

Akromegalinin Endoskopik Endonazal Transsfenoidal Tedavisi

Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Treatment of Acromegaly

Ali Erdem YILDIRIM, Mert ŞAHİNOĞLU, Ahmed Deniz BELEN

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi: Ali Erdem YILDIRIM / E-posta: alierdemyildirim@gmail.com

ÖZ

Akromegali genellikle hipofiz adenomuna bağlı gelişen büyüme hormonu aşırı salgınımı ve yükselmiş insülin benzeri büyüme faktörü-1 ile karakterize kronik bir hastalıktır. Bu hastalık, tedavi edilmediği takdirde ciddi morbidite ve mortaliteye sebep olabilmektedir. Tedavi edilmesi gereken ve ilk tedavi seçeneği cerrahi olan akromegalinin tedavisinde, günümüzde endoskopik endonazal transsfenoidal cerrahi (EETC) ilk seçenek haline almıştır. Daha iyi bir görüş açısı, azalmış nazal travma, açılı endoskop ile parasellar bölgelere ulaşılabilme ve tümör rezeksiyonunda iyi sonuçların alınması gibi avantajları EETC'yi popülerize etmiştir. Tedavi sonrası remisyon kriterleri gittikçe zorlaşan akromegalide son kabul edilen remisyon kriterlerine göre rastgele bakılan GH düzeyi < 1 ng/mL, oral glukoz tolerans testi sonrası GH düzeyi < 0,4 ng/mL ve cerrahi sonrası ilk 3/6 ay arasında bakılan IGF-1 düzeyinin yaşa ve cinsiyete göre normal olması kabul edilmiştir. Bu zorlaştırılmış kriterler de göstermiştir ki cerrahi tedavi son derece etkili ve agresif bir şekilde yapılmalıdır. İşte bu yüzden EETC, Akromegalinin tedavisinde etkili ve güvenli bir yöntemdir. Bu teknikle yüksek başarı ve düşük komplikasyon oranlarına ulaşmak mümkündür.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Akromegali, Endoskopik transsfenoidal cerrahi, Remisyon, Etkili faktörler

ABSTRACT

Acromegaly is a chronic disorder characterized by excessive secretion of growth hormone and elevated insulin-like growth factor-1 levels, usually due to a pituitary adenoma. It can cause serious mortality and morbidity if not treated. The first treatment option is surgery and endoscopic endonasal transsphenoidal surgery (EETS) has now become the procedure of choice. EETS has become popular due to advantages such as a better field of view, less nasal trauma, ability to access parasellar regions with the angled endoscope, and good results following tumor resection. The post-treatment remission criteria for acromegaly have gradually become more demanding and currently include a random GH level of < 1 ng/ml, post-oral glucose tolerance test GH level < 0.4 ng/ml and a normal IGF-1 level for age and gender 3 to 6 months after surgery. These more strict criteria have shown that surgical treatment needs to be very effective and aggressive. EETS is an effective and safe method for acromegaly treatment. It is possible to achieve high success rates together with low complication rates using this technique.

KEYWORDS: Acromegaly, Endoscopic transsphenoidal surgery, Remission, Effective factors

GİRİŞ

Akromegali, özellikle hipofiz adenomuna bağlı olarak yüksek seyreden GH ve IGF-1 düzeyleri ile karakterize bir kronik hastalıktır. Genellikle, progresif kemik ve kıkırdak büyümesi sonucu gelişen dismorfik kraniyofasiyal ve ekstremitte değişiklikleri ile kendini gösterirken kardiyovasküler, metabolik ve solunumsal komplikasyonlar da görülebilmektedir. Yüksek GH ve IGF-1 düzeyleri hipertansiyon, kardiyomyopati, diyabet, uyku apne sendromu ve artrit gibi çeşitli sistemik komplikasyonlara neden olabilir (8). Tedavi edilmemiş ve yüksek GH/IGF-1 düzeylerine sahip akromegali hastalarında mortalite %32 oranında saptanmıştır (26). Akromegali, hastaların yaşam kalitesini ciddi derecede düşürse de normal düzeylerdeki GH seviyeleri sayesinde standartize mortalite oranları normal popülasyon ile aynı seviyeye gelmektedir (8).

