

Gamma-Knife Işın Uygulanan Hipofiz Adenomu Olgularının Radyolojik ve Endokrinolojik Sonuçlarının Birinci Yıl Analizi

First Year Radiological and Endocrinological Results of Pituitary Adenomas Treated With Gamma-Knife Radiosurgery

TÜRKER KILIÇ, AŞKIN ŞEKER, SELÇUK PEKER, MERİÇ ŞENGÖZ,
OĞUZHAN DEYNELİ, SEMA AKALIN, M. NECMETTİN PAMİR

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji (TK, AŞ, SP), Radyasyon Onkolojisi (MŞ) ve İç Hastalıkları (OD, SA) Anabilim Dalları, Marmara Üniversitesi Nörolojik Bilimler Enstitüsü (MNP), İstanbul

Geliş Tarihi: 25.4.2001 ⇔ Kabul Tarihi: 19.6.2001

Özet: **Amaç:** Gamma-Knife ışın cerrahisinin özellikle kalıntı ve nüks hipofiz adenomlarının tedavisinde giderek artan bir sıklıkla alternatif bir tedavi seçeneği olduğu görülmektedir. Bu çalışmada hipofiz adenomlarında gamma-knife tedavisinin birinci yıl sonuçları sunulacaktır. **Materyal-Metod:** Marmara Üniversitesi Gamma Knife Ünitesinde Ocak 1997- Ocak 2000 tarihleri arasında tedavi gören 82 hipofiz tümörü olgusu içinde takip süresi 1 yılı geçen 39 olgunun analizi yapılmıştır. Tüm olgular Gamma-Knife işlemi öncesinde ve 3 aylık periodlarla MRI, görme alanı ve kan hormon tetkikleri ile izlenmişlerdir. Bu rapor, sürmekte olan bu prospektif klinik analizin ilk sonuçlarını değerlendirmektedir.

Bulgular: Bir olgu hariç tüm vakalarda (% 98) tümör büyüme kontrolü sağlanmıştır. Endokrinolojik kontrol, birinci yılın sonunda, prolaktinoma olgularında % 66, GH adenomlarında %87, ACTH adenomlarında ise %50 dir. Kalıcı nitelikli radyasyona bağlı radyolojik değişiklik ya da klinik nörolojik bozulma saptanmamıştır. Kavernöz sinüse infiltrate adenomu olan bir hastada steroide yanıt veren geçici III. sinir paralizisi saptanmıştır.

Sonuç: İzlem süresinin henüz uzun dönemli olmaması sonuçların güvenilirliğini azaltmakla birlikte, bu ilk değerlendirme, Gamma Knife tedavisinin kalıntı ve nüks hipofiz tümörlerinde anatomik büyümeyi ve biyokimyasal kontrolü sağlamada etkili bir tedavi yöntemi olabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Gamma-Knife, Radyocerrahi, Hipofiz Adenomu

Abstract: Objective: In the current neurosurgical practice, Gamma-Knife radiosurgery can be used as an alternative treatment of residual or recurrent pituitary adenomas. In this study we present first year results of gamma-knife treated pituitary adenomas. **Methods:** Thirty-nine pituitary adenoma patients with follow-ups of at least one year, among a total number of 82 cases treated between January 1997 - January 2000 in Gamma-Knife Unit in Marmara University are analysed in this study. All cases were followed up by MRI, visual field, and blood hormone levels at every 3 months. This report presents results of analysis of ongoing prospective clinical study.

Result: Except one case, tumor growth control achieved in all cases. At first year, endocrinologic control 66% in prolactinoma cases, 87% in GH adenomas and 50% in ACTH adenomas. Irreversible radiological changes or clinical neurological are not observed. **Conclusion:** This initial assessment emphasizes that gamma-knife treatment can be an effective treatment modality for the control of anatomical growth and biochemical response in recurrent and residual pituitary adenomas, even in the short term period.

Key words: Gamma-Knife, Radiosurgery, Pituitary Tumor

GİRİŞ

Hipofiz adenomları çevre dokulara bası etkisi yaparak veya hormon aşırı salınımına bağlı yakınma ve bulgulara neden olan tümörlerdir (2). Günümüzde medikal tedavideki gelişmelere rağmen cerrahi girişim hala ilk sıradaki önemini korumaktadır (1). Mikroşirürji ve teknik gelişmelerle birlikte hipofiz adenomu cerrahisinde morbidite ve mortalite azalmakla birlikte belirli oranlarda komplikasyon oranı devam etmektedir (4). Bu alandaki en fazla deneyime sahip cerrahların serilerinde bile %15'den fazla kalıntı yada nüks adenom oranı bildirilmiştir (3, 7, 15, 16).

