



Índice

<i>Resumo</i>	2
<i>Abstract</i>	3
<i>Palavras-chave/ Key-words</i>	4
<i>Introdução</i>	5
<i>Fisiopatologia</i>	6
<i>Clínica</i>	7
<i>Vigilância</i>	12
<i>Terapêutica médica</i>	12
<i>Terapêutica com hormonas sexuais (Estrogénio/Testosterona)</i>	12
<i>Agonistas Dopaminérgicos</i>	13
<i>Tratamento cirúrgico</i>	20
<i>Radioterapia</i>	23
<i>Terapêutica experimental</i>	24
<i>Casos particulares</i>	28
<i>Resistência aos dopaminérgicos</i>	28
<i>Crianças e Adolescentes</i>	29
<i>Gravidez</i>	30
<i>Homens e Macroprolactinomas</i>	33
<i>Prolactinomas malignos</i>	33
<i>Prolactinomas e qualidade de vida</i>	35
<i>Seguimento</i>	36
<i>Conclusão</i>	37
<i>Agradecimentos</i>	38
<i>Bibliografia</i>	39



TERAPÊUTICA DOS PROLACTINOMAS - TRATAMENTO E SUAS COMPLICAÇÕES

Cláudia Tomás¹

1. Aluna da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

E-mail: clautomas@gmail.com

Resumo

Os prolactinomas ou tumores produtores de prolactina são os tumores secretores da hipófise mais comuns, representando cerca de 40% dos adenomas hipofisários e são uma causa importante de hipogonadismo e infertilidade.

Seguidamente à terapêutica de vigilância, a terapêutica médica com agonistas dopaminérgicos surge como tratamento de primeira linha e mostra-se altamente eficaz na maioria dos casos.

A terapêutica cirúrgica e/ou, mais raramente, a radioterapia estão indicadas apenas na resistência ou intolerância à terapêutica dopaminérgica, nas complicações agudas neurológicas, nos tumores malignos e eventualmente no planeamento de uma gravidez.

Finalmente, aquando do insucesso das terapêuticas anteriores, a terapêutica experimental pode ser considerada, nomeadamente com análogos da somatostatina ou compostos quiméricos, antagonistas dos receptores de prolactina (PRL) ou ainda a terapêutica dirigida aos receptores de estrogénio.



O tratamento com dopaminérgicos, embora altamente eficaz, pode estar associado a diversas complicações, nomeadamente gastrointestinais, cardiovasculares e neuropsiquiátricas. A cirurgia e a radioterapia podem-se associar também a outras complicações sendo o hipopituitarismo a mais frequente.

Será feita uma revisão bibliográfica no que concerne à terapêutica instituída nos prolactinomas bem como o surgimento de complicações e/ou efeitos colaterais dessas mesmas terapêuticas e o seu impacto na qualidade de vida do doente. Esta revisão será feita através da consulta de artigos que incidam nestes aspectos.

Abstract

Prolactinomas or prolactin-secreting tumours are the most common pituitary tumours, accounting for approximately 40% of all pituitary adenomas and are an important cause of hypogonadism and infertility. Medical treatment with dopaminergic agonists is the first line treatment and has shown to be highly effective in most cases. Surgery and radiotherapy are also options and they are indicated only at dopaminergic resistance or intolerance, acute neurological complications, malignant tumours or eventually at planning a pregnancy. Observation alone is also possible for some patients.

In some difficult cases, when the previously referred treatments fail, experimental therapeutics may be tried namely somatostatin analogs or quimeric compounds, prolactin receptors antagonists or even therapeutic trough estrogen receptor are to be considered.

Though it is highly effective, dopaminergic treatment can be associated with several gastrointestinal, cardiovascular and neuropsychiatric complications. Surgery and



radiotherapy can also be related with other complications being hipopituitarism the most frequent.

A bibliographic revision is to be made concerning therapeutics with prolactinomas, complications and side-effects of those treatments and impact in the patient's life. This revision will be assembled through articles related to these aspects.

Palavras-chave: Prolactinomas; prolactina; hipófise; dopamina; bromocriptina; cabergolina; cirurgia transesfenoidal; radioterapia.

Key-Words: Prolactinomas; prolactine; pituitary; dopamine; bromocriptine; cabergoline; transphenoidal surgery; radiotherapy.



Introdução

Os prolactinomas, ou adenomas hipofisários produtores de prolactina, são os tumores da hipófise mais frequentes, representando cerca de 40 % da totalidade dos adenomas hipofisários (Ilan Shimon *et al* , 2007). No entanto, essa frequência varia consoante o sexo e a idade, ocorrendo mais frequentemente em mulheres dos 20 aos 50 anos, com um Odds Ratio entre os sexos estimado em 10:1. Depois da quinta década de vida, a frequência dos prolactinomas é igual em ambos os sexos. A nível europeu, a Bélgica é o país que se mostra mais prevalente. Na idade pediátrica e na adolescência, os prolactinomas são raros (Gillam MP *et al* , 2006), representando menos de 2% de todos os tumores intracranianos. A preponderância feminina dos prolactinomas mantém-se na idade pediátrica/adolescência (Felipe F. *et al* , 2006).

Os prolactinomas podem ser classificados de acordo com o tamanho, microprolactinomas, se iguais e/ou inferiores a 10 mm de diâmetro, ou macroprolactinomas se superiores a 10 mm de diâmetro. Microprolactinomas são mais frequentes que macroprolactinomas na mulher, verificando-se o contrário no sexo masculino. Tal pode estar relacionado com o facto de a apresentação clínica ser mais evidente na mulher, frequentemente o síndrome amenorreia-galactorreia, enquanto no homem as manifestações de impotência e diminuição da libido são ignoradas e o diagnóstico só é feito aquando de sintomatologia compressiva, devido ao crescimento do tumor (Felipe F. *et al* , 2006). Todavia, é ainda incerto que esta diferença de apresentação se deva sobretudo à percepção de alterações clínicas ou se, por outro lado, está especificamente ligada ao género (Ciccarelli A *et al* , 2005). Os estudos que comparam clínica e patologia de crescimento destes tumores em ambos os sexos são ainda escassos, e o curso mais agressivo no homem ainda não foi provado, apesar de haver, contudo, alguns estudos publicados a favor desta premissa (Delgrange *et al* , 1997).



Tumores hipofisários malignos são raros, contudo não devem ser confundidos com prolactinomas agressivos, cuja frequência é relativamente significativa. O diagnóstico diferencial tem por base a presença/ausência de metástases (Felipe F. *et al* , 2006).

Fisiopatologia

Os prolactinomas contém células, designadas, lactotróficas que secretam prolactina (PRL), um processo que é estimulado pelo estrogênio e inibido pela dopamina, que por sua vez é sintetizada a nível hipotalâmico e transportada até à hipófise através de vasos portais. Os adenomas hipofisários produtores de PRL levam assim à hiperprolactinemia, mas fármacos ou situações que inibam a produção de dopamina a nível do hipotálamo ou à ineficácia dos receptores de dopamina podem também levar à hiperprolactinemia, mesmo na ausência do adenoma (Delgrange E *et al* , 1997). No que diz respeito à patogénese dos prolactinomas, os poucos estudos de biologia molecular existentes neste sentido referem-se, na sua grande maioria, apenas a tumores agressivos e atípicos. No entanto, vários estudos clínicos sugerem a existência de um processo multifactorial na patogénese (Felipe F. *et al* , 2006). É ainda relevante referir que os prolactinomas estão presentes em aproximadamente 30% dos doentes com MEN 1 (Ciccarelli A *et al* , 2005), em 75 % dos doentes com síndrome de Carney (síndrome autossómico dominante caracterizado por manchas de pigmentação na pele, mixomas, hiperactividade endócrina e schwannomas), assim como foram descritos casos familiares não associados a qualquer um dos síndromes anteriores, sugerindo uma possível origem genética destes tumores (Felipe F. *et al* , 2006) .



Clínica

Mais de 90% dos prolactinomas são pequenos, intraselares e raramente crescem em tamanho. Podem, contudo, ser agressivos ou localmente invasivos, manifestando-se com uma clínica significativa, em virtude da compressão de estruturas vitais. Qualquer processo que interfira com a síntese de dopamina, no seu transporte para a hipófise ou na sua acção a nível dos receptores dopaminérgicos lactotróficos, levam a uma hiperprolactinémia. Esta, por sua vez, manifesta-se clinicamente através de amenorreia ou oligomenorreia secundária, galactorreia infertilidade anovulatória na mulher pré-menopausa, e através de sintomas compressivos na mulher pós menopausa, bem como diminuição da libido, infertilidade, disfunção erétil e sintomas de compressão como cefaleias ou diminuição da acuidade visual, por compressão das vias ópticas, no homem (Delgrange E *et al*, 1997). Em ambos os sexos estão também associada osteopenia (Felipe F. *et al* , 2006). Estudos recentes associam ainda os macrolactinomas a um aumento significativo do IMC e consequente Obesidade, apesar do mecanismo fisiopatológico associado ainda ser pouco conhecido (Christoph Schmid *et al*, 2006). Nas crianças os prolactinomas apresentam-se com atraso da puberdade e amenorreia primária e galactorreia nas raparigas, em ambos associados a sintomatologia neurológica, dada a maior incidência de macroadenomas em detrimento dos microadenomas neste grupo etário (Delgrange E *et al*, 1997).

