

HİPOFİZ ADENOMLARINDA RADYOTERAPİ RADIOTHERAPY FOR PITUITARY ADENOMAS

Gül GÜRİSOY¹, Berrin DEMİRBAŞ ÇARMIKLI²

¹ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Ankara Türkiye

² TOBB ETÜ Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara Türkiye

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.) Cilt / Volume: 52 Sayı / Number: 2 Yıl / Year: 2019 ISSN:1304-6187
Sayfa/Page : 174-180

Geliş Tarihi / Submitted : Mayıs 2017 / May 2017

Kabul Tarihi / Accepted : Temmuz 2019 / July 2019

ÖZET

Cerrahi teknik ve medikal tedavilerdeki gelişmelere rağmen önemli bir sayıda hipofiz adenomu endokrinolojik olarak aktif kalabilir, radyolojik olarak persistan hastalık sergileyebilir veya nüksedebilir. Radyoterapi bu ısrarcı adenom tiplerinde gün geçtikçe daha önemli bir tedavi modalitesi olmaktadır. Bu tedavi şekli ile endokrinolojik remisyon oranları değişken olmakla birlikte iyidir ve radyolojik tümör kontrol oranları yüksektir. Radyoterapi sonrası tümör tipi ve boyutu, verilen radyoterapi şekli ile uyumlu olmak üzere hipopitüitarizm en yüksek oranda, daha az oranlarda nörolojik ve vasküler komplikasyonlara rastlanmaktadır. Sonuç olarak diğer tedavi şekillerine refrakter hipofiz tümörlerinde minimal envaziv, emin ve efektif bir opsiyon olarak radyoterapi aklı getirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Hipofiz tümörleri, radyoterapi

Hipofiz adenomları ön pitüiter hücrelerden kaynaklanan oldukça sık tümörler olup primer intrakraniyal lezyonların %10-20'sini kapsarlar. Fonksiyone ve non-fonksiyone olarak kabaca sınıflandırılan bu tümörlerde genellikle ilk tedavi seçenekleri cerrahi veya farmakolojik tededir, fakat bu tedavi seçenekleri başarısız olduğunda; adenom endokrinolojik olarak aktif olduğunda, ısrar eden radyolojik hastalık veya nüks varlığında radyoterapi-radyasyon tedavisi(RT) düşünülür.

Hipofiz adenomlarında radyoterapinin adenomun büyümesini durdurmak, fonksiyone adenomlarda fazla hormon üretimini normal sınırlara getirebilmek ve bu amaçlara ulaşırken rezidüel normal hipofiz bezine, çevre vasküler ve nöronal yapılara hasar vermemek hedefleri vardır.

◆Radyoterapi iki şekilde uygulanabilir.

1)Fraksiyone RT:Genellikle 5-6 hafta süreyle haftada 5 gün multipl küçük dozlarda radyasyon verilir, bu şekilde tedavi zamanları arasında sağlıklı dokuların iyileşmesine izin verir. Farklı tipleri vardır:

ABSTRACT

Despite improvements in surgical technics and medical treatment a significant number of pituitary adenomas may remain endocrinologically active, may exhibit radiologically persistent disease or may recur. Day after day, radiotherapy in these persistent adenoma types, becomes an important treatment modality. Although with this type of treatment endocrinological remission rates are highly variable, they are good and radiological tumor control rates are high. After radiotherapy, depending on tumor type and size, radiotherapy type, hypopituitarism at the highest rate, and less likely neurological and vascular complications are found. As a result, in hypophysis tumors refractory to other treatment modalities, radiotherapy must be kept in mind as a minimally invasive, safe and effective option.

Keywords: Pituitary tumors, radiotherapy

a)Konvansiyonel RT:İki boyutlu RT olarak da bilinir. Hasta masada yatarken makine belirlenen açılardan radyasyon verir. Her seans 15-30 dakika sürer. Esas tedavi kısa sürmesine rağmen, ışının hedeflenmesi işlemi tüm zamanı alır

b)Konformal RT:Korformal RT, 3 boyutlu RT olarak da bilinir. Bilgisayar ve RT makineleri kullanılarak yüksek doz RT verilir.

c)Intensite module radyoterapi:Gelişmiş bir 3 boyutlu RT tipidir. Hasta etrafında hareket eden bilgisayar bağlantılı bir makine ile radyasyon verilir. Doktora ışınları biçimlendirme ve tümöre birkaç açıdan hedefleme şansı verir. Işınlardan gücü de ayarlanabildiğinden ve azaltılıp çoğaltıldığından çevredeki hassas normal dokulara ulaşan radyasyonu sınırlandırılabilir. Bu durum yan etkilerin azaltılmasında yardımcıdır.

2)Tek doz RT:Amaç yüksek doz radyasyonun verilebilmesidir. Küçük boyutta tümörlerin tedavisinde efektif

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Gül GÜRİSOY

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Ankara Türkiye

Gsm: +90 532 423 54 40 E-Posta: gulursoyyener@yahoo.com

ve emindir. Emniyet sınırlarını minimize etmek ve total hedef boyutunu mümkün olduğu kadar küçültmek niyetiyle doz hedeflenir.

