

# Hipofiz Adenomlarının Tedavisindeki Gelişmeler

## Improvements in the Treatment of Pituitary Adenomas

### ÖZ

Hipofiz adenomları adenohipofizyal hücrelerden köken alan benign epitelyal tümörlerdir. Hipotalamik/pitüiter bölgenin en sık görülen lezyonları arasında yer alırlar ve tüm intrakranial tümörlerin %10-20'sini oluştururlar. Hipofiz adenomlarının tedavisiyle ilgili olarak günümüzde üzerinde durulan ana temalar; hipofiz adenomlarının moleküler patogenezinin ortaya konması, hipofiz adenomların farklı alt gruplarına yönelik yeni medikal tedavi stratejileri geliştirilmesidir. Özellikle Growth hormon ve ACTH salgılayan tümörler için yeni medikal tedavi stratejileri geliştirilmeye çalışılmaktadır. Radyocerrahideki gelişmeler de nöroşirürjikal tedavi stratejilerinde değişikliklere neden olmuştur. Günümüzde hala hipofiz adenomlarının bir çoğunun primer tedavisinde cerrahi ilk seçenek olarak yerini korumaktadır. Genişletilmiş endonasal endoskopik kafa tabanı cerrahisindeki yeni gelişmeler cerrahi yaklaşıma farklı bir boyut kazandırmış ve minimal invaziv bir yöntem olarak klinik sonuçları dikkat çekicidir.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Akromegali, Cushing hastalığı, Hipofiz adenomları, Moleküler tedavi, Prolaktinoma, Radyocerrahi

### ABSTRACT

Pituitary adenomas are benign epithelial tumors that arise from adenohipophysial cells and constitute the most common lesions in the hypothalamic/pituitary region, representing ~ 10–20% of all intracranial tumors. New researches related to the treatment of pituitary adenomas are focused on molecular pathogenesis of the development of the pituitary adenomas, and development of new treatment modalities for different subgroups of pituitary adenomas. The studies are especially focused on new medical treatment strategies for Growth hormone and ACTH secreting tumors. Progress in radiosurgery has had an impact on the neurosurgical treatment strategies. Surgery is still the first step of treatment for most pituitary adenomas. Recently developed expanded endonasal skull base surgery is rapidly progressing and the unpublished but presented clinical results are remarkable.

**KEY WORDS:** Acromegaly, Cushing's Disease, Pituitary adenoma, Molecular treatment, Prolactinoma, Radiosurgery

Bülent DÜZ<sup>1</sup>

Metin KAPLAN<sup>2</sup>

Halil İbrahim SEÇER<sup>3</sup>

Engin GÖNÜL<sup>4</sup>

<sup>1,3,4</sup> GATA, Beyin ve Sinir Cerrahisi  
Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup> Fırat Üniversitesi, Beyin ve Sinir  
Cerrahisi, Anabilim Dalı Elazığ, Türkiye

Geliş Tarihi : 01.08.2008

Kabul Tarihi : 19.09.2008

Yazışma adresi:

**Bülent DÜZ**

E-posta: bulentduz@gmail.com

## GİRİŞ

Hipofiz adenomları tüm intrakranial neoplazmların %10-20'sini oluşturmaktadır. Hipofiz adenomları lokal bası etkisi ve hormon salgıları nedeniyle ciddi morbidite ile seyretmektedirler. Hipofiz adenomlarının tedavisi beyin cerrahları, endokrinologlar ve radyasyon onkologlarının birlikte bir takım çalışmasını gerektirmektedir. Buna ek olarak tümörögenез çalışmaları ve hipofiz adenomlarının moleküler patogeneze yönelik olarak temel bilimler çalışmaları da yapılmalıdır. Halen günümüze kadar hipofiz adenomlarının moleküler patogenezi saptanamamıştır (9). Yapılan çalışmalarda sadece birkaç moleküler değişikliğin varlığı gösterebilmiştir. Bunlar "pitüiter tumor transforming gen" veya "gsp onkogen" dir.