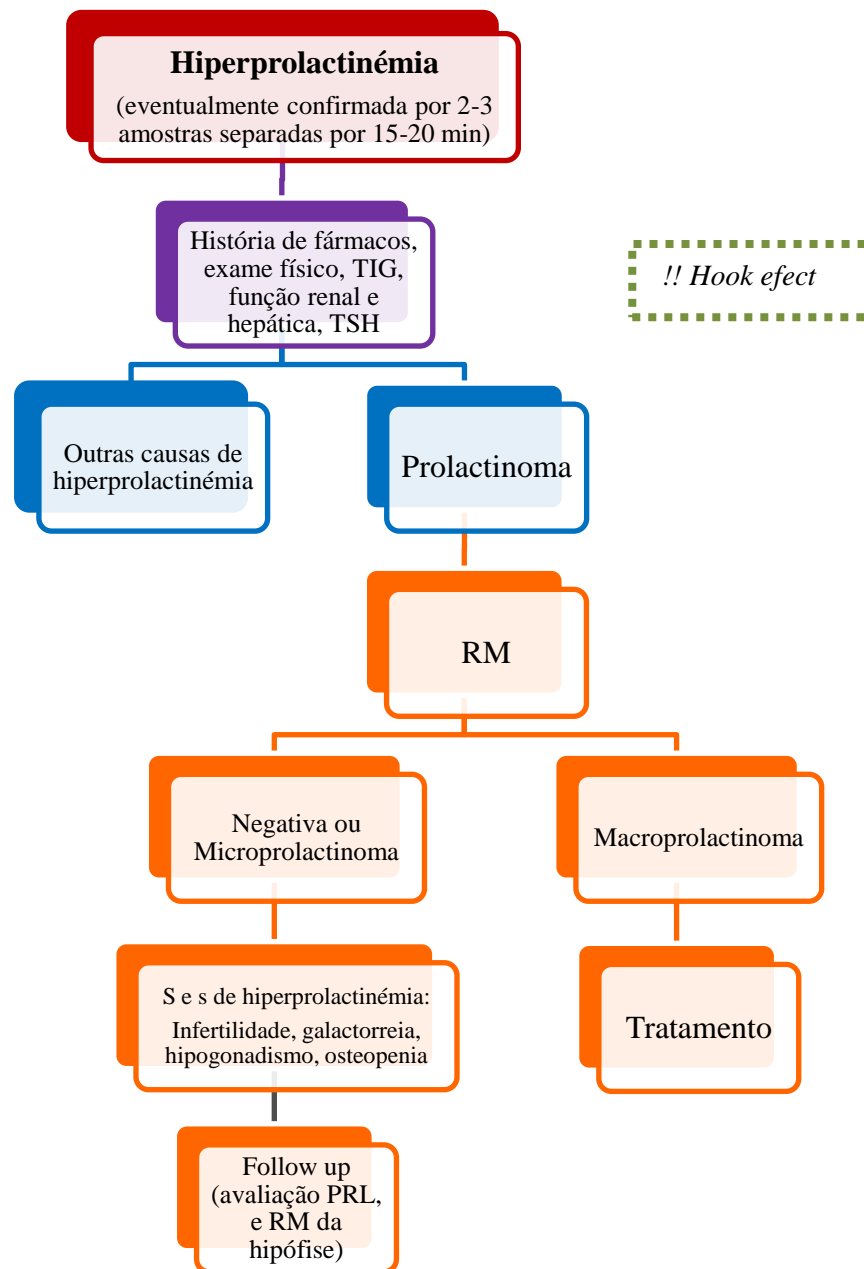


Fig1- Algoritmo de diagnóstico e seguimento de um prolactinoma.

De notar que na presença de um macroadenoma com níveis normais ou discretamente aumentados de PRL, pode sugerir o chamado “efeito gancho” (*hook efect*) em que há uma saturação da reacção Ag-Ac por excesso de PRL quando esta se apresenta com níveis muito elevados.

S-sinais; s- sintomas; TIG- Teste imunológico de gravidez; RM- Ressonância Magnética



O principal objectivo do tratamento dos doentes com microprolactinomas é restaurar a função gonadal e sexual normalizando os níveis de PRL no sangue, mas em doentes com macroprolactinomas, o controlo e a redução do tamanho do tumor são igualmente importantes (Delgrange E *et al*, 1997).

De uma forma genérica, o tratamento dos prolactinomas está indicado em todos os macroprolactinomas, e nos microprolactinomas se surgirem sintomas decorrentes da insuficiência gonadal que incluam infertilidade, galactorreia, hipogonadismo, alteração do desenvolvimento pubertário e osteopenia, que por seu turno, se tornou a indicação mais recente para o tratamento dos prolactinomas. Os efeitos neurológicos compressivos, dadas as pequenas dimensões do adenoma, são praticamente inexistentes.

Tabela 1- Indicação para tratamento

Efeitos de compressão

Hipopituitarismo

Défice de acuidade visual por compressão das vias ópticas

Défice de nervos cranianos

Cefaleias

Efeitos da Hiperprolactinémia

Hipogonadismo

Amenorreia ou oligomenorreia

Infertilidade

Impotência

Osteoporose ou Osteopenia

Indicações relativas

Hirsutismo

Galactorreia



Ocasionalmente, doentes com hiperprolactinémia moderada que pretendam engravidar, deverão também ser sujeitas a terapêutica. Mulheres pré menopausa com ciclos menstruais normais e galactorreia tolerável ou mulheres pós menopausa com galactorreia também tolerável e que tenham microadenomas, podem apenas fazer terapêutica de vigilância, sendo avaliadas periodicamente com doseamentos de PRL e RM se esses valores surgirem aumentados ou se aparecerem sintomas associados a compressão.

Em suma, logo a seguir à vigilância clínica nos casos que assim o permitem, a terapêutica médica, nomeadamente com dopaminérgicos, é o tratamento de escolha, na medida em que permite um tratamento eficaz da maioria dos prolactinomas. A cirurgia transesfenoidal, por outro lado, permanece uma opção quando a terapêutica médica se mostra ineficaz, enquanto a radioterapia surge como última escolha quer devido à eficácia das terapêuticas anteriores quer à possibilidade de efeitos colaterais adversos importantes. Uma pequena percentagem de prolactinomas que se mostram agressivos, ou, muito raramente, malignos, está frequentemente associada a uma fraca resposta à combinação de todos estes tratamentos. Diagnóstico precoce e terapêutica adequada destes adenomas hipofisários atípicos representam os dois maiores desafios nesta área. Nesse sentido surgem então tratamentos experimentais que emergem não só como uma possível resposta a estes desafios, bem como a uma nova área de tratamento médico alternativo aos agonistas da dopamina, já muito conhecidos.

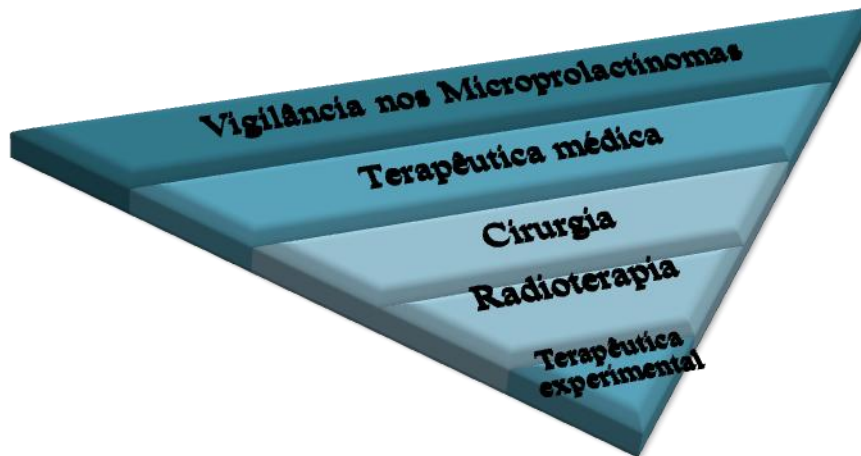


Fig.2- Hierarquia genérica das opções terapêuticas no tratamento dos prolactinomas.

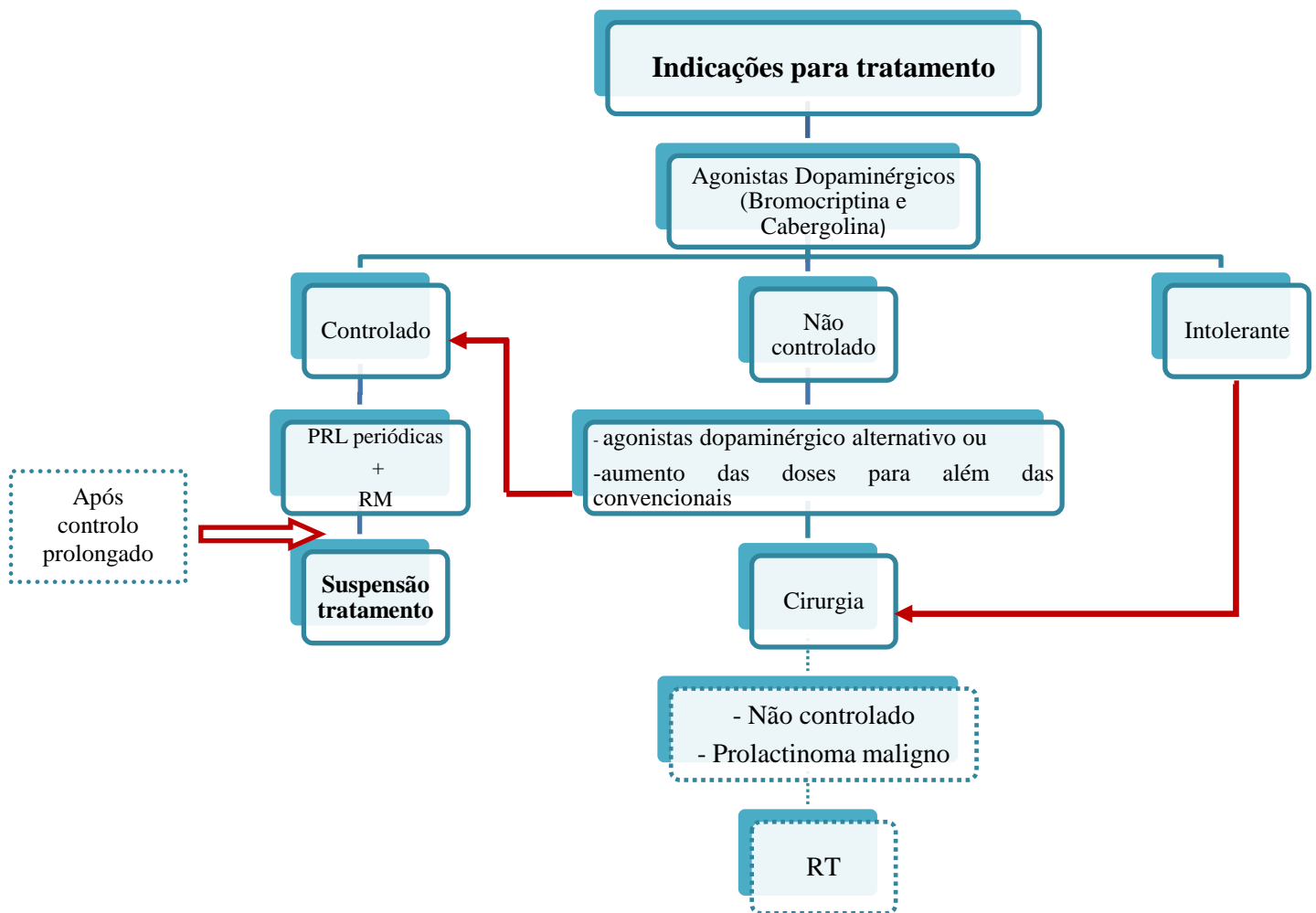


Fig.3- Algoritmo para o tratamento dos prolactinomas.