Stereotaktik Işın Cerrahisi

Hipofiz adenomlarının radyoterapisinde önemli bir yer tutar. Yunanca "stereotaksi" uzayda hareket anlamına gelir. Nöroşirurji literatüründe küçük hedeflerin doğru olarak tespit edilebilmesi için bir referansa göre üç boyutlu koordinatların tespit edildiği yöntemler için kullanılmaktadır (1). Stereotaktik olarak işaretlenmiş hedef dokuya tek veya az sayıda fraksiyonlar halinde yüksek doz radyasyon uygulamasıdır. Çok sayıda farklı açılardan ışın demetleri hedef hacme yönlendirilmekte, ışınların çakışma bölgesinde yüksek dozlara çıkılırken hedef hacim dışındaki dokularda hızlı doz düşmesi gerçekleşmektedir, böylece normal hipofiz dokusuna daha az zarar verilir ve beynin kalan kısmının radyasyona maruziyeti azaltılır. Her bir tedavi seansı 30-90 dakikadır.

Tüm radyasyon dozu tek seansta verildiğinde stereotaktik radyocerrahi, birkaç seansta verildiğinde stereotaktik radyorepi (5-6 haftada küçük dozların verildiği 25-30 tedavi seansı) adı verilir. Klinikte her ikisi de birbirinin yerine geçmekte olup yazımızda stereotaktik ışın cerrahisi yerine stereotaktik radyasyonunun (SR) kullanılmasında fayda görülmüştür.

Tedavi öncesi, ışınların titiz kesinlikle hedeflenmesi için metal bir çerçeve başa küçük iğne veya çivilerle tutturulur. Bazen başı sıkı tutmak için çerçeve yerine yüz maskesi kullanılabilir. Daha sonra tomografi (CT) veya magnetik rezonans (MR) ile belirlenen tümörün tam lokasyonuna birçok farklı açıdan radyasyon odaklanır. İki şekilde yapılır:

1) Bir makineden çıkan ince radyasyon ışınları kısa bir zaman süresinde yüzlerce açıdan tümöre hedeflenir. Her bir ışın tek başına zayıftır, fakat hepsi yüksek bir doza ulaşacak şekilde tümör içinde konverjans gösterirler. Bu makineye örnek olarak Gama Knife gösterilebilir.

2) Radyasyon üreten bir makine olan bir hareket eden Lineer Akseleratör kullanılır. Bu akseleratör bir bilgisayar tarafından kontrol edilir. Birçok ışını aynı anda vermek yerine makine baş etrafında hareket eder ve değişik açılardan tümöre radyasyon verir. Bu makineye örnek olarak CyberKnife, X-Knife, Linac ve Clinac gösterilebilir.

RT seçenekleri arasında seçim, bazı değerlendirmeleri kapsar:

-Kullanışlılık: Fraksiyone tedaviler 25-30 defada verilirken tek doz tedaviler kolaylık sağlar.

-Emniyet: Optik kiazma veya optik yolun diğer bölümleri gibi radyasyona hassas dokulara 3-5 mm'den daha yakın adenomlarda fraksiyone RT ile daha emniyetle tedavi yapılabilir, çünkü bu dokulara tek bir yüksek doz radyasyon körlüğe yol açabilir. 3cm çaplı ve daha büyük adenomlarda radyasyon alan dokunun büyük ol-

ması nedeniyle fraksiyone RT daha emniyetle kullanılır. Olağan dışı şekilli tümörlerde stereotaktik ışın cerrahisi tavsiye edilmemektedir.

-Terapötik cevap: Stereotaktik radyasyonun sonuçlarının tamamen efektif olana kadar aylar olsa da diğer radyasyon formlarından daha çabuk sonuç alındığını bildiren yayınlar vardır, ama randomize çalışmalar azdır ve 2 tip radyasyonu alan hasta popülasyonunda farklılıklar vardır. Optik yollar hasarlanabileceğinden, fraksiyone doz alan hastalarla kıyaslandığında tek bir yüksek doz tedavi alan hastalarda daha küçük adenomlar seçilmiştir (2).

-Tümörün durumu: Primer tedavide genellikle SR yönünde, rezistan veya nüks olgularında konvansiyonel RT yönünde bir eğilim vardır.

Cerrahi, hatta medikal tedavi ile kıyaslandığında hipersekresyon açısından radyasyona nispeten yavaş cevap RT'nin ciddi bir dezavantajıdır, ama adenom büyümesinin kontrolünde başarılıdır. Tüm radyasyon tiplerinde çok sayıda araştırma olmakla birlikte, yayınlar genellikle bir teknikle ilgili deneyimleri yansıtmaktadır. Bu nedenle de özellikle hipersekresyon söz konusu olduğunda değişik tekniklerin sonuçlarını kıyaslamak zor olmaktadır. Değişik radyasyon dozları ve hipersekresyonun kürü için kullanılan farklı biyokimyasal kriterler de bu zorluğa katkı yapmaktadır.

Gama Knife ile tedavi edilen 418'i mikst tip adenomlu (3), ve 40'ü Cushing hastalığı(4) vakalarında adenom boyutu ve eşlik eden farmakolojik tedavinin etkileri incelenmiştir(3). Büyük adenom boyutu düşük hormonal kontrol oranı(4), artmış yeni hormonal yeterlilik(3) ile ilişkili, fakat adenomun son boyutu ile ilişkiz bulunmuştur(3). Radyasyon tedavisine eşlik eden somatostatin analogları veya dopamin agonistleri gibi farmakolojik tedaviler hormonal kontrol oranlarını ve hipopitüitarizm gelişme riskini negatif etkilemişlerdir ama adenom boyutunun kontrolünde değişiklik olmamıştır(3). Bu sonuçların değerlendirilmesi zordur, çünkü Cushing hastalarında kullanılan ketakonazol hipofizi etkilememesine rağmen Gama Knife etkinliğini azaltmaktadır(4). Bu nedenle RT öncesi farmakolojik tedavinin kesilmesini, ilaçların hipofize direkt etkileri de değerlendirilerek daha etraflıca düşünmek gerekir.