Hipofiz adenomları ile ilgili olarak günümüzde üzerinde durulan ana temalar şunlardır: 1- hipofiz adenomlarının moleküler patojenezinin ortaya konması medikal tedavi yönünden yeni alternatifler sağlayabilir. 2- hipofiz adenomların farklı alt gruplarına yönelik yeni medikal tedavi stratejileri geliştirilmelidir. 3- Daha güçlü magnetik rezonans (MRI) cihazlarının gelişmesi ve hipofiz lojuna daha iyi fokus yapabilmeleri ve bunların intraoperatif olarak kullanıma geçirilmesi üzerinde durulmaktadır. 4- Radyocerrahideki gelişmeler özellikle de görüntü tabanlı steriotaktik volumetrik tek doz ışınlamaya yönelik çalışmalar üzerinde durulmaktadır. 5- Expanded Endonasal Endoskopik kafa tabanı cerrahisindeki yeni gelişmeler nedeniyle hipofiz adenomlarının kavernoöz sinüs veya middle fossa invazyonları olsa bile cerrahi olarak daha fazla oranda çıkarılmaları mümkün olmaktadır.

### Moleküler tedavide yeni hedefler

**Galektin-3 (Gal-3):** New York Mayo Klinik'te yapılan bir çalışmada Riss ve ark. immünohistokimyasal ve Western Blot analizleri ile laktotrof yani prolaktin sekrete eden hipofiz adenomları ve kortikotrof yani ACTH sekrete eden hücre serilerinin ve insan tümör hücrelerinin Galektin-3 (Gal-3) salgıladıklarını göstermiştir (16). Gal-3 hücre büyümesi, differansiasyon ve apoptoz ile ilgili bir moleküldür. Gal-3 ün tiroid, kolon ve meme kanseri gibi birçok kanser türünde de arttığı bildirilmiştir. Yapılan çalışmada 38 prolaktinomadan 28 inde, 6 adet prolaktin sekrete eden pitüiter karsinomunun 5'inde, 41 ACTH salgılayan adenomun 19'unda ve 8 ACTH salgılayan

karsinomun 7'sinde Gal-3 salgılandığı gösterilmiş buna rağmen seriye dahil olan diğer 112 hipofiz adenomunun hiçbirinde Gal-3 miktarında artma gözlenmemiştir. Araştırmacı grup Gal-3'ün hipofiz hücre proliferasyonunda önemli bir rol oynadığını ve hipofiz tümör progresyonunun inhibe edilmesi için Gal-3'ün moleküler bir hedef olabileceğini öne sürmüştür.

**Peroxisome proliferator-activated receptor [gamma] (PPAR-[gamma]):** Los Angeles ABD'de yapılan bir çalışmada Haeney ve ark. 39 hipofiz adenomunda PPAR-[gamma] ekspresyonu saptamışlardır(6). Halen insanlarda diabetes mellitus tedavisinde kullanılan Rosiglitazone'un (4-8 mg/gün) yüksek bir afinite ile PPAR-[gamma]'ya bağlandığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda Rosiglitazone tedavisi ile hücre siklusunun G0 ve G1 fazına girmiş olan hücrelerin istatistiksel olarak anlamlı oranda öldükleri ve diğer hücrelerin ise S fazına girme oranlarını azalttığı gösterilmiştir. Bir hayvan deney modelinde dişi atimik farelere değişik hipofiz adenomu hücre serileri ekilmiş, 4 hafta süreyle Rosiglitazon tedavisi uygulanmış ve tümör büyümesinin ve tümör ağırlığının kontrol grubuna göre önemli oranda azaldığı saptanmıştır. Aynı zamanda Growth hormon, prolaktin ve lüteinizan hormon salgılanması baskılanmıştır. Ancak ne yazık ki Rosiglitazon insan pitüiter adenoma hücrelerinde etki etmesi için gereken dozda kullanıldığında insan insülininin yapısını bozduğu için kullanılamamaktadır. Gelecekte daha güçlü ancak zararsız olan PPAR-[gamma] agonistlerinin hipofiz adenomlarının medikal tedavisinde kullanılabileceği umut edilmektedir.

