

Akromegali Hastalarında Endoskopik Endonazal Transsfenoidal Cerrahi Sonuçlarımız; 20 Hastalık Deneyim

Surgical Outcomes Of The Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Surgery For Acromegaly; Experiences Of 20 Patients

*Op. Dr. Osman TANRIVERDİ¹,
Op. Dr. Abuzer GÜNGÖR¹,
Op. Dr. Ali Kemal GÜLER¹,
Op. Dr. İlhan YILMAZ²,
Doç. Dr. Ömür GÜNALDI¹*
*¹ Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman
Uzman Ruh Sağlığı ve Sinir
Hastalıkları Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Nöroşirürji Kliniği, İstan-
bul/Türkiye
² Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Nöroşirürji
Kliniği, İstanbul/ Türkiye*

*Yazışma Adresleri /Address for
Correspondence:*

*Doç. Dr. Ömür GÜNALDI
Adres : Bakırköy Prof. Dr. Mazhar
Osman Uzman Ruh Sağlığı ve Sinir
Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Has-
tanesi Nöroşirürji Kliniği, İstanbul*

*Tel/phone: +90 5052342666
E-mail: omurgunaldi@gmail.com*

Anahtar Kelimeler:

Akromegali, Endoskopi,
EETC

Keywords:

Acromegaly, Endoscopy,
EETS

Öz

Amaç: Çalışmadaki amacımız kliniğimizde endoskopik endonazal transsfenoidal cerrahi (EETC) yöntemle opere edilen akromegali hastalarının cerrahi sonuçları, remisyon ve nüks oranlarını değerlendirmektir. .

Gereç ve Yöntemler: Kliniğimizde 2014-2016 yılları arasında, EETC yöntemle opere edilen 80 hipofiz adenomu olgusu retrospektif olarak incelenmiş, histopatolojik olarak büyüme hormonu (GH) salgılayan, yüksek insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) seviyesi olan ve akromegali tanısı almış 20 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Cerrahi sonrası ilk 24 saat içinde, 3.ay, 6.ay ve 1.yıl kontrollerinde kontrastlı Manyetik Rezonans, postoperatif 1. gün, 3.ay, 6.ay ve 1.yılda GH ve IGF-1 ölçümleri değerlendirildi. Hastaların tamamına postoperatif 3. ayda oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılarak sonuçlar incelendi. Cerrahi kür kriteri olarak rastgele bakılan GH düzeyi <2,5ng/mL, OGTT sonrası GH düzeyi <1ng/mL ve cerrahi sonrası ilk 3/6 ay arasında bakılan IGF-1 düzeyinin yaşa ve cinsiyete göre normal sınırlarda olması kabul edildi

Bulgular: Cerrahi sonuçlar incelendiğinde hastaların tamamında postoperatif ilk üç aylık dönemde kür sağlandığı gözlemlendi. 6. ay takiplerinde ise 20 hastanın 4'ünde (%20) akromegalinin nüks ettiği ve remisyonundan çıktığı tespit edildi. Hormonal kontrol sağlanamayan 4(%20) olgudan 3(%15)'üne medikal tedavi başlandı. 1 tanesine reoperasyon, 1'ine medikal tedavi, diğerine ise radyoterapi uygulandı.

Sonuç: Akromegali, hipofiz adenomuna bağlı yüksek seyreden GH ve IGF-1 düzeyleri ile karakterize, kronik seyir gösteren bir hastalıktır. Tedavi edilmediği takdirde sistemik etkilenmeye bağlı olarak ciddi morbidite ve mortalite sebebidir. Tedavi edilmiş olgularda hormonal kontrolün sağlanması morbidite ve mortalite riskini belirgin azaltmaktadır. İlk tedavi seçeneği cerrahidir, daha iyi bir görüş açısı, parasellar bölgelere ulaşılabilme gibi nedenlerden dolayı EETC akromegali tedavisinde etkin bir yöntemdir.

Abstract

Objective: In this study, we investigate our institutional experience of patients who underwent endoscopic endonasal transsphenoidal surgery (EETS) for treatment of pi-

tuitary adenomas causing Acromegaly emphasizing the surgical results of the evaluation of the efficacy of this procedure.

Material and Methods: The data of 80 patients that underwent endoscopic endonasal transsphenoidal pituitary adenoma removal between 2014 and 2016 were retrospectively reviewed. Twenty patients, who were diagnosed acromegaly with growth hormone (GH) secreting adenoma and high level of insulin like growth factor-1 (IGF-1), were included in this study. Postoperative imaging was performed on the first postoperative day and 3, 6 and 12 months follow up. On the first postoperative day and 1, 3, 6, 12-month follow up fasting plasma GH levels were measured. All patients underwent oral glukose tolerance test and results were evaluated. Remission criteria was nadir GH level <1 g/dl after OGTT and normal age related IGF-1 levels.