RT Sistemleri

Gama Knife:

Radyasyon vermek için radyoaktif izotop cobalt-60 kullanan bir stereotaktik ışın cerrahisi ünitesidir. Radyoaktif cobalt-60, foton olarak da isimlendirilen gama ışını veren alet içindedir. Hastaların metal çerçeve içine alınan başları ünite içine yerleştirilir ve intrakranial hedefe multipl küçük radyasyon ışını verilir. Kafa derisine metal çerçevenin iğneler ile tutturulması minimal invazivdir ama bu işlem bir kere ile sınırlıdır, çünkü her iğne uygulama sonrası küçük bir yara bırakır. Cobalt-60 gibi bir düşük enerji kaynağı ile doz verilmesi

yüksek bir doz gradienti gerektirir, hedefin periferine ulaşan doz, hedefin geometrik merkezine verilen dozun yarısı kadardır. Adenoma gönderilecek bu küçük ışınlar 200'den fazla açı ile yönlendirilebilirler ama her zaman her açı kullanılmaz. Stereotaktik ışın cerrahisi ile ilgili en çok araştırma Gama Knife ile yapılmıştır.

Lineer Akseleratör(LA):

En sık kullanılan radyasyon ünitesidir. Elektronları yüksek hıza çıkartıp enerjiyi foton olarak da bilinen yüksek enerjili X ışınlarına çevirir. Birçok teknolojik modifikasyonu vardır. Kompleks şekilli adenomları tedavi edilebilir. Üç boyutlu Korformal RT, IMRT ve fraksiyone SR'de kullanılır. Lineer Akseleratör ile tek büyük doz verilmesi single fraksiyon Stereotaktik radyocerrahi olarak adlandırılmaktadır. Hem fraksiyone hem de tek doz Stereotaktik ışın cerrahisi Lineer Akseleratör kullanır.

CyberKnife:

Hem büyük bir tek doz verilmesinde, hem de fraksiyone tedavide etkindir. Robotik bir kol üzerine monte edilen küçük bir LA kullanır. Bu kol, hasta etrafında hareket etme kolaylığını sağlar, böylece hasta kendini daha rahat hisseder. CyberKnife ile tedavi diğer modalitelerden daha çok zaman alır.

Proton Tedavisi:

Siklotron veya sinkrotron tarafından üreten yüksek enerjili proton partiküllerinin verilmesini kapsar. Protonlar atomların pozitif partikülleridir, hedefe çarptıklarında X-ışını salarlar. Protonlar içinden geçtikleri dokulara az zarar verirler, ancak belirli bir mesafe gittikten sonra enerjilerini verirler. Foton bazlı tedavilerle kıyaslandığında, çevre dokuların daha az ışın alımına neden olur, bu da yan etkileri azaltır. Proton Tedavisini kullanan merkezler azdır, çünkü tedavi pahalıdır ve komplekstir.

Non-Fonksiyone Hipofiz Adenomlarında RT

Etkileri çok yavaş ortaya çıktığından gonadotrop ve klinik olarak non-fonksiyone hipofiz adenomlarında primer tedavi olarak genellikle uygulanmaz. Transsfenoidal cerrahi sonrası rezidüel adenomların tekrar büyümesinin engellenmesinde faydalıdır. Eğer postoperatif 1. gün MRI büyük bir rezidüel adenomu ortaya çıkarırsa 1 ay sonra RT uygulanır, yoksa kararı vermek için MRI, cerrahi artefaktlardan kaçınmak niyetiyle operasyondan 3-6 ay sonraya ertelenmelidir.

Gonadotrop ve klinik olarak non-fonksiyone hipofiz adenomlarında RT şu durumlarda endikedir:

-Cerrahi sonrası kalan tümörlerde büyüme yüzdesi 5 yılda %30-60 olduğundan, cerrahi sonrası MRI ile rezidüel adenom saptanırsa RT önerilir(5). Sella ile sınırlı tümörler sella dışındakilerle kıyaslandığında daha az progresyon oranına sahiptirler(6).

-Rezidüel adenom cerrahi sonrası büyürse RT tavsiye edilir.

-MRI ile rezidüel adenom saptanmadığında adenomun nüksü 5 yılda %5 den az, 10 yılda %10-25'dir (5). Bu nedenle cerrahi sonrası küçük veya hiç adenom görülüyorsa RT endike değildir.

-Kavernöz sinüs, parasellar bölge, dorsum sella, klivus gibi yapılara invazyon gösteren adenomlarda RT düşünlür.

Radyasyonun tipini, rezidüel adenomun optik yollara yakınlığı ve boyutları tayin eder. Fraksiyone RT büyük veya optik yollara yakın adenomlarda uygulanır. Her iki tedavi ile 5-10 yılda % 90 vakada adenom boyutlarının kontrolü bildirilmiştir(7).

-Konvansiyonel RT:

Stereotaktik haritalama olmadan 23-25 günde, 1.8-2 Gy gibi günlük dozlarla toplam 45-50 Gy dozu uygulanır. Çok uzun süre bu tedavi şekli kullanıldığından araştırmaların çoğu konvansiyonel RT'e aittir. Adenom boyutları %90 vakada küçülür. Gerek konvansiyonel tedavi ve gerekse SR'de yan etkileri benzerdir. En sık yan etki hipopitüitarizmdir. Sonraki 5 yılda en az 1 pitüiter hormonda eksiklik görülme oranı %50'dir(8). Bulantı, halsizlik, tat ve koku alma duğularının kaybı ve radyasyon yerlerinde saç azalmasıdır. İlk ikisi 1-2 ayda, öbürleri 5 yılda düzelir. Nörolojik komplikasyonlar çok nadir ama daha ciddidir. Optik nöropati görülebilir (9). Artmış serebrovasküler hastalık az miktarda raporlanmıştır.