RT- Radioterapia



Vigilância

Os doentes assintomáticos não têm necessariamente indicação para tratamento farmacológico e/ou cirúrgico. A decisão de tratar ou não deverá ter em conta que aproximadamente 90% dos microprolactinomas não aumentam, habitualmente, de volume durante o seguimento (Felipe F. *et al* , 2006) . Por outro lado, se não houver insuficiência gonadal associada ou em situações de pós menopausa é lícito apenas vigiar o doente. Estes doentes deverão ser vigiados clinicamente através da pesquisa sistemática de sintomatologia de compressão neurológica e deverão ser submetidos a doseamentos regulares (6 em 6 meses) de PRL. A RM só estará indicada em situações de aumento da PRL e/ou surgimento de sintomas neurológicos.

Terapêutica médica

Terapêutica com hormonas sexuais (Estrogénio/Testosterona)

Antes de serem referidas as terapêuticas dopaminérgicas propriamente ditas, uma palavra fica à terapêutica hormonal, que deve surgir no tratamento de mulheres com microprolactinomas e hipogonadismo. Esta terapêutica vai permitir que os níveis de PRL não aumentem substancialmente, não havendo evidências de crescimento do tumor (Molitch ME, 1999). Casos de aumento de tumor, foram de facto relatados, aquando da terapêutica com estrogénios. Contudo, se esse aumento foi devido à terapêutica estrogénica ou à natural progressão do tumor, não foi devidamente esclarecido. De qualquer forma, é recomendado a



monitorização da clínica e dos níveis de PRL periodicamente nestas doentes (Garcia MM et al, 1995).

Agonistas Dopaminérgicos

Os compostos usados na prática clínica para o tratamento dos prolactinomas são todos agonistas dos receptores da dopamina. Entre estes, os indicados no tratamento dos prolactinomas são a bromocriptina e a cabergolina. O pergolide e o quinagolide foram compostos igualmente usados mas actualmente não estão disponíveis. Os agonistas lisuride e terguride são usados com muito menor frequência, assim como a metergolina, um antagonista serotoninérgico (Gillam MP *et al*, 2006). Bromocriptina, pergolide e cabergolina são todos derivados da ergotamina. O único composto não derivado da ergotamina é o quinagolide.

Os alcalóides ergotamínicos e seus derivados têm um vasto espectro de acção farmacológica, nomeadamente a nível central, neurohumoral e periférico, mediados pelos receptores de noraepinefrina, serotonina e dopamina, o que lhes confere uma actividade biológica diversa e a vários níveis celulares e moleculares (Gillam MP *et al*, 2006).

Existem 5 recetores dopaminérgicos - D₁, D₂, D₃, D₄ e D₅ -, no entanto apenas D₁ e D₂ têm um papel preponderante na regulação dos níveis de secreção de PRL, enquanto D₃, D₄ e D₅ têm, aparentemente, um papel bem menos significativo a este nível. Os receptores D₁ estimulam a actividade da enzima adenilato ciclase, que por sua vez será inibida a nível dos receptores D₂ e será nestes que a secreção de PRL vai ser impedida, a nível das células lactotróficas, tanto normais, quanto tumorais (Wood DF *et al*, 1991). A inibição dos níveis de AMPc é a chave para a interdição da libertação de PRL pela dopamina (Missale C *et al*, 1998). Os agonistas dopaminérgicos diminuem o número e tamanho das glândulas secretoras de PRL, com



consequente inibição da sua síntese e libertação da hormona para a circulação (Felipe F. *et al* , 2006). Ao contrário das outras hormonas hipofisárias, a secreção de PRL é essencialmente regulada por um tónus inibitório, exercido pela dopamina e acessoriamente pelo ácido γ -aminobutírico e vias colinérgicas (Colao *et al*, 2002).

A **Bromocriptina**, um agonista dopaminérgico de primeira geração, é um derivado da ergotamina semi-sintético que funciona como agonista nos receptores D_2 e antagonista no receptores D_1 . Tem um tempo de semi-vida curto, pelo que tem de ser administrado duas a três vezes por dia, apesar de em alguns doentes uma única dose diária ser suficiente. A dose terapêutica situa-se entre as 2,5-15 mg/dia. A dose inicial deve ser baixa - 0,625-1,25 mg/dia - com aumento gradual de 1,25mg por semana até que a dose de 7,5mg seja atingida, dose essa que se mostra eficaz e satisfatória na maioria dos doentes (Gilliam MP *et al*, 2006). No entanto, em casos que se mostram resistentes, doses mais elevadas, 20-30 mg/dia, podem ser, eventualmente, necessárias. Nos microprolactinomas a bromocriptina mostra-se eficaz em 80-90% dos casos, normalizando os níveis de PRL, repondo a função gonadal e sexual e diminuindo o tamanho do tumor. Nos macroprolactinomas a normalização do quadro surge em 70% dos doentes, com doses baixas, havendo uma melhoria na acuidade visual numa mesma percentagem de doentes (Colao *et al*, 2002). Estas melhorias surgem dentro de poucos dias após a primeira toma de bromocriptina, mesmo antes da normalização completa dos níveis de PRL no sangue. Esta normalização dos níveis de PRL está ainda associada a um aumento da densidade óssea, tanto no homem como na mulher (Gillam MP *et al*, 2006).

Apesar de os prolactinomas se manterem sensíveis à bromocriptina, este fármaco nem sempre “cura” estes adenomas da hipófise e a suspensão da terapêutica frequentemente resulta em hiperprolactinémia recorrente, com posterior crescimento do tumor e consequente risco de compromisso visual. Este aumento do tamanho do tumor pode ocorrer mesmo na ausência de aumento dos níveis de PRL, enfatizando a importância do exame neuro-oftalmológico e



neuroradiológico mesmo na presença de níveis controlados de PRL durante o tratamento (Ildikó Adler *et al*, 2005).

No que concerne aos efeitos secundários da bromocriptina, estes podem ser cardiovasculares, gastrointestinais e neurológicos. Ocorrem frequentemente no início do tratamento e com o aumento da dose, mas podem ser minimizados com um maior número de tomas com menor dose bem como se associado às refeições. Mais de 12% dos doentes não tolera este medicamento nas suas doses terapêuticas. Náuseas e vômitos permanentes ocorrem em 1/3 dos doentes, cefaleias ou sonolência, obstipação em mais de 10% , e hipotensão em 25% com vertigens e até síncope (Webster J., 1996). Psicose e exacerbações de psicoses prévias têm também sido descritas, sendo que as doses de segurança da bromocriptina, em doentes psiquiátricos, estão ainda por definir. Por outro lado, o tratamento prolongado com bromocriptina está associado a fibrose do prolactinoma (Landolt AM *et al*, 1984) e aumento da consistência do tumor (Gillam MP *et al*, 2006).

Em suma, a bromocriptina tem sido consideravelmente substituída por compostos com maior tempo de semi-vida e menos efeitos secundários. Mesmo assim, este fármaco é ainda amplamente usado no tratamento dos prolactinomas principalmente em mulheres jovens que pretendam engravidar. É ainda mais económica em relação à cabergolina, apesar de ter uma eficácia inferior.

A **Cabergolina**, por sua vez, é um agonista D₂ selectivo altamente usado no tratamento dos prolactinomas. Este fármaco tem uma maior tempo de semi-vida e pode ser administrado oralmente apenas uma a duas vezes por semana. Estudos mostram que os efeitos secundários são menos frequentes, menos severos e de menor duração, comparativamente à bromocriptina (Verhelst J *et al*, 1999), e mesmo em relação a outros agonistas dopaminérgicos (Gillam MP *et al*, 2006). A sua administração oral de forma contínua diminui significativamente tanto os



níveis de PRL sanguíneos como o tamanho do tumor durante 15-60 dias de tratamento (Eguchi K *et al*, 1995). Geralmente, a dose média de cabergolina no início da terapêutica é 1mg/semana em doentes com macroprolactinomas e 0,5mg/semana nos doentes com hiperprolactinémia idiopática ou microprolactinomas, doses essas que vão aumentando mensalmente, até normalização do quadro clínico (Casanueva FF *et al*, 2006). Quando a terapêutica já se torna crónica evidencia-se uma diminuição marcada dos valores de PRL em mais de 95% das mulheres (Webster J *et al*, 1993) bem como uma diminuição marcada dos macroprolactinomas, em mais de 20% do seu volume, após 12-24 meses de tratamento em mais de 80% dos doentes, até mesmo com desaparecimento do tumor em 26-36% dos casos (Colao *et al*, 2000). Além disso, existem ainda estudos que mostram que o tratamento com cabergolina leva a diminuição do tumor em 60% dos doentes tratados com outro fármaco previamente, comparativamente aos 82% dos doentes cujo tumor diminuiu sem tratamento prévio com outro fármaco (Colao *et al*, 2000). Estes mesmos estudos, para além de demonstrarem a superioridade da cabergolina face à bromocriptina, referem ainda que a cabergolina está altamente indicada como tratamento de primeira linha nos macroprolactinomas. A apoiar esta última premissa, um estudo recente demonstrou a eficácia da cabergolina em 12 homens com macroprolactinomas gigantes, onde se evidenciou uma diminuição do diâmetro dos tumores numa média de $47\% \pm 21\%$ do seu volume prévio (Shimon I *et al*, 2007).

Actualmente, a cabergolina é certamente o fármaco mais eficaz no tratamento dos prolactinomas, com muito bons resultados com tratamentos de longa duração. Estão até mesmo indicados no tratamento dos prolactinomas nas crianças e adolescentes (Gillam MP *et al*, 2006).

Os efeitos secundários deste fármaco são na generalidade semelhantes aos evidenciados pela bromocriptina, contudo com menor intensidade, frequência e duração, como já referido. Mais



frequentemente, náuseas ou vômitos (35%), cefaleias (30%), sonolência ou vertigens (25%) (Webster J, 1996). Efeitos secundários como psicose ou acidentes tromboembólicos não foram relatados em doentes com adenomas hipofisários tratados com cabergolina (Guptha SH *et al*, 2005). Em doses utilizadas no tratamento da doença de Parkinson (4mg/dia) foram evidenciadas insuficiência das válvulas cardíacas, o que no entanto não foi demonstrado em doentes com doses para o tratamento de prolactinomas (Zanettini R *et al*, 2007). Contudo, é prudente a monitorização cardíaca com ecocardiograma anual nos doentes em tratamento de prolactinomas e/ou hiperprolactinémia com cabergolina (Gillam MP *et al*, 2006) em doses mais elevadas, habitualmente superiores a 2mg/semana, devido à possibilidade de toxicidade cardíaca, nomeadamente insuficiência valvular, por efeito de dose cumulativa (Colao A *et al*, 2008; Molitch ME 2008). Por último, foram reportados alguns casos (Mirta Knoepfelmacher *et al*, 2005) de apoplexia hipofisária durante o tratamento com cabergolina em doentes com macroadenomas. Clinicamente manifesta-se através de cefaleias, perda de visão, meningismo e alteração do estado de consciência (Randeva HS *et al*, 1999) e pode ser causado por enfarte da hipófise ou necrose hemorrágica do adenoma hipofisário (Rolih CA *et al*, 1993). Contudo é uma manifestação tardia e rara após a redução do tamanho do tumor (Mirta Knoepfelmacher *et al*, 2005).