Results: The remission rate at 3 months was 100 % and recurrens rate at 6 months was 20% (4 of 20). A second surgery (1 patient), radiotherapy (1 patient), or somatostatin analogue (1 patient), were used in a subset of patients with persistent disease.

Conclusion: Acromegaly is a chronic disorder characterized by elevated IGF-I levels and enhanced GH secretion and without an appropriate therapy it has serious morbidity and mortality because of systemic effects. Hormonal control with an optimal treatment can reduce this risks. The first treatment option is still surgery for acromegaly and EETS is an effective and safe option for the treatment of patients with acromegaly with offering the benefit of better illumination and visualization of tumor especially for parasellar region.

Giriş

Akromegali, hipofiz adenomuna bağlı yüksek seyreden GH ve IGF-1 düzeyleri ile karakterize, kronik seyir gösteren bir hastalıktır (1). İnsidansı milyonda 3-4/yıl, prevalansı ise 40-70/milyon arasında seyrederek. Ortalama tanı yaşı 40-45'dir. Hastalığın başlaması ile tanı arasında geçen süresi ortalama 8,7 (6-10) yıl olarak bildirilmektedir (3). Akromegali, tedavi edilmediği takdirde sistemik etkilenmeye bağlı olarak ciddi morbidite ve mortaliteye sebep olabilmektedir. Tedavi edilmiş hastalarda hormonal kontrolün sağlanması morbidite ve mortalite riskini belirgin azaltmaktadır (4). Akromegalide ilk tedavi seçeneği cerrahidir. Hipofiz cerrahisinde her ne kadar farklı teknikler kullanılıyor olsa da günümüzde endoskopik EETC daha sık kullanılan yöntem haline gelmektedir (5). Cerrahi tedavi ile kür elde

edilemeyen olgularda radyoterapi ve/veya uzun etkili somatostatin analogları ile medikal tedavi gerekmektedir. Bu çalışmada kliniğimizde EETC yöntemle opere edilen akromegali hastalarının cerrahi sonuçları, remisyon ve nüks oranları sunulmuştur.

Hastalar Ve Yöntem

Kliniğimizde 2014-2016 yılları arasında, EETC yöntemle opere edilen 80 hipofiz adenomu olgusu retrospektif olarak incelenmiş, histopatolojik olarak GH salgılayan ve yüksek IGF-1 değerine sahip, akromegali tanısı almış 20 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Dahil etme kriteri olarak, histopatolojik olarak GH salgılayan tüm hipofiz adenomları çalışmaya alındı. Akromegali ön tanısı ile opere edilen ancak biyopsi materyali yetersizliği nedeniyle histopatolojik tanısı kesinleştirilemeyen bir GH adenomu olgusu ile patolojik tanısı akromegali dışında kalan hipofiz adenomları çalışma dışında bırakıldı.

Akromegali tanısı alan 20 hastanın tamamı tek hekim tarafından, EETC yöntemle opere edildi. Hastaların 16'sı (%80) kadın, 4'ü (%20) erkekti. Yaş ortalaması 46,6 (aralık 17-75) idi. Hastaların 17'si (%85) mikroadenom, 3'ü (%15) makroadenom olup tamamı endokrinoloji kliniklerince ön incelemeleri yapıp, endokrinolojik testleri hipofizden GH ve IGF-1 hipersekresyonunu doğrulayan olgulardı. Endokrinolojik tanısı akromegali olan bu hastaların tamamında radyolojik olarak dinamik hipofiz MR'larında adenom tanısı doğrulandı.

Olguların 2'si daha önceden akromegali tanısı almış ve mikrocerrahi yöntemle opere edilmiş, remisyonla girmemeleri üzerine kliniğimizde EETC yöntemle reoperasyon uygulanmış, kalan 18 hastaya ise ilk kez tanı konulmuş ve kliniğimizde opere edilmiş olan olgulardı.