Fraksiyone radyasyon uygulaması (yeni bir cerrahiye aday olamayan, özellikle nüks ya da kalıntı adenomlarda kullanılagelen bir tedavi biçimidir (5). Ancak bu tedavi biçiminin anatomik selektivitesi istenilen düzeyde olmadığı için, anatomik ve endokrinolojik kontrol, panhipopituitarizm, temporal lob atrofisi, optik nöropati gibi önemli komplikasyonlar nedeniyle kısıtlanmaktadır (13, 14).

Gamma-Knife Işın-Cerrahisi ilk defa 1951 yılında Lars Leksell tarafından ortaya konulmuş ve intrakranial hedef dokunun tek seans ve yüksek doz irradiasyon ile tedavisi esasına dayanan yöntemdir (6). Günümüzde 125000'in üzerinde hasta gamma-knife ile tedavi edilmiştir. Bu hastaların yaklaşık %10'u hipofiz adenomlu hastalardır (6). Bu yazıda hipofiz adenomu tanısı ile kliniğimizde Gamma Knife tedavisi görmüş ve bir yılın üzerinde takipleri olan olguların değerlendirilmesi yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı Gamma Knife Ünitesinde Ocak 1997 ve Ocak 2000 arasında 36 aylık dönemde toplam 82 hipofiz adenomu olgusu tedavi edilmiştir. Bu hastalardan bir yılın üzerinde radyolojik, görme alanı, VEP ve endokrinolojik izlemleri olan 39 olgu değerlendirmeye alındı. Girişim öncesi her hastanın MR, hormon tetkikleri, VEP ve görme alanı muayenesi yapıldı. Hastalara Leksell stereotaktik çerçevenin lokal anestezi altında takılmasını takiben, T1 ve T2 ağırlıklı ve Gd-DTPA verilmesinden sonra aksiyel ve koronal MR incelemeleri elde edildi. Bu nöroradyolojik görüntüler Gamma Knife ana bilgisayarına aktarıldı. Daha sonra bu incelemeler üzerinde GammaPlan (LGP 5.12; Elekta AG, İsveç) yapıldı. GammaPlan nidus görünümünün her kesitte ekran üzerinde sınırlanarak elde olunan sanal

alan ve volüm üzerinde yapıldı. Bu sanal nidus, boyut özelliğine göre belirli bir çevresel izodoz eğrisi ile sardırıldı. Bu yapı içine yine her olgunun boyut, komşuluk ve diğer özelliklerine göre verilecek çevresel ve maksimum ışın dozu belirlendi. Tümörler her biri kendi özelliklerine göre belirlenen %45-60 arasında (ort %50.1 med %50) çevresel izodoz eğrisi sınırlandı.

Hastaların yaş ortalamaları 38.5 olup yaşlar 17 ve 70 arasında değişmektedir. Gamma Knife tedavisi yapılan 82 olgunun 46'sı (% 56) prolaktinoma, 24'ü (%30) büyüme hormonu adenomu, 4'ü (%2) ACTH salgılayan adenom, 1'i (%1)GH-prolaktin mikst adenom, 7'si (%9) ise hormon inaktif tümörlerdir. Bu hastalardan takip süreleri 1 yılı aşan 39 olgunun 18'i (%47) Prolaktinoma, 11'i (%28) Growth hormon adenomu, 4'ü (%5) ACTH salgılayan adenom, 1'i (%2) GH-prolaktin mikst adenom, 5'i (%13) ise hormon inaktif hipofiz adenomudur.

Olgulardan 3'ü hariç tümü (% 93) daha önce bir veya birden fazla cerrahi tedavi gören hastalardı. 24 hasta (%61) bir kez, 9 (%23) hasta iki kez, 6 (%14) hasta ise üç veya daha fazla ameliyat edilen hastalardı. 3 (%7) hasta yalnız intrasellar yerleşimliydi, 32 (%82) hastada adenom kavernoöz sinüse infiltrasyona uğramıştı, 4 (%10) hastada ise yalnız suprasellar yayılım mevcuttu.

Tümöre verilen maksimum ışın dozu 24-50Gy (Ort 37 Gy) idi. Optik sinir 10 Gy, kiazma 8 Gy altında doz alacak şekilde planlandı. Tümörün optik sinire çok yakın olduğu yerlerde optik sinir kalkanlama yöntemi ile korundu. Kalkanlama esasında tümöre gelen 201 adet Kobalt (Co⁶⁰) kaynağı sayısında azalma olmaktadır. Bu nedenle tümörün aynı Gy doz alınabilmesi için radyasyona maruz kaldığı süre bu olgularda uzatıldı.