-SR:

Artık sık uygulanan yöntemdir. Adenom optik yollara 3-5 mm den uzaksa ve boyutları 3 cm'den küçükse SR düşünülmelidir. Doz 18-20 Gy dir. %90 hastada adenom boyutu azalmış veya stabil bulunmuştur(7). LA kullanılan bir çalışmada nörolojik hasar gözlenmemiştir(10), ama 68 hastalı bir çalışmada, 2 hastada saptanmıştır(11). Proton beam tedavi ile 1 hastada temporal lob nekrozu, 3 hastada yeni vizüel yetersizlik saptanmıştır(12).

Lineer akseleratör, gama ışını veya proton beam kullanılan non-fonksiyone adenomları olan 1621 hastalı bir çalışmada optik nöropati %1, diğer kranial sinir nöropatileri %1.3 özellikle hipotalamus ve temporal lobda olmak üzere parankimal beyin hasarı %0.8 saptanmıştır(13). Gama ışını kullanılan non-fonksiyone adenomu olan 100 hastalı bir çalışmada 45 ay sonra nörolojik hasar saptanmamıştır(14).

Kırk aydan sonra yapılan çalışmalarda hastaların 1/3'ünde hormonal yetersizlik saptanmıştır(10). Serebrovasküler hastalıktan ölüm riski tartışılmaktadır. Çoğu non-fonksiyone hipofiz adenomu olan 342 pitüiter tümörlü cerrahi müdahale sonrası RT alan hastada serebrovasküler hastalıktan ölüme RT suçlanmamıştır. Bu çalışmaya serebrovasküler komplikasyonların fazla olduğu düşünülen akromegali ve Cushing Hastalığı vakaları dahil edilmemiştir(15). 334 hastanın katıldığı bir başka çalışmada RT sonrası serebrovasküler hastalıktan ölüm riski 4.11 kat artmış olarak saptanmıştır(16).

Fonksiyone Hipofiz Adenomlarında RT:

Non-fonksiyone hipofiz adenomlarında RT'nin amacı tümör büyümesinin engellenmesi iken fonksiyone hipofiz adenomlarında radyasyonun amacı hem tümör büyümesinin durdurulması, hem de biyokimyasal kontroldür, bu nedenle daha yüksek doz radyasyon dozu gerektirir.

Kortikotrof hipofiz adenomlarında RT:

Cushing hastalığına neden olan kortikotrof hipofiz adenomlarında radyasyon tedavisi, cerrahi başlangıç tedavi olmadığında veya başarısız olduğunda düşünülür. Ayrıca çocuklarda; transsfenoidal cerrahi kadar başarılı olarak kabul edildiğinden primer tedavi olarak tavsiye edilmektedir. Esas hedef adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve dolayısıyla kortizol sekresyonunu normal getirmektir.

RT etkili olana kadar ökortizolizmi sağlamak için, adrenal enzim inhibitörlerinin (mitotan, metirapon veya ke-tonazol gibi) verilmesi tavsiye edilmektedir.

Adenom optik yollara yakın değilse SR (20-25 Gy) ilk seçenektir, yakın ise Fraksiyone RT (Günlük 1.8-2 Gy gibi günlük dozlarla toplam 42-45 Gy) kullanılır.

SR ile %50 vakda kortizol sekresyonu normale gelir. Kortizol sekresyonunun normale gelmesi SR ile konvansiyonel tedaviye göre daha çabuktur (7.5-33 aya karşılık 18-42 ay). Gama Knife, LA veya proton beam ile sonuçlar aynıdır.

Makrokortikotrof hipofiz adenomlarında tüm RT modaliteleri ile büyüme %90-100 oranlarında durdurulmuştur. Ayrıca kür sağlanamayan hastalarda ve medial veya cerrahi adenalektomi seçeneklerinin kullanıldığı hastalarda RT ile Nelson sendromu insidensinin azaldığı raporlanmaktadır. Nelson Sendromu ile ilişkili kortikotrof hipofiz adenomları, radyasyona diğer kortikotrof adenomlardan daha az cevap vermektedirler.

RT'nin etkinliğine karar vermek için steroidogenez inhibitörleri 1-2 gün durdurulur ve 24 saatlik idrar kortizolü ölçülür.

-Konvansiyonel Tedavi:

Primer tedavide %80 çocukta (17) %15-53 adultlarda kür (18) bildirilmiştir. Ani ACTH ve kortizol azalmasına neden olan pitüiter cerrahi tersine RT'nin maksimal faydaları 9-12 ay önce görülmez, bu süre 18-24 aya kadar uzayabilir, ama çocuklar 3 ay gibi daha kısa sürede cevap verirler(17).

Sekonder tedavide 48-54 Gy gibi yüksek doz RT tedavisinin incelendiği 30 kişide remisyon oranı 6 ayda %20, 12 ayda %43 ve 60 ayda %83 olmak üzere belirlenmiştir. Hiçbir hastada rölaps görülmemiştir (19). 40 hastalık bir çalışmada 32 hastada 9 yıl içinde remisyon sağlanmıştır(20).