### Retinoik asit:

Munih Almanya'dan Paez Pereda ve ark. retinoik asidin in vitro olarak ACTH ve kortikosteron sekrete eden tümör hücreleri üzerine antiproliferatif etkisini incelemişlerdir (13). Yaptıkları çalışmalarda in vitro ve in vivo (mice'larda) olarak retinoik asidin tümör büyümesini inhibe ettiğini ve hormon sekresyonunu da azalttığını göstermişlerdir. Retinoidler halen promyelositik lösemi tedavisinde etkili olarak kullanılmaktadırlar. Gelecek, klinik çalışmaların bu laboratuvar deneylerini destekleyip desteklemeyeceğini gösterecektir.

### Prolaktinomalar

Yüksek serum prolaktin seviyesi ve MRI' da hipofiz adenomu görüntüsü ile birlikte

prolaktinoma tanısı konduğu andan itibaren primer tedavi seçeneği dopamin agonistleri ile medikal tedavidir. Cabergoline gibi modern dopamin agonistleri dopamin reseptörlerine daha fazla afinite göstermektedirler ve hasta tarafından daha iyi tolere edilebilmektedirler. Mikroprolaktinomalarda %80 oranında, makroprolaktinomalarda ise %76,5 oranında prolaktin seviyesi kontrolü sağlandığı literatürde bildirilmiştir (2). Dopamin agonistlerinin kullanımı ile aynı zamanda tümör hacminde küçülme de sağlanmaktadır. Colao ve ark. görme alanı bozuk olan 17 prolaktinoma hastasının 15'inde (%88) sadece Cabergoline kullanılarak tam iyileşme sağlandığını bildirmişlerdir. Yan etkileri ise baş ağrısı ve mide bulantısı şeklinde görülmüştür ve bu etkiler daha önceki jenerasyon dopamin agonistlerine oranla daha azdır. Günümüzde prolaktinoma tedavisinde Cabergoline tedavisi etkili ve güvenli olarak değerlendirilmektedir.

Bu tümörlerin medikal tedavisinde alternatif olabilecek diğer bir seçenekte bioaktif gen terapisisidir. Ratlarda IGF-1 gen terapisinin, mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber lactotropik hücre boyutunu ve prolaktin salgılanmasını azalttığı gösterilmiştir (3). Bu deneysel çalışmanın sonuçları ilginç olduğu kadar gelecek içinde ümit vericidir.

Medikal tedaviye cevap vermeyen prolaktinomalarda cerrahi diğer bir tedavi seçeneğidir. Prolaktinomalarda nöroşirürjikal tedavinin diğer endikasyonları şunlardır: Tümörün medikal tedavi ile küçülmemesi, hatta büyümeye devam etmesi, medikal tedaviye alerjisi olması veya medikal tedavinin yan etkilerinin tolere edilememesi ve özellikle optik sinir olmak üzere komşu anatomik yapılarda hastanın yaşam kalitesini etkileyecek bası bulgularının varlığıdır. Aynı zamanda prolaktinoması olan ve uzun süreli medikal tedavi kullanmak istemeyen genç hastaların ısrarla ameliyat olmayı istemesi de operasyon için bir diğer endikasyondur. Küçük prolaktinomalarda cerrahi olarak selektif adenomektomi ile remisyon oranının %82 olması bu endikasyonu anlaşılır kılmaktadır (12).

#### **Adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılayan adenomalar / cushing hastalığı**

ACTH sekrete eden tümörlerde birinci tedavi seçeneği halen transsfenoidal cerrahidir. Bu tümörlerin tedavisinde tanıda, görüntüleme

teknolojisinde, cerrahi teknik ve klinik tecrübeye yaşanan gelişmelere rağmen etkili düzeyde bir başarı sağlanamamıştır (4). Özellikle postoperatif dönemde hiperkortizolizmi devam eden hastalara yönelik olarak uzun süre etkili bir medikal tedavi bulunmamaktadır.