Hastaların cerrahi sonrası takibinde, tamamına ilk 24 saat içinde, 3. ay, 6. ay ve 1. yıl kontrollerinde kontrastlı Manyetik Rezonans incelemesi (MRI), postoperatif 1. gün, 3. ay, 6. ay ve 1. yılda GH ölçümleri değerlendirildi. Hastaların tamamına postoperatif 3. ayda oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılarak sonuçlar incelendi. Cerrahi kür kriteri olarak rastgele bakılan GH düzeyi <2,5ng/mL, OGTT sonrası GH düzeyi <1ng/mL ve cerrahi sonrası ilk 3/6 ay arasında bakılan IGF-1 düzeyinin yaşa ve cinsiyete göre normal sınırlarda olması kabul edildi. Hastaların takip süresi 6-24 ay (ortalama: 12 ay) idi.

Cerrahi sonrası hastalara ilk 1 ay serum fizyolojik ile burun lavajı ve nazal steroid kullanması önerildi. Cerrahi girişime bağlı olarak 12 hastada herhangi bir komplikasyon görülmez iken, 2(%10) hastada diabetes insipidus, 4(%20)'ünde geçici hipofizer yetmezlik, 1(%5)'inde rinore, 1(%5)'inde ise hiponatremi gelişti. Hiçbir hastada kalıcı problem oluş-

madı. Minör komplikasyon olarak epistaksis, geçici koku alma bozuklukları, geçici burun tıkanıklığı, sinüzit, burun içi yapışıklıklar gözlemlendi.

Bulgular

Cerrahi sonuçlar incelendiğinde hastaların tamamında postoperatif ilk üç aylık dönemde kür sağlandığı gözlemlendi. 6. ay takiplerinde ise 20 hastanın 4'ünde (%20) akromegalinin nüks ettiği ve remisyondan çıktığı tespit edildi. Hormonal kontrol sağlanamayan 4(%20) olgudan 3(%15)'üne medikal tedavi başlandı. Hastalardan 1(%5)'ine dış merkezde reoperasyon uygulandığı öğrenildi ve takipleri yapılamadı. Medikal tedaviye alınan 3(%15) hastanın 1(%5)'inde hormonal kontrol sağlandı. Medikal tedaviye rağmen hormonal kontrol sağlanamayan ve dinamik MR'da nüks adenom saptanan 2(%10) olgunun 1 tanesi reoperasyonu kabul etmediği için Gama Knife Radyocerrahiye (SRC) verildi, diğerine ise kliniğimizde reoperasyon uygulandı. Takip süresi 1 yılı geçen 12 olguda geç dönem remisyonun devam ettiği, tümör nüksünün olmadığı izlendi.

Tartışma

Akromegali, hipofiz adenomuna bağlı GH ve IGF-1'in aşırı salgılanması sonucu oluşan nadir görülen ve kronik seyir gösteren bir hastalıktır (1). Hipofiz glandın da oluşan ve otonom çalışan bir somatotrop adenoma bağlıdır ve %95 oranında ön hipofizden aşırı GH salınımı sonucu gelişir (6). Akromegali tanısı tam bir klinik değerlendirme ile birlikte hastalık aktivitesini değerlendirmek için genel ve spesifik hormonal değerlendirmeyi de içeren biyokimyasal doğrulama, görsel kampimetri ve sellanın MR ve/veya Bilgisayarlı beyin tomografi (BBT) ile değerlendirilmesini içerir (7). Akromegalinin klinik özellikleri, GH ve IGF-1'in hormonal etkisi ve tümörün lokal kitle etkisi ile ilişkilidir (8).

Akromegali genellikle, progresif kemik ve kıkırdak büyümesi, kraniofasial ve ekstremite değişiklikleri, kardiyovasküler, metabolik ve solunumsal şikayetlere neden olabilmektedir (5). Yüksek GH ve IGF-1 düzeyleri hipertansiyon, kardiyomyopati, diyabet, uyku apne sendromu ve artrit gibi çeşitli sistemik komplikasyonlara neden olabilir (9).

Akromegaliye diyabetes mellitus, bozulmuş glukoz toleransı ve hiperinsülinemi/ insülin rezistansı gibi metabolik bozukluklar sıkça eşlik eder. Akromegalide insülin rezistansı, hastaların %60'ında bozulmuş glukoz toleransı ve %25'inde tip 2 diyabet oluşmasına yol açar. Akromegalinin kardiyovasküler komplikasyonları; hipertansiyon, kardiyak aritmi, koroner arter hastalığı, erken ve ileri evrelerde egzersizle azalmış diyastolik fonksiyon ve kardiyak outputla karakterize kardiyomyopatiyi ve daha ileri evrelerde dilate kardiyomyopatiyle birlikte ileri konjestif kalp yetmez-

liğini içerir (10,11). Akromegali, artmış prematür mortalite riskiyle ilişkilidir. Kardiyovasküler nedenli ölüm, akromegali de mortaliteyi artıran en önemli nedendir. Akromegali de hipertansiyon, glukoz intoleransı ve dislipidemi nedeniyle bu hastalarda kardiyovasküler hastalığın yüksek olması beklenen bir durumdur (12).