Finalmente, uma referência a outros agonistas dopaminérgicos que foram em tempos utilizados no tratamento dos prolactinomas, nomeadamente o **pergolide** e o **quinagolide**, que actualmente já não são, entre nós, utilizados. Relativamente ao pergolide, este foi retirado do mercado devido aos efeitos secundários verificados aquando do seu uso na doença de Parkinson. O quinagolide, por seu turno, era um fármaco bastante melhor que o anterior, no entanto nunca foi aprovado nos EUA e só foi utilizado na Europa.



Concluindo, os agonistas dopaminérgicos, são, sem sombra de dúvida, o tratamento de primeira linha no tratamento dos prolactinomas. São altamente eficazes na diminuição dos níveis de PRL e consequente recuperação das funções gonadal e sexual, redução do tamanho do tumor (Delgrange E *et al*, 1997) e recuperação de sintomatologia neurológica. A redução do tumor pode ser observada dentro de uma ou duas semanas após início do tratamento, ou somente passado alguns meses ou até mesmo anos.

Existe, apesar da eficácia comprovada dos dopaminérgicos, uma consequência importante de realçar e que pode ocorrer com o uso de qualquer um dos fármacos que se enquadram neste grupo, nos doentes com macroprolactinomas: a rápida diminuição do volume do tumor pode levar a erosão do pavimento da fossa hipofisária com herniação cerebral e/ou quiasmática (Bangash MH *et al*, 2006; Subanesan Nadesapillai *et al*, 2004), que para além da sintomatologia compressiva já conhecida, pode ainda levar a letargia, confusão, rinorráquis (R.T. Netea-Maier *et al*, 2006) ou perda de memória. Este quadro pode ainda complicar-se com meningite ou pneumocelo (Subanesan Nadesapillai *et al*, 2004). A possibilidade de ocorrência destas situações sugerem que os macroprolactinomas invasivos devem ter um seguimento apertado aquando da realização de terapêutica médica isoladamente, sendo inclusive situações mais comuns que aquilo que havia sido sugerido até então (Subanesan Nadesapillai *et al*, 2004).

Após terapêutica prolongada com estes agentes, mesmo com a remoção brusca do tratamento, 36% dos doentes mantêm-se em remissão durante pelo menos um ano (Biswas M *et al*, 2005). Actualmente, os fármacos utilizados são a Cabergolina e Bromocriptina, principalmente o primeiro apesar de mais dispendioso. A cabergolina, com base em estudos randomizados, prospectivos (Webster J *et al*, 1994) e retrospectivos (Di Sarno *et al*, 2001), aliados à experiência clínica tem-se mostrado mais eficaz na diminuição da PRL, na redução do tumor e tem menos efeitos adversos. Além disso, os doentes mostram-se menos resistentes e mais



Artigo de Revisão: Terapêutica dos Prolactinomas - Tratamento e suas complicações.

Mestrado Integrado em Medicina. FMUC, Março 2009

tolerantes à cabergolina do que à bromocriptina, assim como a retirada do medicamento é mais bem sucedida, com menor probabilidade de recorrência, com aquele primeiro fármaco, tornando-se a cabergolina um agente terapêutico preferencial, inicialmente. Preconiza-se, de qualquer forma, o seguimento dos micro e macroprolactinomas, mesmo após remissão, através de doseamentos periódicos de PRL e sublinha-se a importância da RM 2 a 3 meses após início da terapêutica, bem como posteriormente, com intervalos de tempo maiores, que deverá ser encurtado caso haja recorrência da clínica (Popovic V. *et al*, 1998).

Uma última palavra aos fármacos que pertencem a este grupo: depois de o tumor regredir no seu tamanho e o quadro clínico ter normalizado, as doses de dopaminérgicos devem ser reduzidas de forma gradual, de forma a manter os níveis de PRL dentro dos valores normais, e não suprimidos, para que a fertilidade seja mais facilmente restabelecida (Felipe F. *et al* , 2006).



Tratamento cirúrgico

Historicamente, a ressecção cirúrgica dos prolactinomas era o modo terapêutico preferido até meados dos anos 80, altura em que surgiu a bromocriptina e que se mostrou eficaz no controle destes tumores, passando o tratamento cirúrgico a adquirir o estatuto de terapêutica de segunda linha. Actualmente, 10% dos doentes recorrem à cirurgia, cujas indicações são descritas na tabela seguinte:

Tabela 2- Indicação para tratamento cirúrgico

Apoplexia hipofisária instável

Falha da terapêutica médica (intolerância/resistência)

- Inadequada redução da PRL e inadequada recuperação da função gonadal +**
- Aumento das dimensões do tumor**
- Manutenção ou aumento do tumor apesar da diminuição da PRL**
- Manutenção da sintomatologia de compressão neurológica.**

Planeamento de uma gravidez

- Gravidez prévia complicada por compressão sintomática do tumor**
- Decisão pessoal na recusa de terapêutica dopaminérgica durante a gestação (macroprolactinomas)**

Tumor sintomático e com aumento instável durante uma gravidez e que não responde a reinstituição de dopaminérgicos

Preferência e decisão do paciente, com base em consentimento informado, na utilização de um tratamento radical ao invés da utilização de terapêutica crónica.



Uma chamada de atenção para o facto de que se define como resistência aos dopaminérgicos, o insucesso na normalização dos níveis de PRL, ausência de efeito anti-tumoral com elevadas doses terapêuticas, durante pelo menos 3-6 meses (Jan M *et al*, 2007). A nível celular isto surge devido à perda de expressão e funcionamento dos receptores D₂ na membrana das células tumorais.

Existe ainda uma outra indicação cirúrgica que surge como consequência de uma complicação do tratamento médico: se este provocar a diminuição brusca do tumor, com rinorráquis, a meningite é um potencial risco sendo que a cirurgia se torna necessária para reparar o pavimento da sella turca (Jan M *et al*, 2007). Vacinação profiláctica contra o pneumococo e Haemophilus é recomendada neste contexto.

Quando a cirurgia está então indicada, a via transesfenoidal é a via standard para abordagem dos microprolactinomas e da grande maioria dos macroprolactinomas (Jane JA *et al*, 2004). A craniotomia, que por sua vez raramente tem indicação, é reservada para os tumores cuja via transesfenoidal se mostra inacessível. Nestes casos incluem-se doentes com tumores volumosos com extensão supra-selar, para-selar ou até mesmo extensão para os lobos frontal ou temporal (Laws Jr ER *et al*, 1999). O avanço tecnológico recente e contínuo permitiu que fossem introduzidas técnicas endoscópicas minimamente invasivas na abordagem transesfenoidal assim como a utilização de imagiologia per operatória, como a videofluoroscopia, RM ou ECO, todas usadas em grandes centros de neurocirurgia (Gillam MP *et al*, 2006). Obviamente que o uso de todas estas técnicas cirúrgicas inovadoras implica disponibilidade, familiaridade e perícia na utilização destes instrumentos.

Naturalmente, a taxa de sucesso das cirurgias está muito dependente da experiência do cirurgião que a realiza bem como do tamanho do tumor a ser ressecado, principalmente tratando-se de macroprolactinomas. A função gonadal é recuperada em ambos os sexos, aquando da ocorrência de normoprolactinémia, após a ressecção tumoral cirúrgica, o que é pouco frequente nos macroprolactinomas. De qualquer forma, a função reprodutora poder-se-á restabelecer mesmo quando os níveis de PRL se encontram ainda acima do normal, mas estes doentes correm o risco de recorrer com hiperprolactinémia mais exuberantes posteriormente e não serão considerados definitivamente



“curados” (Gillam MP *et al*, 2006). A recorrência do tumor, por sua vez, na grande maioria das vezes é detectada bioquimicamente através da elevação dos níveis de PRL (acompanhada de disfunção sexual e reprodutiva), mais propriamente do que pela detecção imagiológica de um novo aumento do tumor. As taxas de recorrência variam entre 74,7% e 18,2% em vários centros (Gillam MP *et al*, 2006). A taxa de cura cirúrgica em doentes com macroprolactinomas gigantes e invasão considerável do seio cavernoso é praticamente nula (Shrivastava RK *et al*, 2002).

O prognóstico destas cirurgias é de um modo geral bom, com uma taxa de cura que poderá ser bastante variável como já foi referido. O sucesso da intervenção e a cura definitiva do doente estarão relacionados com a invasão de estruturas vizinhas do adenoma e com os níveis de PRL no pré e pós operatórios. Níveis inferiores a 5ng/mL no pós-operatório imediato estão relacionados com uma maior percentagem de cura (Feigenbaum SL *et al*, 1996).

No que concerne a complicações da cirurgia transesfenoidal, elas são infrequentes aquando da remoção de microadenoma e a taxa de mortalidade é de cerca de 0,6%. As morbilidades provocadas por esta cirurgia acarretam cerca de 3,4% e vão desde perda visual, dano vascular, paralisia do oculomotor, a meningite ou abscesso cerebral. A ocorrência de diabetes insípida transitória é relativamente frequente tanto na cirurgia por micro quanto por macroprolactinomas (Sherlock M *et al*, 2006) e de forma permanente ocorre em apenas 1% dos casos de cirurgia a macroadenomas (Sudhakar N *et al*, 2004). Deficiência em GH pós cirúrgica ocorre em cerca de 30 % dos casos (Turner HE *et al*, 1999).

Em suma, o tratamento cirúrgico dos prolactinomas surge como opção de primeira linha em casos muito isolados, sendo que se mantém como terapêutica de segunda linha em doentes intolerantes e/ou resistentes aos dopaminérgicos, que no entanto, deverão ser avaliados por uma equipa de neurocirurgia. A cirurgia continua, também, como indispensável opção em macroprolactinomas malignos. A excisão destes tumores nunca será total mas, ainda assim, será um tratamento preferível de modo a aliviar a compressão neurológica ou de estruturas cerebrais.



Radioterapia

Considerando a grande eficácia dos tratamentos médico e cirúrgico para a maioria dos prolactinomas e a incidência significativa dos efeitos da radioterapia convencional, esta forma de abordagem não é considerada uma terapia primária aceitável nos prolactinomas. É reservada para doentes que não responderam nem à terapêutica dopaminérgica nem à cirurgia ou para prolactinomas que se revelem malignos.

Actualmente, várias formas de radioterapia estão disponíveis para além da radioterapia convencional fraccionada externa, como sendo a radioterapia estereotáctica (SCRT) e a radioterapia em dose única (radiocirurgia). Em relação à radioterapia convencional fraccionada e à radiocirurgia, pode-se referir que uma única grande dose de radiação é mais eficaz na morte celular do adenoma, do que a mesma dose aplicada de forma fraccionada. No entanto, a dose única é significativamente mais tóxica nos tecidos normais, ao contrário da administração fraccionada.