Ketakonazol gibi medikal tedavi seçeneği ise ciddi yan etkileri nedeniyle ancak kısa süreli olarak kullanılabilirler. Adjuvan tedavi seçenekleri arasında ise radyasyon tedavisi ve/veya bilateral adrenalektomi bulunmaktadır. PPAR-[gamma] ile yapılan klinik araştırmalar umut verici olmamıştır.

Pivonello ve ark. ACTH sekrete eden tümörlerde Cabergoline tedavisinin etkinliğini incelemişlerdir (14). In vivo olarak yaptıkları klinik çalışmada 3 aylık bir tedaviden sonra hastaların %60'ında kortizol sekresyonunun inhibe olduğunu %40'ında ise serum kortizol seviyesinin normale döndüğünü göstermişlerdir. Rekürren veya persistan cushing hastalığında cabergoline kullanımı bir tedavi seçeneği olabilir.

ACTH salgılayan tümörlerde cerrahi kısa sürede kortizol düzeyinin normalleşmesi ve semptomların düzelmesini sağlayabilir. Fahlbush ve ark. serisinde (University of Erlangen, Almanya 2004), ACTH sekrete eden tümörlerin cerrahi tedavisindeki %20-30 başarısızlık oranı dikkat çekmektedir. Rekürrens oranı ise %15- 20 arasında değişmektedir, takip süresi uzadıkça bu oran % 60 lara kadar artmaktadır (4). ACTH salgılayan tümörü olan hastalar erken postoperatif dönemde yapılan serum kortizol analizlerinde kortizol seviyesi tespit edilemeyecek kadar düşük olsa bile uzun dönemdeki takiplerinde rekürrens görülebilmektedir. Ancak erken dönemde serum kortizol seviyesinin tespit edilemeyecek kadar düşük olması, uzun süreli remisyon açısından bir belirteç olarak kabul edilebilir. Postoperatif birinci günün sabahı alınan serum kortizol seviyesi ile birlikte erken postoperatif dönemde yapılacak deksametazon supresyon testinin sonuçları rekürrens açısından en iyi yol gösterici analizlerdir.

#### **Growth hormon salgılayan hipofiz adenomları**

Growth hormon salgılayan adenomların birincil tedavisi hiç şüphesiz halen transsfenoidal cerrahidir. Ancak bununla beraber farmakolojik araştırmalar özellikle akromegalinin birincil tedavisinin medikal tedavi olabilmesi için yoğun bir biçimde sürdürülmektedir. Halen akromegali olan birçok hastada depo somatostatin analogları ile growth

hormon hipersekresyonu azaltılmakta ve hatta birçok hastada insulin-like growth faktör normale düşebilmektedir. Bu maksatla daha az etkili ancak daha ucuz olan dopamin agonistleri de kullanılmaktadır. Günümüzde reziduel growth hormon adenomlarında somatostatin analoglarının kullanımı iyice yerleşmiş bir tedavi şeklidir.

Akromegalide remisyon kriterleri birçok konferansta görüşüldükten sonra bir konsensus bildirisi Guistina ve ark. tarafından 2000 yılında "J Clin Endocrinol Metab" dergisinde yayınlanmıştır (5). Buna göre günümüzde akromegalinin biyokimyasal açıdan remisyonunda (bir diğer deyişle akromegali iyi kontrol altında) kabul edilmesi için oral glukoz tolerans testi sonucu  $\leq 1.0$  ng/ml, basal growth hormon sekresyonunun  $\leq 5.0$  ng/ml ve IGF-1 seviyesinin yaş ve cinsiyete uyumlu olarak normal olması gerekmektedir. Günümüzde bazı merkezlerde araştırma amacıyla kullanılmakta olan ancak gelecekte ise rutin kullanıma girebileceği düşünülen modern, daha sensitif ve spesifik growth hormon analizleri yapılabilmektedir. Gelecekte yeni analiz tekniklerine uygun remisyon kriterleri belirlenecektir.