GH adenomu ekstremitelerde büyüme ve yumuşak doku şişliği, eklem kartilajında kalınlaşma, periartiküler komplikasyonlar ve osteofit oluşumu hastaların %70'inde görülen eklem ağrıları ve artropatiye neden olur. Skolyoz ve kifoz gelişebilir. Dilde büyüme ve yumuşak doku şişliği solunum fonksiyonlarını etkileyerek %60 hastada obstruktif uyku apnesine neden olur (13) Akromegalili hastalarda kanser riskinin araştırıldığı bir çalışmada beyin, tiroid, gastrointestinal ve kemik kanseri insidansının arttığı gösterilmiştir (14).

Akromegali, tedavi edilmediği takdirde sistemik etkilenmeye bağlı olarak ciddi morbidite ve mortalite sebebidir. Tedavi edilmiş hastalarda hormonal kontrolün sağlanması morbidite ve mortalite riskini belirgin azaltmaktadır (4). GH adenomunda ilk tedavi seçeneği cerrahidir. Cerrahideki amaç eğer mümkünse tümörün total olarak çıkartılması, rekürrens ve kontrolsüz GH/IGF-1 salınımı ile gelişebilecek mortalite ve morbiditenin engellenmesidir (15,16). Hipofiz cerrahisinde her ne kadar farklı teknikler kullanılıyor olsada günümüzde EETC sık kullanılan yöntem haline gelmektedir.5 Mikrocerrahi yöntemine göre daha iyi bir görüş açısı, hasta konforunda artış, açılı endoskop ile parasellar bölgelere ulaşılabilme ve tümör rezeksiyonunda iyi sonuçların alınması gibi nedenlerden dolayı EETC daha sık tercih edilir hale gelmektedir (17,18). Akromegalinin tedavisinde EETC'nin başarısı birçok yazar tarafından da farklı makalelerde vurgulanmıştır (19,20).

Akromegalinin cerrahi tedavisinden sonra oluşan biyokimyasal remisyon oranlarının %34 ile %83 arasında değiştiği farklı literatürlerde belirtilmiştir (21,22). Çalışmalar göstermiştir ki, tümör boyutu biyokimyasal remisyon için kesin bir faktör olmamasına rağmen, mikroadenomlar cerrahi tedaviye makroadenomlardan daha iyi yanıt vermektedir.5 Bir başka çalışmada yaş, cinsiyet ve operasyon öncesi hormon değerlerinin remisyon oranlarına katkısı bulunmadığı; sadece suprasellar uzanımının değil, aynı zamanda kavernöz sinüs ve sfenoid sinüs invazyonlarında remisyon oranını negatif yönde etkilediği gösterilmiştir (23).

Bizim klinik sonuçlarımızda ortalama 12 aylık takip süresini dolduran hastaların %80'inde hormonal remisyon sağlandığı gözlemlenmiştir.

Cerrahi sonrasında biyokimyasal remisyonla girmeyen hastaların tedavisinde az sayıda seçenek bulunmaktadır. Bu seçenekler; reoperasyon, medikal tedavi ve SRC'dir (24,25). Medikal tedavi ve SRC pahalı yöntemler olmakla birlikte,

akromegaliye bağı nüksü'ün tedavisinde etkin rol oynayabilmektedirler.

Sonuç

Sonuç olarak, günümüzde EETS, yüksek remisyon oranları ile birlikte GH salgılayan hipofiz adenomlarının tedavisinde giderek yaygınlaşan oranda kullanılmaktadır. Cerrahinin başarısında kavernoöz sinüse ve sfenoid sinüse invazyonun ileri derece olması, ilk cerrahinin başarısızlığı ve cerrahin tecrübesi en önemli faktörlerdir.