TANI

Klinik olarak akromegali bulguları taşıyan, kemik ve kıkırdak büyümeleri olan, dismorfik kraniyofasiyal değişiklikleri geli-

şen her hastada öncelikle biyokimyasal değerlendirilmeler yapılmalıdır. Bu hastalarda GH, IGF-1 ve tüm ön hipofiz fonksiyonları değerlendirilmeli ve oral glukoz tolerans testi (OGTT) uygulanmalıdır.

Hormonal bozukluğu gösterilen hastalarda ise adenomların radyolojik olarak değerlendirilmesi için dinamik Hipofiz Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) yöntemleri kullanılması ideal olanıdır. Adenomun büyüklüğünün, büyüme yönünün ve invazyon derecesinin değerlendirilmesi planlanacak cerrahi ve tabiki cerrahinin başarısını doğrudan etkilemektedir. Bu değerlendirmeler için yaygın olarak kullanılan sınıflamalar da mevcuttur. Adenomun boyutu koronal ve sagittal kesitlerde ölçülerek mikroadenom (1 cm den küçük tümörler) veya makroadenom (1cm den büyük tümörler) olarak sınıflandırılabilir. Adenomun sadece suprasellar uzanımı Modifiye Hardy Sınıflandırması ile sınıflandırılır; adenom Grade 0'da intrasellar, Grade A'da suprasellar sisterne uzanmış, Grade B'de 3. ventrikül anterior resesine dayanmış, Grade C' de ise 3. ventrikülün tabanına kadar ilerlemiş olarak değerlendirilebilir

(35). Suprasellar uzanım ve sfenoid sinüse invazyon da Hardy-Wilson Sınıflandırması'na göre yapıлып Suprasellar ve parasellar uzanım Stage A-E olarak, sella tabanının erozyon derecesi ise Grade I-IV olarak gruplandırılabilir (35). Adenomun kavernoöz sinüse doğru invazyonu ise Knosp Sınıflandırması'na göre yapılarak tümörün MRG koronal kesitlerinde internal karotid arter baz alınarak parasellar uzanımının derecelendirilmesi ile yapılmaktadır (19). Bu sınıflamada ise Derece 0, adenom kavernoöz sinüs boşluğuna ulaşmamış veya intra- ve supra-kavernoöz ICA medialini geçmemiştir. Derece 1, tümör İCA medialine ulaşmıştır ancak internal karotis çizgisini geçmemiştir. Derece 2, tümör İCA çizgisini geçmiştir. Derece 3, tümör İCA lateral sınırını geçmiştir. Derece 4 ise tümör, intra-kavernoöz İCA yı total olarak sarmıştır. Tüm bu radyolojik sınıflamalar tedavi stratejisini ve başarısını yakından etkilemektedir.

TEDAVİ ve REMİSYON

Akromegali etkin olarak tedavi edilmesi gereken bir hastalık olup tedavi seçenekleri ise cerrahi, medikal tedavi ve radyoterapidir. GH salgılayan adenomların tedavisindeki ilk seçenek cerrahidir. Cerrahi, GH/IGF-1 düzeylerinde hızlı kontrol ve düşük maliyetler nedeniyle öncelikli tercihtir (13, 14). Geleneksel olarak, transsfenoidal mikrocerrahi GH salgılayan birçok hipofiz adenomu için en iyi cerrahi yaklaşım olarak düşünülmüştür (12, 13, 30). Günümüzde ise tüm hipofiz adenomlarının cerrahi tedavisinde olduğu gibi akromegalinin de cerrahi tedavisinde endoskopik transsfenoidal yaklaşım ilk tercih haline almaya başlamıştır. Daha iyi bir görüş açısı, azalmış nazal travma, hasta konforunda artış, açılı endoskop ile parasellar bölgelere ulaşılabilme ve tümör rezeksiyonunda iyi sonuçların alınması gibi nedenlerden dolayı endoskopik transsfenoidal yaklaşım tercih edilir hale gelmiştir (4, 13, 30). Akromegalinin tedavisinde kullanılan transsfenoidal cerrahi Cushing'in ilk çalışmalarından beri uygulanmaktadır. Endoskopik transsfenoidal hipofiz cerrahisinin popülerize olması ve gelişmesi iyi sonuçların alınması ile ilişkilidir. Daha iyi bir görüş açısı ile birlikte suprasellar ve parasellar bölgedeki adenomlara ulaşabilmek de bu duruma katkıda bulunmuştur (9,14). Akromegalinin tedavisinde endoskopik transsfenoidal cerrahinin başarısı birçok yazar tarafından vurgulanmıştır (12,17,33,15).