#### Günümüzde araştırması devam eden yeni akromegali tedavi molekülleri

**Lanreotide 60 mg (LAN60):** Attansio ve ark. 92 hasta üzerinde yaptıkları birçok merkezli çalışmada 62 hastaya adjuvan, 30 hastaya da primer olarak LAN60 tedavisi uygulamışlardır (1). Primer tedavi grubunda %63, adjuvan tedavi grubunda ise %66 oranında growth hormon seviyelerinde düzelme bildirmişlerdir. Yayınlarında aldıkları iyi sonuçlar nedeniyle LAN60 tedavisinin akromegalide primer tedavi olabileceğini tartışmışlardır. Ancak birçok merkezde deneyimli beyin cerrahları tarafından yapılan ameliyatlar sonrasında remisyon oranı %87'ye kadar çıkmaktadır. Bu nedenle halen medikal tedavi cerrahi tedavini önüne geçememiştir.

**Somatostatin ligand SOM230:** Somatostatin analogları çoğunlukla somatostatin reseptör subtip 2'ye (toplam 5 reseptör subtipi vardır) bağlanarak etki göstermektedirler. Bunlar reseptör dansitesini azaltarak, ve tümördeki subtip ekspresyonunu azaltarak growth hormon salgılanmasını ve IGF-1 salgılanmasını persistan akromegalide %65 oranında düşürmektedirler. İlginç olarak ratlarda yapılan deneysel çalışmalarda octreotid ile SOM230

arasındaki anlamlı bir inhibisyon farkı olmamakla birlikte klinik çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Rotterdam'da Hoek ve ark. küçük bir klinik seride (8 hastada) SOM230'un aktif akromegali olan hastalarda octreotide oranla growth hormon seviyesini düşürme açısından klinik olarak daha etkili olduğunu göstermişlerdir (19). Ancak daha geniş ve ayrıntılı klinik seriler gerekmektedir.

**Pegvisomant:** Pegvisomant hayli selektif growth hormon reseptör antagonistidir. Growth hormon sekresyonunu değil aktivitesini bloke etmektedir. Etkisini growth hormon reseptörlerinin fonksiyonel dimerizasyonu üzerinden yapmaktadır. Trainer ve ark. tarafından 112 hasta üzerinde yapılan çalışmada uzun süreli bir tedaviden sonra hastaların %97'sinde IGF-1 seviyeleri normal olarak bildirilmiştir (18). Bu IGF-1 seviyelerinin normale dönmesi açısından bugüne kadar bildirilen en etkili medikal tedavidir. Ancak bu yeni ilaç da etkinliğinin kesinleşmesi için daha fazla sayıda araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle pegvisomantın karaciğer fonksiyonları ve tümör kitlesi üzerindeki etkileri ortaya konmalıdır. Bununla beraber pegvisomantın gelecekte adjuvan tedavide yaygın kullanıma girebileceği düşünülmektedir.

#### Non- fonksiyone hipofiz adenomları

Bu tümörler prolaktin salgılayan tümörlerden sonra ikinci sıklıkla görülürler ve bütün pitüiter adenomların yaklaşık dörtte birini oluştururlar (10). Günümüzde ilgili tüm uzmanların (endokrinologların, radyasyon onkologlarının ve beyin cerrahlarının) üzerinde fikir birliği sağladıkları üzere Non-fonksiyone hipofiz adenomu olan hastaların primer tedavisi cerrahidir. Bu olguların % 50'sinden fazlası cerrahi olarak düşük mortalite ve morbidite ile tamamen çıkarılabilmektedir. Özellikle geniş nekrotik ve hemorajik değişiklikler içeren tümörlerde bu oran daha yüksektir (10). Oftalmolojik ve endokrinolojik defisit yapmamış küçük non-fonksiyone hipofiz adenomlarının ameliyat edilmeden bekle ve gör stratejisi ile takip edilmesi genellikle tercih edilmektedir. Radyasyon tedavisi ise genellikle tümör kalıntılara yönelik olarak veya tekrarlayan non-fonksiyone adenomlara yönelik olarak değerlendirilmektedir.