Gerek primer ve gerekse sekonder tedavilerinden yıllar

sonra GH veya TSH eksikliği %5'den az görülmüştür(18). 2-3 kez fraksiyone doz alan hastaların çoğunda uyarı testleri ile pitüiter yetmezlik saptanmıştır(21). Transsfenoidal cerrahinin yetersiz kaldığı hastalarda hipopitüitarizm daha sıktır. Bu hastaların %43-%57'sinde GH, %33'ünde 1 den fazla hormon eksikliği saptanmıştır(19). Cerrahi tedavi almış 6 çocuk ile yapılan bir çalışmada 5 çocukta, 2'si geçici olmak üzere GH yetmezliği saptanmıştır(22). Birkaç gün içinde 110 Gy alfa partikülü veya proton ışınımı verilen eksternal radyasyon tedavisi (23) veya 198Au veya 90Y interstisyel radyasyon (24) verilen hastalarda kür oranı daha yüksek bildirilmektedir. Ne yazık ki bu tedavilerde modalitelerinde hipopitüitarizm gibi yan etkiler daha yüksek görülmektedir.

-SR:

100 Gy(10.000rad) radyasyonun verildiği 60 Co Gama Knife veya LA sık kullanılan yöntemlerdir. Bir veya birkaç kez SR ile tedavi edilen 89 ACTH salgılayan adenomlu hastada yapılan bir çalışmada %83 oranla idrar kortizolü normalleşmiş ve nüks görülmemiştir(25). Başarısız cerrahi sonrası Gama Knife tedavisi ile 90 hastanın %54'ünde kür saptanmış, %20'sinde 5 yılda rekürrens gözlenmiştir(26).

Bir veya birkaç kez SR ile tedavi edilen 89 ACTH salgılayan adenomlu hastada yapılan bir çalışmada ölüm, görme sorunları gözlenmemiştir. Bazıları 10 yıldan sonra olmak üzere hastaların 2/3'ünde endokrin yetersizlik saptanmıştır(23). Başarısız cerrahi sonrası Gama Knife tedavisi ile 90 hastanın %22'sinde hormonal yetersizlik, %5'inde görme defekti veya 3,4, 6. sinir defisitleri görülmüş olup bunların 2'sinin daha önce konvansiyonel tedavi, 4'ünün Gama Knife aldıkları anlaşılmıştır(24). STR ile yan etki görülecekse median 5 yılda, en erken 2 yılda görüldüğü belirtilmektedir(27).

Somatotrof Hipofiz Adenomlarında RT:

Akromegaliye neden olan kortikotrof hipofiz adenomlarında radyasyon tedavisi, cerrahi veya farmakolojik tedavi GH sekresyonunu (GH ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) veya nadiren adenoma büyümesini kontrol etmekte başarısız olduğunda düşünülür. SR (20-25 Gy) veya Fraksiyone RT (45-54 Gy) kullanılır. Her iki tedavi ile etkinlik eşit bulunmuştur.

-Konvansiyonel RT:

Serum GH ve IGF-1 konsantrasyonları senede %20 düştüğünden, çok yüksek düzeye sahip hastalarda 5-10 ng/mL'e 5-10 yıl veya daha fazla sürede varılır(28). 20 yılda 5ng/mL altında GH seviyesine %90'a yakın hastada, 2.5 ng/mL altına % 10-77 oranında ulaşılır(28). Bununla birlikte hedef olan 1ng/mL'den az GH konsantrasyonlarına 10 yılda %17 oranında inildiği bildirilmektedir(29). IGF-1 konsantrasyonlarının normalizasyonu 10 yılda %55- 70 olarak belirtilmektedir(30). 884 akromagelili hastanın RT sonrası GH düzeyi 2.5 ng/mL altına %22 oranda 2 yılda erişmiştir. 10 yılda bu oran %60, 20 yılda %77'dir. %63 hasta ise 10 yılda normal IGF-1 düzeyine sahip olmuşlardır(28).

10 yılda hastaların önemli bir kısmında bir veya daha çok pitüiter hormon eksikliği gelişir, o tarihten sonra insidans artar(28,31). En sık gonadotropin sonra ACTH sonra TSH eksikliği görülür. Bir çalışmada 10 yılda gelişen hormon eksiklikleri Gonatropin %18, ACTH %15 ve TSH %27 olarak bildirilirken (28), başka bir çalışmada 10 yılda Gonatropin eksikliği %80, ACTH eksikliği %82 ve TSH eksikliği %78 olarak raporlanmıştır (31). Son çalışmadaki yüksek oranlar hastaların, GH seviyeleri daha yüksek olan daha ciddi hastalar (ortalama 36 ng/mL) olmalarına bağlı olabilir Ayrıca son çalışmada ortalama radyasyon dozu da yüksektir (52 Gy). Kranial sinir palsileri, görme defektleri ve hafıza defisitleri nadirdir(31), genellikle doz yüksek kullanıldığında görülmektedir.

Sekonder intrakranial tümörler 10 yılda %1.7 oranında bildirilmiştir. Normal insanlarla kıyaslandığında, hipofize yönelik RT alanlarda risk oranı %16 kat olarak verilmektedir. Astrositoma, glioblastoma, meningioma, sarkomadan (32) ve artmış overall mortaliteden bahsetmektedirler(33).