Tumores com invasão do seio cavernoso e adenomas intra-selares afastados das estruturas nervosas podem ser bons candidatos à dose única de radioterapia pois os nervos cranianos e o próprio seio cavernoso são relativamente rádio-resistentes. Por outro lado, a terapia fraccionada é preferível quando o tumor tem um grande volume (>3cm) ou com extensão supra-selar, mesmo que na proximidade do quiasma e nervos ópticos. Contudo, apenas tumores com no máximo 3,5cm podem ser tratados com um risco de complicação inferior a 3% (Witt TC, 2003).

A normalização dos níveis de PRL com radioterapia isolada ou após tratamento médico e/ou cirúrgico é de aproximadamente 34% e ocorre após um longo período de latência (Tsagarakis *S et al*, 1991).



Os maiores e principais efeitos secundários da radioterapia convencional incluem hipopituitarismo, lesão do nervo óptico, disfunção neuropsiquiátrica e aumento do risco de acidente vascular cerebral e tumores cerebrais secundários (Casanueva F *et al*, 2006). O hipopituitarismo induzido pela radiação apresenta um risco cumulativo de ocorrer em cerca de 50% dos doentes num período de 10 a 20 anos.

Terapêutica experimental

Doentes cujos prolactinomas se mostram parcial ou absolutamente resistentes aos dopaminérgicos, cirurgia e até mesmo à radioterapia, podem beneficiar dos novos fármacos que têm sido propostos para o uso clínico, baseados em evidências experimentais, devendo estes ser considerados. Entre estes incluem-se os análogos da somatostatina e compostos quiméricos, a terapêutica dirigida contra os receptores de estrogénio e os antagonistas dos receptores de PRL.

Os **análogos da somatostatina** são amplamente usados nos adenomas secretores de GH. Contudo, fisiopatologicamente, os cinco tipos de receptores da somatostatina (SSTR) têm sido encontrados nos prolactinomas humanos, com o SSTR₅, em particular, em altos níveis de expressão (Tulipano G *et al*, 2007). Recentemente têm sido desenvolvidos análogos selectivos do SSTR₅, que, *in vitro*, suprimem a secreção de PRL em 30 a 40% em quatro de seis prolactinomas, incluindo dois que exibem resistência aos dopaminérgicos (Tulipano G *et al*, 2001). No entanto, nenhum desses tumores respondeu clinicamente aos análogos da



somatostatina disponíveis (que são agonistas preferenciais SSTR₂), nomeadamente o octreótido e o lanreótido. O análogo SOM 203, com um perfil de ligação específico ao SSTR₅, mostrou-se mais potente que aqueles na supressão dos níveis de PRL em adenomas de secreção mista de GH e PRL (Hofland LJ *et al*, 2004). Além disso há estudos que revelam que uma resposta semelhante é encontrada em culturas primárias de dois prolactinomas humanos, com supressão de 30 a 40% dos níveis de PRL (Murray RD *et al*, 2004). Qualquer um destes estudos sugere um potencial papel para o SOM 203 no tratamento dos prolactinomas, principalmente naqueles com uma expressão significativa de receptores SSTR₅.

Por outro lado, os **compostos quiméricos** contendo elementos estruturais tanto da dopamina quanto da somatostatina, numa única molécula revelaram, *in vitro*, uma supressão dos níveis de PRL entre 46 a 70% (Jaquet P *et al*, 2005). Eles revelam uma actividade potente e selectiva tanto nos receptores SSTR₅ quanto nos receptores D₂.

Todos estes ensaios incentivam futuras investigações, em humanos, do papel dos análogos da somatostatina e compostos quiméricos no tratamento dos prolactinomas, especialmente se estes se mostram resistentes aos agonistas da dopamina.

O uso racional de **antagonistas dos receptores de estrogénio** no tratamento dos prolactinomas é baseado na evidência que os prolactinomas aumentam aquando da realização concomitante de terapêutica hormonal de substituição da menopausa ou gravidez, bem como regredem durante a menopausa (Bronstein MD, 2005; Karumakaran S *et al*, 2001). Deve ser, contudo, realçado que análises epidemiológicas de mulheres que tomam contraceptivos orais ou terapêutica hormonal de substituição, não evidenciam associação entre o estrogénio e o aparecimento de prolactinomas (Gillam MP *et al*, 2006). O estrogénio estimula a secreção de



PRL e a replicação mitótica dos lactotrofos hipofisários tanto em modelos *in vitro* quanto em modelos *in vivo*. Da mesma forma, foram identificados receptores de estrogénios em células de prolactinomas (Kaptain G *et al*, 1999). Assim o estrogénio que actua como factor de crescimento, poderá servir de alvo terapêutico para inibir a secreção hormonal e o crescimento tumoral. Adicionalmente, o estrogénio parece diminuir a resposta dos prolactinomas aos agentes dopaminérgicos e, *in vitro*, estudos sugerem que o tamoxifeno, um modulador selectivo dos receptores de estrogénios ou SERM- selective ER modulators- revertem esse efeito (Lamberts S *et al*, 1986). Estudos sugerem que mais de 62% dos doentes que se mostram resistentes aos dopaminérgicos, evidenciam respostas benéficas aos SERMs (Thurlimann B *et al*, 2005).

Diferentemente dos SEMRs, os **inibidores da aromatase** bloqueiam a aromatização periférica dos andogénios, diminuindo assim os níveis de estrogénio circulante. Em mulheres com cancro da mama, estes agentes mostram-se mais eficazes que os SERMs, contudo existe apenas um caso reportado que evidencia a supressão dos níveis de PRL quando associado a altas doses de cabergolina (Gilliam MP *et al*, 2002).

Estas formas terapêuticas devem ser reservadas para situações específicas que não sejam passíveis de tratamento padronizado, e, em particular, para aqueles prolactinomas que evidenciam sensibilidade ao estradiol.

Os **antagonistas dos receptores de PRL** estão sob estudo como potenciais agentes terapêuticos para o cancro da mama e da próstata inibindo o efeito autócrino proliferativo da PRL nesses tecidos (Goffin V *et al*, 2005). No contexto dos prolactinomas, estes agentes seriam úteis, teoricamente, na inibição dos efeitos da hiperpolactinémia provocada pelos prolactinomas e têm sido propostos aquando da resistência aos dopaminérgicos. Contudo, os



Artigo de Revisão: Terapêutica dos Prolactinomas - Tratamento e suas complicações.

Mestrado Integrado em Medicina. FMUC, Março 2009

seus efeitos são incertos, tanto em lactotrófos normais quanto naqueles presentes nos adenomas.

Concluindo, actualmente a terapêutica experimental é ainda muito pouco consistente havendo trabalhos apenas em contexto de investigação e não de utilização na prática clínica.



Casos particulares

Depois de abordados cada uma das opções terapêuticas dos prolactinomas, importa referir o seu enquadramento em algumas situações particulares e qual o melhor modo de actuação nas mesmas. Incluem-se nesta perspectiva, os doentes que se mostram intolerantes/resistentes aos agentes dopaminérgicos, as crianças e adolescentes, a actuação aquando de uma gravidez ou planeamento da mesma, macroprolactinomas em doentes do sexo masculino e por último um abordagem acerca de prolactinomas malignos.

Resistência aos dopaminérgicos

Clinicamente, a definição de resistência dopaminérgica consiste, por um lado, na resistência bioquímica, parcial ou absoluta, e a sua falha na diminuição dos níveis de PRL, e, por outro, resistência em termos de volume tumoral, que se estabelece na ausência de qualquer diminuição do tamanho da massa. O conceito de resistência dopaminérgica deve ser distinguido da intolerância dopaminérgica, na qual os efeitos dos medicamentos não são levados a cabo, dada a sua descontinuidade de administração devido aos seus efeitos secundários. A resistência aos agonistas da dopamina está então presente em cerca de 13 a 17% dos doentes dos quais 10 a 20% apresentam microprolactinomas e 20 a 30% macroprolactinomas. Um outro dado estatístico importante, neste contexto, é que dos doentes que apresentam microprolactinomas, 20% apresenta resistência à bromocriptina e 10 % à cabergolina e dentro dos macroprolactinomas, 50% e 10 a 15% respectivamente (Olasfsdottir A *et al*, 2006).



O mecanismo de resistência parece estar relacionado com a diminuição ou perda total dos receptores D₂ dos lactotrófos (Caccavelli L *et al*, 1994). Resistência parcial é comum e um aumento da dose ou mudança para outro dopaminérgico é frequentemente suficiente para diminuir os níveis de PRL e o volume tumoral. Este papel, por sua vez, fica a cargo da cabergolina.

Alguns doentes resistentes normalizam os níveis de PRL aquando da mudança terapêutica mas não evidenciam qualquer diminuição no tamanho tumoral e vice-versa. A cirurgia transesfenoidal deve ser reservada a doentes cuja terapêutica médica se mostrou ineficaz e a radioterapia para aqueles cuja terapêutica médica e cirúrgica se mostraram insuficientes (Gola M *et al*, 2006). Em última instância poder-se-á recorrer ao tratamento experimental.

Crianças e Adolescentes

Como já foi atrás referido, na idade pediátrica e na adolescência os prolactinomas são raros e apresentam preponderância feminina. Aparentemente, neste grupo etário, estes tumores parecem ser mais invasivos, comparativamente aos adultos (Lafferty AR *et al*, 1999).

Os prolactinomas surgem nas crianças pré-pubertárias com clínica compressiva, cefaleias, perturbações visuais, diminuição do crescimento e oligomenorreia primária. Contudo, a sintomatologia mais comum é aquela que se relaciona com a deficiência do eixo hipofisário-gonadal. Além disso, nos doentes mais jovens a galactorreia deve ser cuidadosamente pesquisada pois tendem a não referi-la como um sintoma, sendo geralmente não espontânea. Um recente estudo (Gilliam MP *et al*, 2006) permitiu mais uma vez concluir que a deficiência hipofisária nos microprolactinomas é rara (4,7%), enquanto nos macroprolactinomas com



extensão extraselar aquela é frequente (77,8%). Redução do tamanho do tumor aquando da toma de dopaminérgicos, resulta numa função hipofisária normal (Colao A *et al*, 2004). De referir também que em doentes do sexo masculino a diminuição da densidade mineral óssea com conseqüente osteoporose, mostra-se mais grave nesta faixa etária que nos adultos (Di Somma C *et al*, 1998). Por último, os prolactinomas representam também a primeira manifestação clínica de MEN 1 nas crianças. No que concerne ao tratamento, este assemelha-se ao preconizado para os adultos.