Günümüzde non-fonksiyone hipofiz adenomları ile ilgili tartışma residual tümör kalıntılara ne zaman adjuvan radyoterapi veya radyocerrahi

yapılacağı yönünde olmaktadır. Tanaka ve ark. 2003 yılında Journal of Neurosurgery’de yayınladıkları, 40 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada rezidüel hipofiz adenomların “doğal seyrini” incelemişlerdir (17). Tanaka ve ark. göre rezidüel tümörün iki katı hacme çıkma hızı 61 yaşın üzerindekielerde daha gençlere oranla iki katı daha yavaştır. Buna göre rezidüel nonfonksiyone adenomlar yaşlı popülasyonda daha benign bir seyir izlemektedir. Hücre proliferasyonunun bir belirteci olan Ki67 indeksi de non-fonksiyone hipofiz adenomlu hastalarda yaşla ters orantılıdır (10). Özellikle rezidüel adenomların tedavisine karar verilirken yaş faktörünün göz önünde bulundurulması önemli olarak görülmektedir.

### Hipofiz adenomlarında radyocerrahi

Hipofiz adenomları benign lezyonlar olmalarına rağmen invaziv karakter sergilerler. Perisellar yapılar, kavernöz sinüse ve sfenoid sinüse invaze olabilirler. İnvazivite tümörün büyüklüğüne bağlı olmakla birlikte mikroadenomların %5’i, makroadenomların %30’u ve 4 cm’den büyük dev adenomların %100’ü invazivdir. En deneyimli beyin cerrahları bile ek nörolojik defisit oluşturmamak, özellikle parasellar internal karotid arter yaralanmasına neden olmamak için rezidü tümör bırakmaktadırlar. Çıkarılması riskli olan bölgelerdeki küçük tümör kalıntılarının radyocerrahi ile tedavi edilmesi uygun olarak kabul edilmektedir. Hatta günümüzde biraz daha büyük olan tümör kalıntılarının bile radyocerrahisini yapan merkezler vardır.

Fraksiyone radyoterapi ile radyocerrahi arasındaki en önemli farklar şunlardır: 1- Radyocerrahide bölgesel irradyasyon daha azdır. 2- Radyocerrahinin tümör üzerindeki biyolojik etkisi daha güçlüdür. 3- Radyoterapiye bağlı sekonder tümör gelişiminin radyocerrahide daha az olacağı beklenmektedir.

Günümüzde, yayınlanmış olan makalelerde hipofiz adenomlarına yönelik radyocerrahinin sonuçları üzerinde yeterli uzun dönem takiplere yer verilmemiştir. Losa ve ark. tarafından yayınlanan bir makalede 54 rezidual hipofiz adenomu üzerinde yapılan Gamma knife radyocerrahi tedavisi sonrasında 41,5 aylık takip sonuçları bildirilmiştir ancak uzun dönem rekürrens, geç komplikasyonlar, özellikle radyasyon bağımlı hipopitüitarizm ve görme ile ilgili sekelleri hakkında yeterli bilgi verilmemiştir (11). Pollock ve ark. 33 hastada

yaptıkları bir çalışmada 43 aylık takip sonucunda tümör kontrol hızını %97 olarak bildirmişlerdir (15). Ancak bu çalışmalarda hipofiz fonksiyonlarının nasıl ve hangi kriterlere göre değerlendirildiğine dair yeterli bilgi verilmemiştir. Bu çalışmalarda radyasyon dozları 12.6 Gray (Gy; median doz, 9,5 Gy) uygulanmış ve vizüel sekel bildirilmemiştir. Ancak ilginçtir ki, deneyimli başka radyocerrahi uzmanları optik sinir ve/veya optik kiazm için uygulanması gerekli olan radyocerrahi dozunun 9 Gy’den daha aşağı tutulması gerektiğini bildirmişlerdir. Bu durum radyocerrahi programları arasında henüz ciddi tartışmalar olduğunu göstermektedir. Rezidünün optik sinire uzaklığı ve miktarı gibi bazı faktörlerin radyasyon dozunun belirlenmesine etkili olduğunu düşünülmektedir.