2010 konsensus kriterlerine göre remisyon, normal IGF-1 düzeyi ve rastgele bakılmış GH düzeyinin 1,0 ng/ml den düşük veya OGTT (oral glukoz tolerans test) süresince GH düzeyinin 0,4 ng/ml den düşük olması şeklinde tanımlanmıştır (11). Özellikle IGF-1 değerlerindeki düşmenin 3-6 ay gibi bir sürede olacağı ve hastaların yakın takip edilmesi gerektiği unutulmamalıdır. Akromegalinin cerrahi tedavisinden sonra oluşan biyokimyasal remisyon oranlarının %34 ile %83 arasında değiştiği literatürlerde belirtilmiştir (12, 17, 18, 23, 27, 30, 37). Bu çalışmaların çoğu göstermiş ki, tümör boyutu biyokimyasal remisyon için kesin bir prediktör faktör olmamasına rağmen, mikroadenomlar cerrahi tedaviye makroadenomlardan daha iyi yanıt vermektedir. Düşük Knosp skoru, operasyon öncesi GH düzeyi ve operasyon öncesi IGF-1 düzeyi ise biyokimyasal remisyon için gösterilebilmiş prediktör faktörlerdir. Fakat remisyon oranlarını etkileyen faktörler ile ilgili sınırlı sayıda

literatür bulunmaktadır. Rezeksiyon sonrasında biyokimyasal remisyona uğramayan hastaların ise tedavi için az sayıda seçeneği bulunmaktadır. Bu seçenekler; reoperasyon, medikal tedavi ve radyocerrahidir (32, 36). Medikal tedavi ve radyocerrahi ise pahalı ancak efektif opsiyonlar olabilir.

TAKİP

Operasyon sonrasında 1.gün, 1.ay, 3.ay ve 6.ay GH, IGF-I ve ön hipofiz hormonlar düzeylerine bakılması gerekmektedir. Postoperatif ilk 48 saatte ve 6. ayda yapılacak hipofiz MRG tetkiki rezeksiyon derecesini değerlendirmede önerilmektedir. Ayrıca postoperatif erken dönemde yakın aldığı çıkardığı takibi ve elektrolit açığının değerlendirilmesi son derece önemlidir. Sonrasında her 6 ayda bir GH ve IGF-I düzeyleri analiz edilmelidir. Klinik ve laboratuvar değerleri açısından hipopitüitarizm saptanan hastalara hormon replasman terapileri uygulanmalıdır. Hastalar operasyon sonrasındaki 3. ve 6.aylarda 2010 konsensus kriterleri kullanılarak remisyon açısından bir endokrinolog ile birlikte değerlendirilmelidir.

TARTIŞMA

Akromegalinin ilk tedavisi cerrahidir. Cerrahisindeki genel eğilim ise mümkünse tümörü total olarak çıkarmaktır. Total çıkartarak, rekürrens ve kontrolsüz GH/IGF-I salınımı ile gelişebilecek mortalite ve morbiditenin önüne geçmek amaçlanmaktadır (22,26,28,34).

Akromegali için biyokimyasal remisyon tanımı geçtiğimiz 20 yıl içerisinde belirgin derece değişti. 1980'li yıllarda, hastalığın biyokimyasal remisyon kriteri operasyon sonrasında GH düzeyi <5ng/ml şeklindeydi. Ancak mortalite oranları yüksek seyretti ve 2000 senesinde akromegali tedavisinde yeni ve daha sıkı konsensus kriterleri yayımlandı (2,10,25). Konsensusa göre tamamen remisyon diyebilmek için, rastgele bakılan GH değeri <2.5ng/ml, OGTT testi ile suprese GH değeri <1 ng/ml ve IGF-I değerleri normal sınırlarda olması gerekmektedir (10,21,25). Gelişmiş, daha sensitif ve spesifik GH kitleri ile birlikte 2010 senesinde yeni konsensus remisyon kriterleri açıklandı Bu kriterlere göre, rastgele bakılan GH değeri <1ng/ml, IGF-I değerleri yaşa ve cinsiyete göre normal sınırlarda ve OGTT supresyonu ile GH değerleri <0.4ng/ml olmalıdır (18). 2000 konsensus kriterleri kullanılarak endoskopik ve mikroskopik transsfenoidal cerrahi sonrası akromegali remisyon oranları birçok çalışmada yayınlanmıştır. Bu yayınlarda remisyon oranları %42 ile %70 arasında verilmiştir (3,10,12,20,27,29,31). Bizim de kendi 56 olguluk serimizde 18 aylık ortalama takip süresi sonrasında 2010 kriterlerine göre %66.1 hormonal remisyon sağlandı (38). Yine bu çalışmada yaş, cinsiyet ve operasyon öncesi hormon değerlerinin remisyon oranlarına katkısı bulunmadığı; sadece suprasellar uzanımın remisyon oranını etkilemediği, kavernoöz sinüs ve sfenoid sinüs invazyonlarının ise remisyon oranını negatif yönde etkiledi gösterilmiştir (38). 2010 kriterlerine göre remisyon değerlerine ulaşmak 2000 konsensus kriterlerine göre çok daha zordur, çünkü 2010 konsensus kriterleri çok daha tutucudur. Yeni 2010 konsensus kriterlerine göre yayınlanan akromegalide hormonal remisyon çalışmaları sınırları sayıda