-SR:

En çok çalışma Gama Knife (3) ile olmasına rağmen LA(34), Cyber Knife(35) ve proton tedavisi(36) ile etkinlikte eşit bulunmuştur. Tüm formlarda GH ve IGF-1'da azalma 5-10 yılda %50-60, 15 yılda %65-87 olmak üzere nispeten geçtir(3,34). GH konsantrasyonları daha düşük olan hastalar tedaviye daha hassastırlar(28). Tümörün lokal kontrol oranı %90-100'dür(34). Gama radyasyon alan akromegalik hastaların katıldığı çalışmalarda bazal GH <2.5 ng/mL, glukoz sonrası <1.0 ng/mL ve normal yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş IGF-1 baz alındığında 53-120 ay sonra kür oranları 5-10 yılda %46-60'dır(37). Tek doz protonla tedavi edilen 22 persistan akromegalik hastanın katıldığı çalışmada %59 hasta ortalama 42 ay sonra normal IGF-1 düzeylerine erişmişlerdir(38). Fraksiyone ve tek doz tedavi ile kür oranları adenomun boyutu azaldığında ve GH ile IGF-1 düzeyleri düşük olduğunda artmaktadır. Gama veya proton radyasyonu ile hipopitüitarizm oranları %40 civarındadır(37,38).

Laktotrof Hipofiz Adenomlarında RT:

RT'nin hedefi dopamin agonisti veya cerrahinin başarılı olamadığı vakalarda tümör boyutlarını küçültmektir. Mikroadenomlar makroadenomlardan tedaviye daha iyi cevap verirler, remisyon oranları sırasıyla %70 ve %30 olarak bildirilmektedir(39). Konvansiyonel RT ile SR etkinlikleri ve yan etkileri benzerdir. Fraksiyone ve tek doz tedavi eşit şekilde etkindir, büyümenin kontrolü %89-100 olarak bildirilmiştir(7,34). RT'nin hiperprolaktinemi üzerine etkisi değişkendir. Cevap için uzun yıllar geçmesinin gerekmesine ve çoğu hastada ek olarak dopamin agonistlerinin de kullanılmasına rağmen %50 hastada prolaktin (PRL) seviyesi normale gelmiştir(3,7).

Cerrahi tedavi sonrası 13'ü stereotactic radyocerrahi, 5'i fraksiyone stereotaktik radyoterapi ve 5'i konvansiyonel tedavi alan prolaktinomalı hastanın 2-6 yıl

izlendiği çalışmada sadece 1 hastada tümör boyutlarında artma, 2 hastada azalma görülmüş, diğerlerinde değişiklik gözlenmemiş. PRL seviyelerinde azalma görülmekle birlikte hiçbir hastada 20 µg/L altına inilmemiş, stereotactic radyocerrahi alan 13 hastanın 7'sinde PRL<500 µg/L saptanmış, diğer hastalarda bu sınıra erişilememiştir(40).

Yan etkiler olarak bulantı, halsizlik, tat ve koku duyu- larında azalma, radyasyon giriş yerlerinde saç azalması(41,42)görülmür. Optik sinir hasarı belirlenmiştir(41). 10 yıl içinde hipofizer hormon eksikliği oranı %50'dir(43).

RT sonrası yan etkileri genel olarak şöyle sıralanabilir.

1)Hipopitüitarizm en sık durumdur. Fraksiyone radyasyon ile ACTH, TSH ve gonadotropinlerde yetersizlik 5 yılda %20, 10 yılda %30 oranında görülmüştür(7,28). Gama Knife ile tedavi edilen iki çalışmada radyasyondan 2-4 yıl sonra sırasıyla %21 ve %24 oranlarda bir veya daha çok pitüiter hormonda yetmezlik saptanmıştır(3,4). 10-15 yılda bu oranlar %80'e çıkmaktadır(20). Yüzde 16'sı Korfomal RT, %83'ü SR alan 92 hastada ortalama 152.3 ayda %68 hipopitüitarizm, %5.4 görme defisitleri gözlenmiştir. Beyin nekrozu veya maligniteye rastlanmadığı belirtilmektedir(44).

2)Optik yolların hasarlanması, fraksiyone radyasyon ile 10 yılda %0.8-1.3, 20 yılda %1.5 olarak raporlanmıştır(7,16). -Tek doz RT ile hasarlanma doz 8-10 Gy altında tutulduğunda minimaldir, 12 Gy ile %1'e çıkmaktadır(45).

3)Kranial sinir hasarlanması çok nadirdir(11,13,46). Tek veya fraksiyone doz SR alınan bir çalışmada 1 hastada okulomotor sinir paralize (%1.3), 2 hastada (%2.7) görme bozukluğuna rastlanmıştır(47).

4)Sekonder tümörler 2 büyük çalışmada 20 yılda %1.9 olarak belirtilmektedir, fakat bu çalışmalarda hastalar günümüzdeki tekniklere oranla yüksek volümde doku radyasyona maruz bırakılmıştır(7,16,32).

5)Serebrovasküler olaylar olarak inme riskinde artıştan bahsedilmektedir. Öncesine ait kardiyovasküler veya periferik arter hastalığının göz önünde bulundurulması gerekliliği üzerinde durulmaktadır(48). Konvansiyonel tedavi alan 60 pitüiter hastanın %6.6'sında serebrovasküler olay, % 1,6'sında demans gözlenmiştir(49).

6)Santral sinir sisteminde radyasyon nekrozu nadirdir. 46 pitüiter tümörü olan hastanın katıldığı bu çalışmada 3 Cushing sendromu, 1 non-fonksiyone adenomu olan hastada radyasyon nekrozu saptanmıştır. Hastalara konvansiyonel RT verilmiş olup doz 50 Gy üstündedir. Ayrıca bu çalışmada 7 ölüm vakasının bildirilmiş olması yöntemin agresif bir tedavi olarak belirlenebileceğini düşündürmektedir(50).

7) Bulantı halsizlik, tat ve koku alma duyu- larının kaybı ve radyasyon yerlerinde saç azalması görülebilir.