Gravidez

A partir do momento que inicia o tratamento com dopaminérgicos, a doente com prolactinoma deverá ser avisada que o reaparecimento da fertilidade bem como da ovulação serão imediatos, mesmo antes da sua primeira menstruação normal, pelo que, se não faz qualquer tipo de contraceção, poderá engravidar. Se esta tem um microprolactinoma e pretende engravidar, é necessário planear a contraceção para depois que os níveis de PRL se encontrem normalizados e o tamanho do tumor tenha diminuído significativamente, de maneira a evitar a compressão do quiasma óptico durante a gravidez, que poderá ser causado pelos altos níveis de estrogénio circulantes e o facto de este poder funcionar como “factor de crescimento” nos prolactinomas, como já referido. Adicionalmente, os agonistas da dopamina atravessam a barreira placentar, pelo que os seus efeitos deverão ser cuidadosamente considerados.

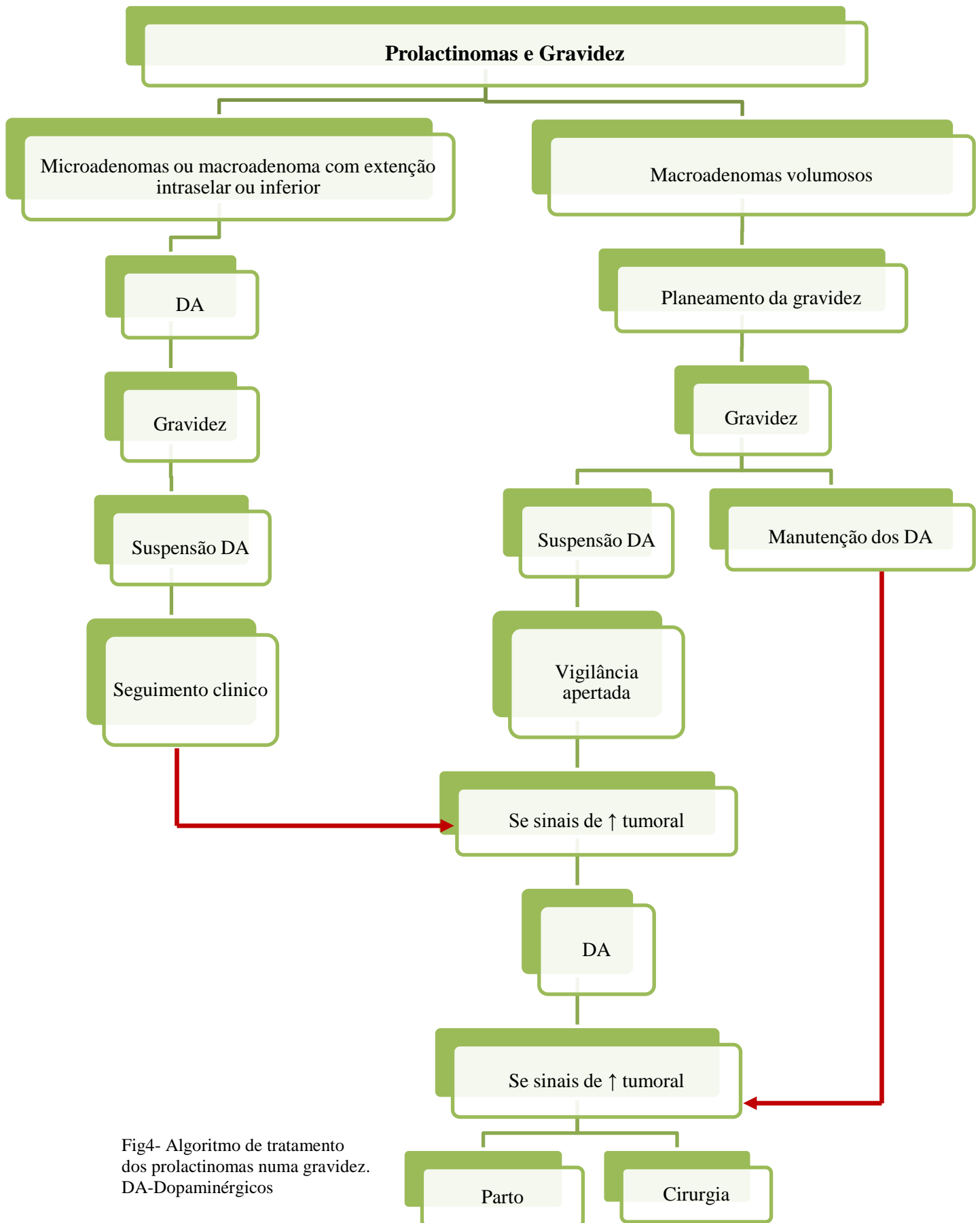


Fig4- Algoritmo de tratamento dos prolactinomas numa gravidez. DA-Dopaminérgicos



De facto, ocorre um aumento gradual da hipófise, podendo ocorrer também um aumento gradual dos prolactinomas a partir das 10 semanas de gestação, ocorrendo com um pico na primeira semana pós parto. Depois do parto, o volume do adenoma decresce rapidamente e a sua normalização ocorre cerca de 6 meses após o parto (Elster AD *et al* 1991). Apesar de tudo, o risco de crescimento significativo dos microprolactinomas durante a gravidez é baixo (2,6%) assim como o dos macroprolactinomas que foram sujeitos a intervenção cirúrgica antes da gravidez (5%). Porém os macroprolactinomas sujeitos apenas à terapêutica dopaminérgica, previamente à gravidez, apresentam um risco mais elevado (31%) de aumentarem de volume (Casanueva F *et al*, 2006). Após a gravidez, o adenoma pode, paradoxalmente, curar o que será explicado por necrose ou microenfartes induzidos pela acentuada descida dos níveis de estrogénio (Bronstein WD, 2005).

No que concerne à toma de dopaminérgicos durante a gravidez, existe uma considerável experiência neste campo, nomeadamente em doentes que continuam a toma de bromocriptina nas primeiras semanas de gestação. A incidência de aborto espontâneo, gravidez ectópica, doença trofoblástica ou malformações congénitas, não é superior ao risco da população em geral (Molitch ME, 1999). O dopaminérgico de escolha para estas doentes é a bromocriptina, pois é o fármaco que apresenta mais estudos que atestam a sua segurança durante a gravidez. Será, no entanto, razoável o uso de cabergolina caso a doente se mostre intolerante à bromocriptina (Gillam MP *et al*, 2006).

Numa fase posterior, na amamentação do recém-nascido, a recente mãe deverá abster-se da toma dos dopaminérgicos, caso contrário a lactação estaria comprometida com prejuízo da melhor forma de alimentação para o lactente. Não existem estudos que comprovem o aumento do tumor aquando do aleitamento (Casanueva F *et al*, 2006). De qualquer forma, se surgirem evidências do aumento tumoral, os dopaminérgicos deverão ser retomados em detrimento da amamentação.



Homens e Macroprolactinomas

As queixas mais frequentes de um doente do sexo masculino com um prolactinoma são cefaleias (72,4%), diminuição da acuidade visual e disfunção erétil/diminuição da libido. Observa-se também, frequentemente, aumento de peso, o que não se mostra tão evidente nas doentes do sexo feminino. Além disso, compressão prolongada do quiasma pode levar à dificuldade da recuperação da visão, mesmo após instituída a terapêutica. A hiperprolactinémia pode provocar ainda diminuição da fluidez do líquido espermático.

Também para este caso, os agentes dopaminérgicos são os agentes de escolha como actuação de primeira linha, que se mostram eficazes na diminuição dos níveis de PRL e volume tumoral, com preservação da função hipofisária. Repõe ainda a função gonadal e sexual. Devido ao facto de estes tumores serem frequentemente grandes nos doentes do sexo masculino, aquando da diminuição do tumor devido aos agentes dopaminérgicos, poderá ocorrer rinorráquis. Esta situação, contudo, deverá ser cirurgicamente reparada sob o risco de ocorrência de meningite (Chattopadhyay A *et al*, 2005).

Prolactinomas malignos

A cirurgia e a radioterapia são os únicos tratamentos disponíveis para os prolactinomas malignos, que contudo se mostram fatais, com uma sobrevida de apenas 10 meses (Popadic A *et al*, 1999). Felizmente, esta apresentação do tumor é rara, sendo que a literatura reporta a ocorrência de apenas 47 casos (Kars M *et al*, 2006).



Os prolactinomas malignos apresentam-se inicialmente com uma dissociação entre os níveis de PRL e o tamanho da massa ou como prolactinomas resistentes, não tendo portanto uma clínica própria. Porém, o conhecimento da história natural destes tumores pode indiciar o seu diagnóstico. Tipicamente, o tumor primário é tratado médica e cirurgicamente, e/ou com radioterapia, seguido de um período de latência de anos antes da recorrência ou progressão do tumor, seguido do aparecimento de metástases (Kaltsas GA *et al*, 2005). Estas surgem no SNC em zonas não contíguas ou mesmo fora do SNC.

Como já dito, a cirurgia e a radioterapia são as únicas formas de tratamento disponíveis, que contudo funcionam como tratamento paliativo. Quimioterapia com procarbazina, vincristina, cisplatina, lomustina, carboplatina e etoposídeo foram experimentadas, não tendo, qualquer uma delas, se mostrado eficaz até então (Hurel SJ *et al*, 1997). Contudo, a propósito do tratamento destes tumores, surgem dois artigos interessantes (Neff LM *et al*, 2007; Lim S *et al*, 2006) que nos revelam o carácter promissor de agentes alquilantes no tratamento de prolactinomas que se revelam malignos ou de todo resistentes a qualquer forma terapêutica, o temazolomide.

O temazolomide é um pró fármaco que é rapidamente hidrolizado no seu composto activo 5-(3-metiltriazem-1-yl)imidazol-4-carboxamida (MTIC), sob condições fisiológicas. Pensa-se que este composto exerça efeito citotóxicos através da alquilação (metilação) do DNA. É utilizado no tratamento de astrocitomas anaplásicos e glioblastomas multiformes. Como efeitos secundários pode ocorrer astenia, náuseas e vômitos e mais raramente mielosupressão. Este fármaco tem o potencial de não só diminuir os níveis de PRL como reduzir substancialmente o tamanho dos tumores (Neff LM *et al*, 2007). Estudos futuros devem ser considerados de forma a determinar a utilidade real deste medicamento nos doentes com prolactinomas agressivos ou malignos refractários à terapêutica convencional.



Prolactinomas e qualidade de vida

A grande maioria dos estudos acerca de microprolactinomas retrata os seus aspectos clínicos, bioquímicos e terapêuticos. No entanto, um estudo muito interessante avaliou a qualidade de vida e a repercussão do bem-estar mental de mulheres com microprolactinomas (Kars M *et al*, 2007). Neste estudo participaram 55 mulheres holandesas com idade média de 45 anos, tratadas com agonistas dopaminérgicos no Centro Médico Universitário de Leiden, na Holanda, pelos seus microprolactinomas. Estas mulheres foram submetidas a vários questionários validados, que avaliavam os seus estados psicológicos e os seus níveis de bem-estar e qualidade de vida. Os questionários incluíam parâmetros como depressão, ansiedade, sono, dor, energia, isolamento social, reacções emocionais, fadiga mental, motivação, fadiga, entre muitos outros. As respostas a estes questionários foram comparadas com as de um grupo controle de 183 mulheres da mesma faixa etária.