olmakla birlikte remisyon değerleri bu çalışmalar için %46 ile %70 arasından olarak bildirilmiştir (12,15,16,29). Bizim serimizde de 2000 konsensus kriterlerine göre hormonal remisyon oranı %74.6 iken 2010 kriterlerine göre ancak %66.1 olarak saptanmıştır (38).

Yayınlanmış çalışmalarda makroadenomlara göre mikroadenomlarda daha yüksek hormonal remisyon kriterlerine ulaşılmaktadır (15,17,29, 38). Daha önceki yayınlanmış geniş serilere göre tümörün yönelimi daha önemlidir. Bizim serimizde de sadece suprasellar uzanımına göre yapılan Modifiye Hardy Sınıflamasına göre remisyon oranlarında farklılık saptanmadı (38). Bu bulgular, endoskopik transsfenoidal cerrahinin suprasellar büyümede çok etkili olduğunu ve başarısında sadece suprasellar uzanımının etkisinin olmadığını göstermektedir.

Suprasellar/parasellar uzanım ve sfenoid sinüs invazyonuna göre yapılan Hardy-Wilson Sınıflamasında ise kavernöz sinüs invazyonu olan (Stage E) ve sfenoid sinüs invazyonu olan (Grade 3 ve Grade 4) 'te remisyon oranlarının bariz azaldığı gösterilmiştir (38). Bu bulgular suprasellar uzanımın endoskopik transsfenoidal cerrahinin başarısında etkisinin olmadığını fakat kavernöz ve sfenoid sinüs invazyonun cerrahinin başarısını negatif yönde etkilediğini göstermektedir. Bu duruma da adenomların yüksek derece invaziv olmasının neden olduğunu düşünülmektedir.

Kavernöz sinüs invazyonuna göre yapılan Knosp Sınıflandırmasında Grade arttıkça remisyon oranları bariz azalmaktadır. Bu bulgular Knosp derecesinin hormonal remisyonunda önemli olduğunu vurgulamaktadır (12,16,17,29). Yine de özellikle Knosp grade 2 ve 3 adenomların tedavisinde endoskopik tekniğin diğer cerrahi tekniklerden üstün olduğu aşikardır.

İlk cerrahi sonrası biyokimyasal remisyonla ulaşmayan hastaların tedavisi için opsiyonlar azdır. Medikal tedavi, radyocerrahi ve tekrar cerrahi bu alternatif tedavilerdir. Tekrarlanan endoskopik transsfenoidal cerrahi diğer tedavi yöntemleri ile karşılaştırıldığında, kontrol edilemeyen akromegali hastaların tedavisinde daha etkili ve güvenlidir. Ayrıca aynı remisyon oranlarına ulaşmak da mümkündür (36). Bizim serimizde de ilk operasyon ve medikal tedaviden sonra biyokimyasal remisyon başarısına ulaşamayan ve EETS yöntemi ile tekrar opere edilen hastalarda %43.7 hormonal remisyon sağlanmıştır (38). Başarıya ulaşamayan akromegali tedavisinde tekrar operasyon güvenli, efektif ve kost etkinliği olan bir yöntemdir. Rekürren akromegali tedavisinde ilk seçenek olarak endoskopik transsfenoidal yaklaşım tercih edilmelidir.