Kondziolka ve ark. 285 hastalık serilerinde 28 hipofiz adenomunu radyocerrahi ile tedavi ettiklerini bildirmişlerdir. Bu serinin sevindirici yanı 10 yıldan uzun süreli bir takip sonrasında sadece hipofiz adenomlarında değil tüm seride radyocerrahiye sekonder tümör gelişimi bildirilmemiş olmasıdır (8).

### Endoskopik endonasal hipofiz adenomu cerrahisindeki gelişmeler:

Bu konu ayrıntısıyla bir başka yazıda geniş olarak incelenecektir. Endoskopik endonasal hipofiz cerrahisi cerrahisi Pittsburgh Üniveristesinde bir Kulak Burun Boğaz uzmanı olan Ricardo Carrau’nun ısrarı ile başlatılmıştır. Bir beyin Cerrahi uzmanı olan Dr. Jho ile beraber ilk 50 vakalık serilerini yayınlamışlardır (7). Aynı dönemde diğer bir beyin cerrahi uzmanı olan Dr. Amin Kassam da endoskopik kafa tabanı cerrahisi ameliyatları yapmaya başlamış ve endoskopik hipofiz cerrahisinin yönünü expanded endoskopik endonasal kafa tabanı cerrahisine çevirmiştir. Amin Kassam tarafından endoskopik kafa tabanı cerrahisinde kullanılabilen, endoskop ile beraber çalışmaya imkan veren mikrocerrahi el aletleri geliştirilmiştir. Son dokuz yıl içinde Pittsburgh Üniversitesinden Dr. Amin Kassam tarafından hemen hemen 1000’den fazla endoskopik kafa tabanı cerrahisi ameliyatı yapılmıştır ve bunların 400 den fazlası hipofiz adenomu ameliyatı olmuştur. Henüz bu seriler yayınlanmamıştır. Bu ameliyatlar ve sonuçları yayımlandığında endoskopik hipofiz cerrahisinin konvansiyonel mikroskopik hipofiz cerrahisi ile karşılaştırılması yapılabilecektir.

Özetle ifade etmek gerekirse endoskop ile anterior kafa tabanından servikal 2 vertebra seviyesine kadar ulaşmak mümkündür. Endoskopik kafa tabanı cerrahisi aynı zamanda basillar sisterne, kavernöz sinüse ve orta fossaya invaze olan tümörlerin bile total olarak çıkarılabilmesine imkan sağlamaktadır.