KAYNAKLAR

- 1.)Deyneli O, Yazıcı D. Radiotherapy for pituitary adenomas. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci.* 2006; 2:71-6.
- 2.)Landolt AM, Haller D, Domax N et al, Stereotactic radiosurgery for recurrent surgically treated acromegaly: comparison with fractionated radiotherapy. *J Neurosurg.* 1998; 88:1002-8.
- 3.)Sheehan JP, Pouratian N, Steiner L, Laws ER, Vance MI, Gama Knife surgery for pituitary adenomas: factors related to radiological and endocrine outcomes. *J Neurosurg.* 2011;114: 303-9.
- 4.)Castinetti F, Nagai M, Dufour H, Kuhn JM, Morangel I, Jaquet P et al, Gama Knife surgery is a successful adjunctive treatment in Cushing's disease. *Eur J Endocrinol.* 2007; 156: 91-8.
- 5.)Brochier S, Galland F, Kujas M, Parker F, Gaillard S, Raftopoulos C et al, Factors predicting relapse of nonfunctioning pituitary macroadenomas after neurosurgery. A study of 142 patients. *Eur J Endocrinol.* 2010; 163: 193-200.
- 6.)Chang EF, Zada G, Kim S, Lamborn KR, Quinones-Hinojosa A, Tyrrell JB et al, Long term recurrence and mortality after surgery and adjuvant radiotherapy for nonfunctional pituitary adenomas. *J Neurosurg.* 2008,108:736-45.
- 7.)Erridge SC, Conkey DS, Stockton D, Strachan MW, Statham PF, Whittle IR et al, Radiotherapy for pituitary adenomas: long-term efficacy and toxicity. *Radiother Oncol.* 2009; 93:597-601.
- 8.)Loeffler JS, Shih HA, Radiation therapy in the management of pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1992-2003.
- 9.)Zierhut D, Flentje M, Adolph J, Erdmann J, Raue F, Wannenmacher M, External radiotherapy of pituitary adenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995,33: 307-14.
- 10.)Colin P, Jovenin N, Delemer B, Caron J, Grule H, Hecart AC et al, Treatment of pituitary adenomas by fractionated stereotactic radiotherapy: a prospective study of 110 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62: 333-41.
- 11.)Paek SH, Downes MB, Bednarz G, Keane WM, Werner-Wasik M, Curran WJ Jr et al, Integration of surgery with fractionated stereotactic radiotherapy of nonfunctional pituitary adenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61: 795-808.
- 12.)Ronson BB, Schulte RW, Han KP, Loreda LN, Slater JM, Slater JD, Fractionated proton beam irradiation of pituitary adenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64: 425-34.
- 13.)Sheehan JP, Nirajan A, Sheehan JM, Jane JA Jr, Laws ER, Kondziolka D et al, Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas. An intermediate review of its safety, efficacy and role in the neurosurgical treatment armamentarium. *J Neurosurg.* 2005; 102:678-91.
- 14.)Mingione V, Yen CP, Vance ML, Steiner M, Sheehan J, Laws ER et al, Gama surgery in the treatment of nonsecretory pituitary macroadenoma. *J Neurosurg.* 2006; 104:876-83.
- 15.)Erfurth SM, Bulow B, Svahn-Japper G, Norrving B, Odh K, Mikoczy Z et al, Risk factors of cerebrovascular deaths in patients irradiated for pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 37:1002-9.
- 16.)Brada M, Ashley S, Ford D, Traish D, Buurchell L, Rajan B, Cerebrovascular mortality in patients with pituitary adenoma. *J Clin Endocrinol(Oxford).* 2002;57: 713-7.
- 17.)Jennings AS, Liddle GW, Orth DN, Results of treating childhood Cushing's disease with pituitary irradiation. *N Engl J Med.* 1977; 297:957-62.
- 18.)Orth DN, Liddle GW, Results of treatment in 108 patients with Cushing's syndrome. *N Engl J Med.* 1971; 285:242-7.
- 19.)Estrada J, Boronat M, Mielgo M, Magallon R, Millan I, Diez S et al, The long-term outcome of pituitary irradiation after unsuccessful transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *N Engl J Med.* 1977; 336:172-7.
- 20.)Minniti G, Osti M, Jaffrain-Rea ML, Esposito V, Cantore G, Maurizi Enrici R, Long-term follow-up results of postoperative radiation therapy for Cushing's disease. *J Neurooncol.* 2007;84:79-84.
- 21.)Sharpe GF, Kendall-Taylor P, Prescott RW, Ross WM, Davison C, Watson MJ et al, Pituitary function following megavoltage therapy for Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1985; 22:169-77.
- 22.)Dias RP, Kumaran A, Chan LF, Martin L, Afshar F, Matson M et al, Diagnosis, management and therapeutic outcome in prepubertal Cushing's disease. *Eur J Endocrinol.* 2010; 162:603-9.
- 23.)Kjelberg RN, Kliman B, Swisher B, Proton beam therapy of Cushing's disease and Nelson's syndrome. In: Black PML; ed. *Secretory tumors of pituitary gland.* 2nd edition. New York: Raven Pr; 1984. p 295-8.
- 24.)Cassar J, Doyke FH, Mashiter K, Joplin GF, Treatment of Cushing's disease in juveniles with interstitial pituitary irradiation. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1979; 11:313-21.
- 25.)Höybye C, Grenback E, Rahn T, Degerblad M, Thoren M, Hulting AL, Adreno-corticotropic hormone producing pituitary tumors: 12 to 22 year follow up after treatment with stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery.* 2001; 49: 284-91.
- 26.)Jagannathan J, Sheehan JP, Pouratian N, Laws ER, Steiner L, Vance ML, Gama Knife surgery for Cushing's disease. *J Neurosurg.* 2007;106: 980-7.
- 27.)Constine LS, Woolf PD, Cann D, Mick G, McCormick K, Raubertas RF et al, Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Eng J Med.* 1993;328:87-94.
- 28.)Jenkins PJ, Bates P, Carson MN, Stewart PM, Wass JA, Conventional pituitary irradiation is effective in lowering serum growth hormone and insulin-like growth factor-1 in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:1239-45.
- 29.)Thalassinis NC, Tsagarakis S, Ionnides G, Tzavara I, Papavasiliou C, Megavoltage pituitary irradiation lowers but seldom leads to safe GH levels in acromegaly: long-term follow-up study. *Eur J Endocrinol.* 1998; 138:160-3.
- 30.)Cozzi R, Barausse M, Asnagli D, Dallabonzana D, Lodrini S, Attanasio R, Failure of radiotherapy in acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2001;145: 717-26.
- 31.)Barrande G, Pittino-Lungo M, Coste J, Ponvent D, Bertagna X, Luton JP et al, Hormonal and metabolic effects of radiotherapy in acromegaly: long-term results in 128 patients followed in a single center. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85: 3779-83.
- 32.)Brada M, Ford D, Ashley S, Bliss JM, Crowley S, Mason M et al, Risk of second brain tumor after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma. *BMJ.* 1992; 304: 1343-6.
- 33.)Sherlock M, Reulen RC, Alonso AA, Ayuk J, Clayton RN, Sheppard MC et al, ACTH deficiency, higher doses of hydrocortisone replacement and radiotherapy are independent predictors of mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94: 4216-23.
- 34.)Voges J, Kocher M, Runge M, Poggenborg J, Lehrke R, Lenartz D et al, Linear accelerator radiosurgery for pituitary macroadenomas. *Cancer.* 2006; 187:1355-64.
- 35.)Roberts BK, Ouyang DL, Lad SP, Chang SD, Harsh GR 4th, Adler JR Jr et al, Efficacy and safety of CyberKnife radiosurgery for acromegaly. *Pituitary.* 2007;10: 19-25.
- 36.)Wattson DA, Tanguturi SK, Spiegel DY, Neimierko A, Biller BM, Nachtigall LB et al, Outcomes of proton therapy for patients with functional pituitary adenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014; 90: 532-9.
- 37.)Ronchi CL, Attanasio R, Verrua E, Cozzi R, Ferrante E, Loli P et al, Efficacy and tolerability of gama knife radiosurgery in acromegaly: a 10 year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009; 71:846-52.
- 38.)Petit JH, Biller BM, Coen JJ, Swearingen B, Ancukiewicz M, Bussiere M et al, Proton stereotactic radiosurgery in management of persistent acromegaly. *Endocr Pract.* 2007;13:726-34.
- 39.)Jezkova J, Marek J, Hana V, Krsek M, Weiss V, Vladyka V, Use of the Leksell gama knife in the treatment of prolactinoma patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009; 70:732-41.