Os resultados deste estudo mostram que a qualidade de vida das mulheres com microprolactinomas, tratadas com agonistas dopaminérgicos durante vários anos, foi prejudicada comparativamente ao grupo controle. Estas doentes apresentavam diminuição do bem-estar principalmente devido a diminuição dos níveis de motivação, fadiga, diminuição das reacções emotivas e maiores níveis de ansiedade e depressão. Contudo, não foi possível evidenciar uma ou várias causas concretas que justifiquem a diminuição da qualidade de vida destas doentes.



Seguimento

O período de tempo mínimo para a terapêutica dopaminérgica deverá ser um ano. De facto, alguns doentes mantêm-se em remissão durante muito tempo depois de efectuarem a terapêutica durante alguns anos. Por outro lado, não existem evidências de quando a suspensão do tratamento poderá ocorrer sem problemas mas estudos referem que tal poderá acontecer de forma segura em doentes que tenham já um longo período de normalização dos níveis de PRL e sem evidência de tumor na RM (Colao A *et al*, 2003). Se um doente tem níveis normais de PRL após terapêutica dopaminérgica durante pelo menos 3 anos e o tumor reduziu de volume de forma marcada, deverá ser iniciada uma descontinuação gradual da medicação. Estes doentes deverão ser cuidadosamente seguidos com reavaliação dos níveis de PRL periódicos e realização de RM se surgir sintomatologia compressiva. Aquando do reaparecimento do quadro a terapêutica deverá ser prontamente retomada (Casanueva F *et al*, 2006).



Conclusão

Os prolactinomas são um dos diagnósticos clínicos frequentes na prática clínica neuroendocrinológica. A terapêutica dopaminérgica é o grande alicerce na resolução desta patologia, quer na normalização dos níveis de PRL quer na redução do volume tumoral. Os efeitos secundários têm sido minimizados por fármacos mais selectivos, nomeadamente a cabergolina. Em situações particulares e em casos cujo desafio seja maior pela possível agressividade pode-se considerar o recurso à cirurgia hipofisária (via transcraniana ou transesfenoidal) e /ou, mais raramente, à radioterapia. A terapêutica experimental, cujo sucesso terapêutico não está bem estabelecido, poderá contribuir para o sucesso do tratamento de casos de maior dificuldade. De qualquer modo, numa era em que a investigação avança a passos largos a par de uma tecnologia em constante desenvolvimento, é ainda a terapêutica médica dopaminérgica que permite que a maioria dos prolactinomas seja resolvida com eficácia significativa e o mínimo de morbilidade permitindo que estes doentes tenham uma melhor qualidade de vida global.



Agradecimentos

Os meus sinceros agradecimentos à Dra. Leonor Gomes, minha orientadora, pela acessibilidade e disponibilidade com que sempre me recebeu, bem como pela preocupação em assegurar o carácter científico do presente trabalho. O meu agradecimento também à Prof. Doutora Manuela Carvalheiro, Directora do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo dos Hospitais da Universidade de Coimbra/ Clínica Universitária de Endocrinologia e Regente da Unidade Curricular de Endocrinologia do 4º ano do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, também pela disponibilidade com que me recebeu no seu serviço.



Bibliografia

Antonio Ciccarelli, Adrian F. Daly, and Albert Beckers (2005). The Epidemiology of Prolactinomas. *Pituitary* 8:3-6.

Bangash MH, Clarke DB, Holness RO (2006). Brain & Chiasmal herniations into sella after medical treatment of prolactinoma. *Canadian journal of Neurological Sciences*, 33: 240-242.

Biswas M *et al* (2005). Long term remission following withdrawal of dopamine therapy in subjects with microprolactinomas. *Clin Endocrinol* 63:26-31.

Bronstein MD (2005) Prolactinomas and pregnancy. *Pituitary* 8:31–38.

C, Tamburrano G, Ismail I, Scanlon MF (1993). The efficacy and tolerability of long-term cabergoline therapy in hyperprolactinemic disorders: an open, uncontrolled, multicentre study. European Multicentre Cabergoline Study Group. *Clin Endocrinol (Oxf)* 39:323-329.

Caccavelli L, Feron F, Morange I, et al (1994). Decreased expression of the two D2 dopamine receptor isoforms in bromocriptine-resistant prolactinoma. *Neuroendocrinology* 60(3): 314–322.

Casanueva F, Molitch ME, Schlechte JA, et al (2006). Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management os prolactinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*: 65(2), 265-273.



Chattopadhyay A, Bhansali A and Masoodi SR (2005). Long-term efficacy of bromocriptine in macroprolactinomas and giant prolactinomas in men. *Pituitary* 8:147-154.

Christoph Schmid, Diane L.Goede, Renward S.Hauser, Michael Brandle (2006). Increased prevalence of high Body Mass Index in patients presenting with pituitary tumours: severe obesity in patients with macroprolactinoma. *Swiss Med Wkly* 136:254-258.

Colao A, Di Sarno A, Landi ML, Scavuzzo F, Cappabianca P, Pivonello R, Volpe R, Di Salle F, Cirillo S, Annunziato L, Lombardi G (2000). Macroprolactinomas 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* 85:2247-2252.

Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, di Somma C, Pivonello R, Lombardi G (2003). Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinaemia. *New England Journal of Medicine*, 349, 2023-2033.

Colao A, di Sarno A, Pivonello R, di Somma C, Lombardi G (2002). Dopamine receptor agonists for treating prolactinomas. *Expert Opin Investig Drugs* 11: 787-800. 27

Colao A, Galderisi M, Di Sarno A, Pardo M, Gaccione M, D'Andrea M, Guerra E, Pivonello R, Lerro G, Lombardi G (2008). Increased prevalence of tricuspid regurgitation in patients with prolactinomas chronically treated with cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab* 93:3777-84.



Colao A, Vitale G, Cappabianca P, Briganti F, Ciccarelli A, De Rosa M, Zarrilli S, Lombardi G (2004). Outcome of cabergoline treatment in men with prolactinoma: effects of a 24-month treatment on prolactin levels, tumor mass, recovery of pituitary function, and semen analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 89:1704–1711.

Corsello SM, Ubertini G, Altomare M, Lovicu RM et al (2003). Giant prolactinomas in men: efficacy of cabergoline treatment. *Clinical Endocrinology* 58: 662–670.

Couldwell WT and Weiss MH (2004). Medical and Surgical Management of Microprolactinoma. *Pituitary* 7: 31–32.

Delgrange E, Trouillas J, Maiter D, Donckier J, Tourniaire J (1997). Sex-related difference in the growth of prolactinomas: a clinical and proliferation marker study. *J. Clin Endocrinol Metab* 82:2102-2107.

Di Sarno A, Landi ML, Marzullo P, Di Somma C, Pivonello R, Cerbone G, Lombardi G, Colao A (2000). The effect of quinagolide and cabergoline, two selective dopamine receptor type 2 agonists, in the treatment of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 53:53-60.

Di Somma C, Colao A, Di Sarno A, Klain M, Landi ML, Faccioli G, Pivonello R, Panza N, Salvatore M, Lombardi G (1998). Bone marker and bone density responses to dopamine agonist therapy in hyperprolactinemic males. *J Clin Endocrinol Metab* 83:807–813



Eguchi K, Kawamoto K, Uozumi T, Ito A, Arite K, Kurisu K (1995). In vivo effect of cabergoline, a dopamine agonist, on estrogen-induced rat pituitary tumors. *Endocri J* 42:153-161.

Elster AD, Sanders TG, Vines FS, et al (1991). Size and shape of the pituitary gland during pregnancy and post partum: measurement with MR imaging. *Radiology* 181(2):531-5.

Felipe F. Casanueva, Mark E. Molitch, Janet A. Schlechte, Roger Abs, Vivien Bonert, Marcello D. Bronstein, Thierry Brue, Paolo Cappabianca, Annamaria Colao, Rudolf Fahlbusch, Hugo Fideleff, Moshe Hadani, Paul Kelly, David Kleinberg, Edward Laws, Josef Marek, Maurice Scanlon, Luis G. Sobrinho, John A.H. Wass and Andrea Giustina (2006). Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clinical Endocrinology* 65 , 265-273.

Freda PU, Andreadis CI, Khandji AG, Khoury M, Bruce JN, Jacobs TP, Wardlaw SL (2000). Long term treatment of prolactin-secreting macroadenomas with pergolide. *J Clin Endocrinol Metab* 85:8-13.

Garcia MM, Kapcala LP (1995). Growth of a microprolactinoma to a macroprolactinoma during estrogen therapy. *J Endocrinol Invest* 18: 450-455.

Gillam MP, Mark E. Molitch, Gaetano Lombardi, and Annamaria Colao (2006); Advances in the Treatment of Prolactinomas. *Endocrine Reviews* 27(5): 485-534.



Gillam MP, Middler S, Freed DJ, Molitch ME (2002). The novel use of very high doses of cabergoline and a combination of testosterone and an aromatase inhibitor in the treatment of a giant prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 87:4447–4451.

Goffin V, Bernichtein S, Touraine P, Kelly PA (2005). Development and potential clinical uses of human prolactin receptor antagonists. *Endocr Rev* 26:400–422

Gola M, Bonadonna S, Mazziotti G, et al (2006). Resistance to somatostatin analogs in acromegaly: an evolving concept. *J Endocrinol Invest* ;29(1):86–93.

Guptha SH, Promnitz AD (2005). Pleural effusion and thickening due to cabergoline use in a patient with Parkinson's disease. *Eur J Intern Med* 16:129-131.

Hamilton DK, Vance ML, Boulos PT and Laws ER (2005). Surgical Outcomes in Hyporesponsive Prolactinomas: Analysis of patients with Resistance or Intolerance to Dopamine Agonists. *Pituitary* 8: 53–60.

Hofland LD, van der Hoek J, van Koetsveld PM et al (2004). The novel somatostatin analog SOM 230 is a potent inhibitor of hormone release by growth hormone- and PRL-secreting pituitary adenomas in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 89(4):1577-1585.

Homburg R, West C, Brownell J, Jacobs HS (1990). A double-blind study comparing a new non-ergot, long-acting dopamine agonist, CV 205-502, with bromocriptine in women with hyperprolactinemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 32:565-571.