#### KAYNAKLAR

1. Attanasio R, Baldelli R, Pivonello R, Grottoli S, Bocca L, Gasco V, Giusti M, Tamburrano G, Colao A, Cozzi R: Lanreotide 60 mg, a new long-acting formulation: Effectiveness in the chronic treatment of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 88:5258-5265, 2003
2. Colao A, Vitale G, Cappabianca P, Briganti F, Ciccarelli A, De Rosa M, Zarrilli S, Lombardi G: 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, 2004
3. Console GM, Herenu CB, Camihort GA, Luna GC, Bracamonte MI, Morel GR, Goya RG: Insulin-like growth factor-1 gene therapy reverses morphologic changes and reduces hyperprolactinemia in experimental rat prolactinomas. *Molecular Cancer* 7:13, 2008
4. Dehdashti A, Gentili F: Current state of the art in the diagnosis and surgical treatment of cushing disease: early experience with a purely endoscopic endonasal technique. *Neurosurg Focus* 23: E9, 2007
5. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, Veldhuis J, Wass J, Von Werder K, Melmed S: Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 85:526-529, 2000
6. Heaney AP, Fernando M, Melmed S: PPAR- $\gamma$  receptor ligands: novel therapy for pituitary adenomas. *J Clin Invest* 111:1381-1388, 2003
7. Jho HD, Carrau RL: Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: experience with 50 patients. *J Neurosurg* Jul, 87(1):44-51, 1997
8. Kondziolka D, Nathoo N, Flickinger JC, Niranjan A, Maitz AH, Lunsford LD: Long-term results after radiosurgery for benign intracranial tumors. *Neurosurgery* 53:815-821, 2003
9. Kreutzer J, Fahlbusch R. Diagnosis and treatment of pituitary tumors. *Curr Opin Neurol* Dec, 17(6):693-703. 2004, Review
10. Losa M, Mortini P, Barzaghi R, Ribotto P, Terreni MR, Marzoli SB, Pieralli S, Giovanelli M: Early results of surgery in patients with nonfunctioning pituitary adenoma and analysis of the risk of tumor recurrence. *J Neurosurg* 108: 525-532, 2008
11. Losa M, Valle M, Mortini P, Franzin A, da Passano CF, Cenzato M, Bianchi S, Picozzi P, Giovanelli M: Gamma knife surgery for treatment of residual nonfunctioning pituitary adenomas after surgical debulking. *J Neurosurg* 100:438-444, 2004
12. Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R: Current management of prolactinomas. *J Neurooncol* 54:139-150, 2001
13. Páez-Pereda M, Kovalovsky D, Hopfner U, Theodoropoulou M, Pagotto U, Uhl E, Losa M, Stalla J, Grübler Y, Missale C, Arzt E, Stalla GK: Retinoic acid prevents experimental Cushing syndrome. *J Clin Invest* 108:1123-1131, 2001
14. Pivonello R, Ferone D, de Herder WW, Kros JM, De Caro ML, Arvigo M, Annunziato L, Lombardi G, Colao A, Hofland LJ, Lamberts SW: Dopamine receptor expression and function in corticotroph pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 89:2452-2462, 2004
15. Pollock BE, Carpenter PC: Stereotactic radiosurgery as an alternative to fractionated radiotherapy for patients with recurrent or residual nonfunctioning pituitary adenomas. *Neurosurgery* 53:1086-1094, 2003
16. Riss D, Jin L, Qian X, Bayliss J, Scheithauer BW, Young WF Jr, Vidal S, Kovacs K, Raz A, Lloyd RV: Differential expression of galectin-3 in pituitary tumors. *Cancer Res* 63:2251-2255, 2003
17. Tanaka Y, Hongo K, Tada T, Sakai K, Kakizawa Y, Kobayashi S: Growth pattern and rate in residual nonfunctioning pituitary adenomas: correlations among tumor volume doubling time, patient age, and MIB-1 index. *J Neurosurg* 98:359-365, 2003
18. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, Freda PU, Herman-Bonert V, van der Lely AJ, Dimaraki EV, Stewart PM, Friend KE, Vance ML, Besser GM, Scarlett JA, Thorner MO, Parkinson C, Klibanski A, Powell JS, Barkan AL, Sheppard MC, Malsonado M, Rose DR, Clemmons DR, Johannsson G, Bengtsson BA, Stavrou S, Kleinberg DL, Cook DM, Phillips LS, Bidlingmaier M, Strasburger CJ, Hackett S, Zib K, Bennett WF, Davis RJ: Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med* 342 (16):1171-1177, 2000
19. van der Hoek J, de Herder WW, Feelders RA, van der Lely AJ, Uitterlinden P, Boerlin V, Bruns C, Poon KW, Lewis I, Weckbecker G, Krahnke T, Hofland LJ, Lamberts SW: A single-dose comparison of the acute effects between the new somatostatin analog SOM320 and octreotide in acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 89:638-645, 2004