Sonuç olarak, Günümüzde EETS, yüksek remisyon oranları ile birlikte GH salgılayan hipofiz adenomlarının tedavisinde ilk seçenektir. Cerrahinin başarısında kavernöz sinüse ve sfenoid sinüse invazyonun ileri derece olması, ilk cerrahinin başarısızlığı ve cerrahin tecrübesi en önemli faktörlerdir.

KAYNAKLAR

1. Abosch A, Tyrrell JB, Lamborn KR, Hannegan LT, Applebury CB, Wilson CB: Transsfenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas: initial outcome and long-term results. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 3411–3418, 1998
2. Beauregard C, Truong U, Hardy J, Serri O: Long-term outcome and mortality after transsfenoidal adenomectomy for acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 58: 86–91, 2003
3. Campbell PG, Kenning E, Andrews DW, Yadla S, Rosen M, Evans JJ: Outcomes after a purely endoscopic transsfenoidal resection of growth hormone-secreting pituitary adenomas. *Neurosurg Focus* 29(4):E5, 2010
4. Ceylan S, Koc K, Anik I: Endoscopic endonasal transsfenoidal approach for pituitary adenomas invading the cavernous sinus. *J Neurosurg* 112: 99–107, 2010
5. Chanson P, Salenave S, Kamenicky P, Cazabat L, Young J: Pituitary tumours: Acromegaly. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 23: 555–574, 2009
6. Cohen-Gadol AA, Liu JK, Laws ER Jr: Cushing's first case of transsfenoidal surgery: The launch of the pituitary surgery era. *J Neurosurg* 103: 570–574, 2005
7. De P, Rees DA, Davies N, John R, Neal J, Mills RG, Vafidis J, Davies JS, Scanlon MF: Transsfenoidal surgery for acromegaly in wales: Results based on stringent criteria of remission. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 88: 3567–3572, 2003
8. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Vandenbroucke JP: Mortality in acromegaly: A metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 61–67, 2008
9. Draf W: Endonasal micro-endoscopic frontal sinus surgery: The Fulda concept. *Oper Tech Oto Head Neck Surg* 2: 234–240, 1991
10. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavignini 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
11. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva FF, Trainer P, Ghigo E, Ho K, Melmed S: A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 3141–3148, 2010
12. Gondim JA, Almeida JP, Albuquerque LAF, Gomes E, Schops M, Ferraz T: Pure endoscopic transsfenoidal surgery for treatment of acromegaly: Results of 67 cases treated in a pituitary center. *Neurosurg Focus* 29(4):1-6, 2010
13. Gondim JA, Ferraz T, Mota I, Studart D, Almeida JP, Gomes E, Schops M: Outcome of surgical intrasellar growth hormone tumor performed by a pituitary specialist surgeon in a developing country. *Surg Neurol* 72:15–19, 2009
14. Gondim JA, Schops M, de Almeida JP, de Albuquerque LA, Gomes E, Ferraz T, Barroso FA: Endoscopic endonasal transsfenoidal surgery: Surgical results of 228 pituitary adenomas treated in a pituitary center. *Pituitary* 13: 68–77, 2010

