulou M, Tatsch K, Saeger W, Muller A, et al: Retention of dopamine 2 receptor mRNA and absence of the protein in craniospinal and extracranial metastasis of a malignant prolactinoma: A case report. *Eur J Endocrinol* 146(1):81-88, 2002
59. Wu ZB, Su ZP, Wu JS, Zheng WM, Zhuge QC, Zhong M: Five years follow-up of invasive prolactinomas with special reference to the control of cavernous sinus invasion. *Pituitary* 11(1):63-70, 2008
60. Ziyal İ, Erbaş T: *Hipofiz adenomları*. İkinci baskı. Ankara: Hacettepe Üniversitesi, 2010:114-119