- 40.)Wilson PJ, Williams JR, Smee RI, Single-centre experience of stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy for prolactinomas with the linear accelerator. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2015;59:371-8.
- 41.)Casaneuva FF, Molitch ME, Schlente JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD et al, Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006; 65:265-73.
- 42.) Mayadagli A, Dalkılıç Çalış M, İncekara O. Hipofiz Tümörlerinde External Radyoterapi Sonuçlarımız. *SETB 2000*; 34:46-8.
- 43.)Synder J, Fowble BF, Schatz NJ, Savino PJ, Gennarelli TA, Hypopituitarism following radiation therapy of pituitary adenomas. *Am J Med.* 1986; 81: 457-62.
- 44.)Reiken S, Habermehl D, Welzel T, Mohr A, Lindel K, Debus J et al, Long term toxicity and prognostic factors of radiation therapy for secreting and non-secreting pituitary adenomas. *Radiat Oncol.* 2013; 8: 18-20.
- 45.)Mayo C, Martel MK, Marks LB, Flicker J, Nam J, Kirkpatrick J, Radiation dose- volume effects of optic nerves and chiasm. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76: S28-35.
- 46.)Cifarelli CP, Schlesinger PC, Sheehan JP, Cranial nerve dysfunction following Gama Knife surgery for pituitary adenomas: long term incidence and risk factors. *J Neurosurg.* 2012;116:1304-10.
- 47.)Boström JP, Meyer A, Pintea B, Gerlach R, Surber G, Lammering G et al, Risk-adapted single or fractionated stereotactic high-precision radiotherapy in a pooled series of nonfunctioning pituitary adenomas: high local control and low toxicity. *Strahlenther Oncol.* 2014;190:1095-103.
- 48.)Sattler Mg, Vroomen PC, Sluiter WJ, Schers HJ, van den Berg G, Langendijk JA et al, Incidence, causative mechanisms, and anatomic localization of stroke in pituitary adenoma patients treated with postoperative radiation therapy versus surgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013; 87:53-9.
- 49.)Rim CH, Yang DS, Park JJ, Yoon WS, Lee JA, Kim CY, Radiotherapy for pituitary adenomas: long term outcome and complications. *Radiation Oncol.* 2011; 29:156-63.
- 50.)Grattan-Smith PJ, Morris JG, Langlands AO, Delayed radiation necrosis of the central nervous system in patients with pituitary tumors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992; 55:949-55.