15. Hazer DB, Isik S, Berker D, Güler S, Gürlek A, Yücel T, Berker M: Treatment of acromegaly by endoscopic transsphenoidal surgery: Surgical experience in 214 cases and cure rates according to current consensus criteria. *J Neurosurg* 119(6):1467-1477, 2013
16. Hofstetter CP, Mannaa RH, Mubita L, Anand VK, Kennedy JW, Dehdashti AR, Schwartz TH: Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas. *Neurosurg Focus* 29:E6, 2010
17. Jane JA, Starke RM, Elzoghby MA, Reames DL, Payne SC, Thorner MO, Marshall JC, Laws ER, Vance ML: Endoscopic transsphenoidal surgery for acromegaly: Remission using modern criteria, complications, and predictors of outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 96(9):2732-2740, 2011
18. Kaltsas GA, Isidori AM, Florakis D, Trainer PJ, Camacho-Hubner C, Afshar F, Sabin I, Jenkins JP, Chew SL, Monson JP, Besser GM, Grossman AB: Predictors of the outcome of surgical treatment in acromegaly and the value of the mean growth hormone day curve in assessing postoperative disease activity. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 1645-1652, 2001
19. Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C: Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: A magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurgery* 33: 610-617, 1993
20. Kreutzer J, Vance ML, Lopes MB, Laws ER Jr: Surgical management of GH-secreting pituitary adenomas: An outcome study using modern remission criteria. *J Clin Endocrinol Metab* 86(9): 4072-4077, 2001
21. Kristof RA, Grote A, Redel L, Neuloh G, Klingmüller D, Schramm J: The common consensus criteria have high predictive values for long-term postoperative acromegaly remission. *Acta Neurochir (Wien)* 153: 19-25, 2011
22. Krzentowska-Korek A, Gołkowski F, Bałdys-Waligórska A, Hubalewska-Dydejczyk A: Efficacy and complications of neurosurgical treatment of acromegaly. *Pituitary* 14:157-162, 2011
23. Ludecke DK, Abe T: Transsphenoidal microsurgery for newly diagnosed acromegaly: A personal view after more than 1,000 operations. *Neuroendocrinology* 83: 230-239, 2006
24. Melmed S: Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest* 119:3189-3202, 2009
25. Melmed S, Casanueva FF, Cavagnini F, Chanson P, Frohman L, Grossman A, Ho K, Kleinberg D, Lamberts S, Laws E, Lombardi G, Vance ML, Werder KV, Wass J, Giustina A; Acromegaly Treatment Consensus Workshop Participants: Guidelines for acromegaly management. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 4054-4058, 2002
26. Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, Clemmons D, Chanson P, Laws E, Schlechte J, Vance ML, Ho K, Giustina A: Guidelines for acromegaly management: An update. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 1509-1517, 2009
27. Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R: The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical 'cure'. *Eur J Endocrinol* 152:379-387, 2005
28. Ross DA, Wilson CB: Results of transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenoma in a series of 214 patients. *J Neurosurg* 68: 854-867, 1988
29. Shin SS, Tormenti MJ, Paluzzi A, Rothfus WE, Chang YF, Zainah H, Fernandez-Miranda JC, Snyderman CH, Challinor SM, Gardner PA: Endoscopic endonasal approach for growth hormone secreting pituitary adenomas: Outcomes in 53 patients using 2010 consensus criteria for remission. *Pituitary* 16(4):435-444, 2013
30. Tabae A, Anand VK, Barrón Y, Hiltzik DH, Brown SM, Kacker A, Mazumdar M, Schwartz TH: Endoscopic pituitary surgery: A systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg* 111: 545-554, 2009
31. Trepp R, Stettler C, Zwahlen M, Seiler R, Diem P, Christ ER: Treatment outcomes and mortality of 94 patients with acromegaly. *Acta Neurochir (Wien)* 147(3):243-251, 2005
32. Tutuncu Y, Berker D, Isik S, Ozuguz U, Akbaba G, Kucukler F.K, Aydin Y, Guler S: Comparison of octreotide LAR and lanreotide autogel as post-operative medical treatment in acromegaly. *Pituitary* 15: 398-404, 2012
33. Wagenmakers MA, Netea-Maier RT, van Lindert EJ, Pieters GF, Grotenhuis AJ, Hermus AR: Results of endoscopic transsphenoidal pituitary surgery in 40 patients with a growth hormone-secreting macroadenoma. *Acta Neurochir (Wien)* 153(7):1391-1399, 2011
34. Wang YY, Higham C, Kearney T, Davis JR, Trainer P, Gnanalingham KK: Acromegaly surgery in Manchester revisited the impact of reducing surgeon numbers and the 2010 consensus guidelines for disease remission. *Clin Endocrinol* 76(3): 399-406, 2012
35. Wilson CB: Neurosurgical management of large and invasive pituitary tumors. In: Tindall GT, Collins WF, (eds), *Clinical Management of Pituitary Disorders*. New York: New York Raven Press 1979: 335-342
36. Wilson TJ, McKean EL, Barkan AL, Chandler WF, Sullivan SE: Repeat endoscopic transsphenoidal surgery for acromegaly: Remission and complications. *Pituitary* 16: 459-464, 2013
37. Yano S, Kawano T, Kudo M, Makino K, Nakamura H, Kai Y, Morioka M, Kuratsu J: Endoscopic endonasal transsphenoidal approach through the bilateral nostrils for pituitary adenomas. *Neurol Med Chir* 49: 1-7, 2009
38. Yıldırım AE, Sahinoglu M, Divanlıoglu D, Alagoz F, Gurcay AG, Daglıoglu E, Okay HO, Belen AD: Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Treatment for Acromegaly: 2010 Consensus Criteria for Remission and Predictors of Outcomes. *Turkish Neurosurgery* DOI: 10.5137/1019-5149.JTN.11288- 14. 1