Hurel SJ, Harris PE, McNicol AM, Foster S, Kelly WF, Baylis PH (1997). Metastatic prolactinoma: effect of octreotide, cabergoline, carboplatin and etoposide; immunocytochemical analysis of proto-oncogene expression. *J Clin Endocrinol Metab* 82:2962–2965

Ilan Shimon, Carlos Benbassat and Moshe Hadani (2007). Effectiveness of long-term cabergoline treatment for giant prolactinomas: study of 12 men. *European Journal of Endocrinology* 156 225-231.

Ildikó Adler, Péter Barsi, Sándor Czirják, Ibolya Varga, Péter Gergics, Csilla Jakab, Károly Rácz (2005). Rapid re-enlargement of a macroprolactinoma after initial shrinkage in a young woman treated with bromocriptine. *Gynecological Endocrinology*, 20(6): 317-321.

Jan M, Dufour H, Brue T, Jaquet P (2007). Prolactinoma surgery. *Annales d'Endocrinologie* 68:118-119.

Jane JA (2004). Surgical techniques in transsphenoidal surgery: What is the standard of care in pituitary adenoma surgery? *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 14: 264-270.

Jaquet P, Gunz G, Saveanu A et al (2004). Efficacy of chimeric molecules directed towards multiple somatostatin and dopamine receptors on inhibition of GH and PRL secretion from GH-secreting pituitary adenomas classified as partially responsive somatostatin analog therapy. *Eur J Endocrinol* 153(1)135-41.



Kaltsas GA, Nomikos P, Kontogeorgos G, Buchfelder M, Grossman AB (2005). Clinical review: diagnosis and management of pituitary carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 90:3089–3099

Kaptain G, Simmons N, Alden T, Lopes M, Vance M, Laws E (1999). Estrogen receptors in prolactinomas: a clinicopathological study. *Pituitary* 1:91–98.

Kars M, Roelfsema F, Romijn JA, et al (2006). Malignant prolactinoma: case report and review of the literature. *Eur J Endocrinol* 155(4):523–34.

Kars M.; van der Klaauw A; Onstein CS; Pereira AM; Romijn JA (2007). Quality of life is decreased in female patients treated for microprolactinoma. *European Journal of Endocrinology*: 157, 133-139.

Karumakaran S, Page R, Wass J (2001) The effect of the menopause on prolactin levels in patients with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol* 54:295–300.

Kawabata Y, Ueno Y, Horikawa F, Miyake H, Miki N, Ono M (2008). Remarkable effects of cabergoline in a patient with huge prolactinoma resistant to high-dose bromocriptine: case report. *Surgical Neurology* 69 85–88.

Knoepfelmacher M, Gomes MC, Melo ME, Mendonça BB (2005). Pituitary apoplexy during therapy with cabergoline in an adolescent male with prolactin-secreting macroadenoma. *Pituitary* 7: 83-87.



Kontogeorgos G, Horvath E, Kovacs K, Coire C, Lloyd RV, Scheithauer BW, Smyth HS

(2006). Morphologic changes of prolactin-producing pituitary adenomas after short treatment with dopamine agonists. *Acta Neuropathol* (2006) 111: 46–52

L’Hermite M, Debusschere P (1982). Potente 48 hours inhibition of prolactin secretion by pergolide in hyperprolactinaemic women. *Acta Endocrinol (Copenh)* 101:481-483.

Lafferty AR, Chrousos GP (1999). Pituitary tumors in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 84:4317–4323

Lamberts S, Verleun T, Hofland L, Oosterom R (1986). Differences in the interaction between dopamine and estradiol on prolactin release by cultured normal and tumorous human pituitary cells. *J Clin Endocrinol Metab* 63:1342–1347.

Landolt AM, Osterwalder V (1984), Perivascular fibrose in prolactinomas: is it increased by bromocriptine? *J Clin Endocrinol Metab* 58: 1179-1183.

Laws Jr ER, Thapar K (1999). Pituitary surgery. *Endocrin Metabol Clin North Am* 28:119-131.

Lim S, Shahinian H, Maya MM, Yong W, Heaney AP (2006) Temozolomide: a novel treatment for pituitary carcinoma. *Lancet Oncol* 7:518–520

Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG (1998). Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Ver* 78:189-225.



Molitch ME (1999). Medical treatment of prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 28:143-169,vii.

Molitch ME (2005). Pharmacologic Resistance in Prolactinoma Patients. *Pituitary* 8: 43–52.

Molitch ME (2008). The Cabergoline-Resistant Prolactinoma Patient: New Challenges. *J Clin Endocrinol Metab*, 93(12):4643–4645

Murray RD, Kim K, Ren SG, Lewis I, Weckbecker g, Bruns C, Melmed S (2004). The novel somatostatin ligand (SOM 203) regulates human and rat anterior pituitary hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 3027-3032.

Neff LM, Weil M, Cole A, Hedges TR, Shucart W, Lawrence D, Zhu JJ, Tischler AS, Lechan RM (2007) . Temozolomide in the treatment of an invasive prolactinoma resistant to dopamine agonists. *Pituitary* 10:81–86

Olasfsdottir A and Schlechte J (2006). Management of resistant prolactinomas. *Endocrin and Metab* vol2 no10.

Popadic A, Witzmann A, Buchfelder M, Eiter H, Komminoth P (1999). Malignant prolactinoma: case report and review of the literature. *Surg Neurol* 51:47–54; discussion, 54–55..

Popovic V, Simic M, Ilic L, Micic D, Damjanovic S, Djurovic M, Obradovic S, Dieguez C, Casanueva FF (1998). Growth hormone secretion elicited by GHRH, GHRP-6 or GHRH



plus GHRP-6 in patients with microprolactinoma and macroprolactinoma before and after bromocriptine therap. *Clinical Endocrinology* 48, 103-108.

R.T. Netea-Maier, E.J.van Lindert, H. Timmers, E.L. Schakenraad, J.A. Grotenhuis (2006). Cerebrospinal fluid leakage as complication of treatment with cabergoline for macroprolactinomas. *J Endocrinol Invest* 29: 1001-1005.

Randeva HS, Schoebel J, Byrne J, Esiri M, Adams CBT, Wass JAH (1999). Classical pituitary apoplexy: Clinical features, management and outcome. *Clin Endocrinol* 51:181-188.

Rolih CA, Ober KP (1993). Pituitary apoplexy. *Endocrinology and Metabolism Clin N AM* 22:291-302.

Sherlock M, Agha A, Crowley R, Smith D, Thompson CJ (2006). Adipsic diabetes insipidus following pituitary surgery for a macroprolactinoma. *Pituitary* 9:59-64.

Shrivastava RK, Arginteanu MS, King WA, Post KD (2002). Giant prolactinomas: clinical management na long-term follow up. *J Neurosurg* 97:299-306.

Subanesan Nadesapillai; Inga Balcere; Andrew H. Kaye; Brian M. Tress; Peter G. Colman (2004). Acute complications os dopamine agosnist treatment for macroprolactinoma-how uncommon? *Journal of Clinical Neuroscience*: 11(8), 825-828.

Sudhakar N, Ray A, Vafidis JA (2004). Complications after trans-sphenoidal surgery: our experience na d a review of the literature. *Br J Neurosurg* 18:507-512.



Tatiana Mancini, MD; Felipe F. Casanueva, MD, PhD; Andrea Giustina, MD (2008).

Hyperprolactinemia and Prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin N Am* 37: 67–99.

Thurlimann B, Keshaviah A, Coates A, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes J, Paridaens

R, Castiglione-Gertsch M, Gelber R, Rabaglio M, Smith I, Wardly A, Price K,

Goldhirsch A (2005). A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women

with early breast cancer. *New Engl J Med* 353:2747–2757.

Tsagarkis S, Grossman A, Plowman PN *et al* (1991). Megavoltage pituitary irradiation in

the management of prolactinomas: long-term follow up. *Clin Endocrinol (Oxf)* 35(5):399-

406.

Tulipano G, Bonfanti C, Milani G *et al* (2001). Differential inhibition of growth hormone

secretion by analogs selective for somatostatin receptor subtypes 2 and 5 in human GH-

secreting adenomas in vitro. *Neuroendocrinology* 73(5):344-51.

Tulipano G, Schulz S (2007). Novel insights somatostatin receptor physiology. *Eur J*

Endocrinol 156 (Suppl 1): S3-11.

Turner HE, Adams CB, Wass JA (1999). Trans-sphenoidal surgery for microprolactinomas:

na acceptable alternative to dopamine agonists? *Eur J Endocrinol* 140:43-47.

Vance ML, Lipper M, Klibanski A, Biller BM, Samaan NA, Molitch ME (1990).

Treatment os prolactin-secreting pituitary macroadenomas with the long-acting non-ergot

dopamine agonist. CV 205-502. *Ann Intern Med* 112:668-673.



Verhelst J, Abs R, Maiter D, van den Bruel A, Vandeweghe M, Velkeniers B, Mockel J, Lamberigts G, Petrossians P, Coremans P, Mahler C, Stevenaert A, Verlooy J, Raftopoulos C, Beckers A (1999). Cebgoline in treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 2518-2522.

Webster J (1996). A comparative review of tolerability profiles of dopamine agonists in the treatment of hyperprolactinemia and inhibition of lactation. *Drug Saf* 14:228-238.

Webster J, Piscitelli G, Polli A, D'Alborton A, Falsetti L, Ferrari C, Fioretti P, Giordano G, L'Hermite M, Ciccarelli E, Crosignani PG, De Cecco L, Fadini R, Faglia G, Flamigni, Webster J. (1998) A comparative review of the tolerability profiles of dopamine agonists in the treatment of hyperprolactinemic males: a comparison with bromocriptine. *Eur J Endocrinol* 1998; 138 (3): 286-293.

Webster J. Piscitelli G, Polli A; Ferrari CI; Ismail I, Scanlon MF (2004). A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. *N Engl J Med* 331:904-909.

Witt TC (2003). Stereotatic radiosurgery for pituitary tumors. *Neurosurg Focus* 14:e10.

Wood DF, Johnston JM. (1991) Dopamine, the dopamine D2 receptor and pituitary tumors. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 35(6): 455-466.

Yang MY, Shen CC. William LH (2004). Treatments of multi-invasive giant prolactinoma. *Journal of Clinical Neuroscience*: 11(1)



Yu C, Wu Z, and Gong J (2005). Combined Treatment of Invasive Giant Prolactinomas .
Pituitary 8: 61–65.

Zanettini R, Antonini A, Gatto G et al (2007). Valvular heart disease and the use of
dopamine agonists for Parkinson disease. N Engl J Med 356 (1): 39-46.

**Zhe Bao Wu, Chun Jiang Yu, Zhi Peng Su, Qi Chuan Zhuge, Jin Sen Wu and Wei Ming
Zheng,** (2006). Bromocriptine treatment of invasive giant prolactinomas involving the
cavernous sinus: results of a long-term follow up. J Neurosurg 104:54–61.