Kaynaklar

1. Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med* 2006;355:2558-65.
2. Thorner MO, Lee Vance M, Laws ER Jr. The anterior pituitary. *W Text book of Endocrinol* 1998;128:249-340.
3. Pamir N. Hipofiz Adenomları. Aksoy K. Editör. *Temel Nöroşirurji*. 1. Baskı. Ankara: Türk Nöroşirurji Derneği Yayınları; 2005. P.749-758
4. Sheppard MC. GH and mortality in acromegaly. *J Endocrinol Invest*. 2005;28:75-7
5. Yıldırım AE, Şahinoğlu M, Belen AD. Akromegalinin Endoskopik Endonazal Transsfenoidal Tedavisi. *Türk Nöroşir Derg*. 2014;24(3):69-72
6. Kılınç F, Pekkolay Z, Gözel N, Soylu H, Yılmaz A, Yıldırım Y, Şahpaz F, et al. Evaluation of the metabolic characteristics of patients with Acromegaly. *Journal of Clinical and Experimental Investigations* 2015;6(4):382-86
7. Ho KY, Weis Sberger AJ. Characterisation of 24 hour GH secretion in acromegaly: Implications for diagnosis and therapy. *Clin Endocrinol* 1994;41:75-83.
8. Baumann G. Growth hormone and its disorders. I: Principles and Practices of Endocrinology and Metabolism. In: Becker KL, ed. *Lippincott Williams & Wilkins* 2001;20:129-145
9. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Vandenbroucke JP: Mortality in acromegaly: A metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:61-7
10. Colao A, Marzullo P, Ferone D, Spinelli L, Cuocolo A, Bonaduce D et al. Cardiovascular effects of depot long acting somatostatin analog Sandostatin LAR in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3132-40
11. Colao A, Vitale G, Pivonello R, Ciccarelli A, Di Somma C, Lombardi G. The heart: an end-organ of GH action. *Eur J Endocrinol* 2004;15:93-101
12. Mestron A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catala M, Gaztambide S, Gomez JM et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry. *Eur J Endocrinol* 2004;151:439-46
13. Erbaş T. [Hipofiz Adenomlarının Endokrinolojik Değerlendirilmesi]. Ziyal İM, Erbaş T editör. *Hipofiz Adenomları*. 2. Baskı. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi; 2008. P.138-168
14. Baris D, Gridley G, Ron E, Weiderpass E, Mellemkjaer L, Ekblom A et al. Acromegaly and cancer risk: a cohort study in Sweden and Denmark. *Cancer Causes Control*. 2002;13(5):395-400
15. Krzentowska-Korek A, Gołkowski F, Bałdys-Waligorska A, Hubalewska-Dydejczyk A: Efficacy and complications of neurosurgical treatment of acromegaly. *Pituitary* 2011;14:157-62
16. Ross DA, Wilson CB. Results of transphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenoma in a series of 214 patients. *J Neurosurg* 1988;68:854-67
17. Ceylan S, Koc K, Anik I. Endoscopic endonasal transphenoidal approach for pituitary adenomas invading the cavernous sinus. *J Neurosurg* 2010;112:99-107
18. Gondim JA, Ferraz T, Mota I, Studart D, Almeida JP, Gomes E et al. Outcome of surgical intrasellar growth hormone tumor performed by a pituitary specialist surgeon in a developing country. *Surg Neurol* 2009;72:15-9
19. Wagenmakers MA, Netea-Maier RT, van Lindert EJ, Pieters GF, Grotenhuis AJ, Hermus AR. Results of endoscopic transsfenoidal pituitary surgery in 40 patients with a growth hormone-secreting macroadenoma. *Acta Neurochir* 2011;153(7):1391-99
20. Hazer DB, Isık S, Berker D, Guler S, Gurlek A, Yucel T et al. Treatment of acromegaly by endoscopic transsfenoidal surgery: Surgical experience in 214 cases and cure rates according to current consensus criteria. *J Neurosurg* 2013;119(6):1467-77
21. Ludecke DK, Abe T. Transsfenoidal microsurgery for newly diagnosed acromegaly: A personal view after more than 1,000 operations. *Neuroendocrinology* 2006;83:230-39
22. Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical 'cure'. *Eur J Endocrinol* 2005;152:379-87
23. Yıldırım AE, Şahinoğlu M, Divançoglu D, Alagoz F, Gurcay AG, Daglıoğlu E et al. Endoscopic Endonasal Transsfenoidal Treatment for Acromegaly: 2010 Con-sensus Criteria for Remission and Predictors of Outcomes. *Turkish Neurosurgery* 2014; 24(6):906-12
24. Tutuncu Y, Berker D, Isik S, Ozuguz U, Akbaba G, Kucukler F.K et al. Comparison of octreotide LAR and lanreotide autogel as post-operative medical treatment in acromegaly. *Pituitary* 2012;15:398-04
25. Wilson TJ, McKean EL, Barkan AL, Chandler WF, Sullivan SE. Repeat endoscopic transsfenoidal surgery for acromegaly: Remission and complications. *Pituitary* 2013;16:459-64