İşinleme 201 adet Kobalt (Co⁶⁰) ışın kaynağı bulunan Gamma-Knife sistemi (Elekta Instruments, Stocholm, İsveç) kullanılarak tek seansta yapıldı. İşlem sonrası 40 mgr methylprednisolon verildi. Hastalar bir gün sonra taburcu edildi. İzlemleri 3 ayda bir MR, hormon değerleri ve görme alanı tetkikleri ile yapıldı.

SONUÇLAR

Sonuçlar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Anatomik Kontrol (Şekil 1,2)

Değerlendirme içine alınan 82 hastadan bir yıl ve üzerinde takibi olan 39 hastanın 1'i hariç tümünde büyüme kontrolü sağlanmıştır (%98). Tümör

Tablo I: Marmara Üniversitesi Gamma-Knife Ünitesinde tedavi edilen hipofiz adenomu olgularında elde edilen sonuçların diğer Gamma-Knife serileri ile karşılaştırılması

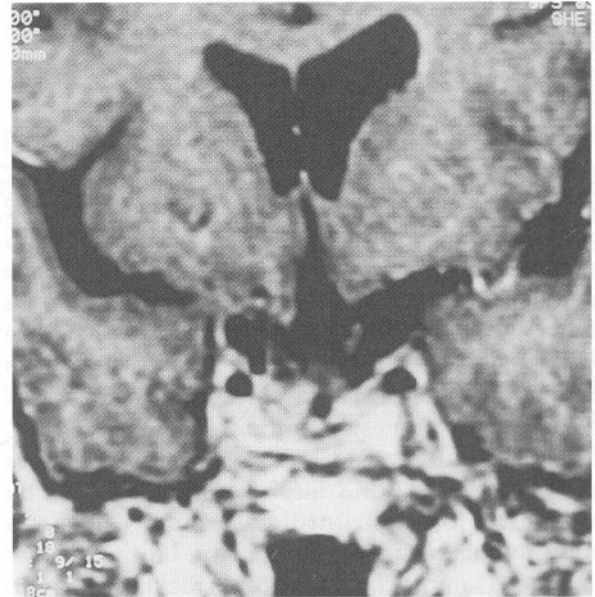
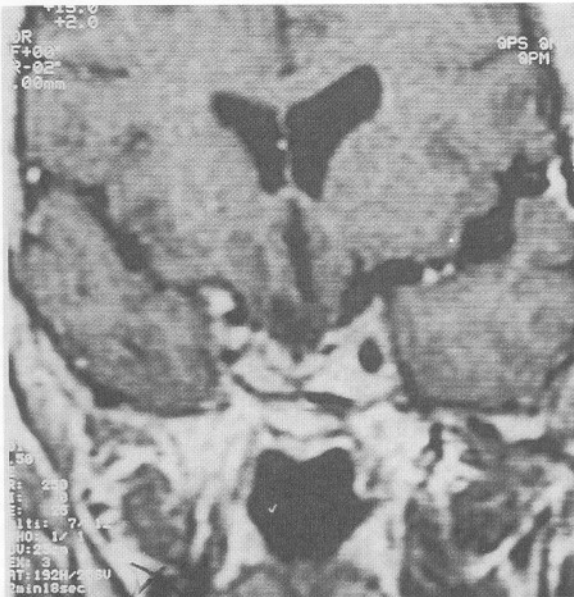
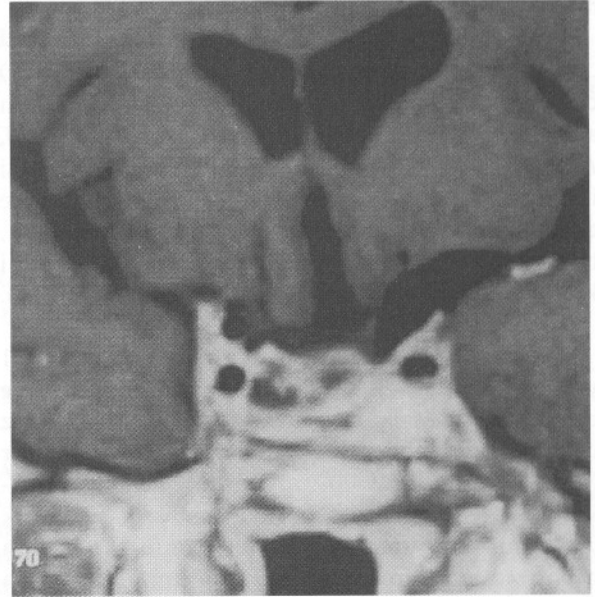
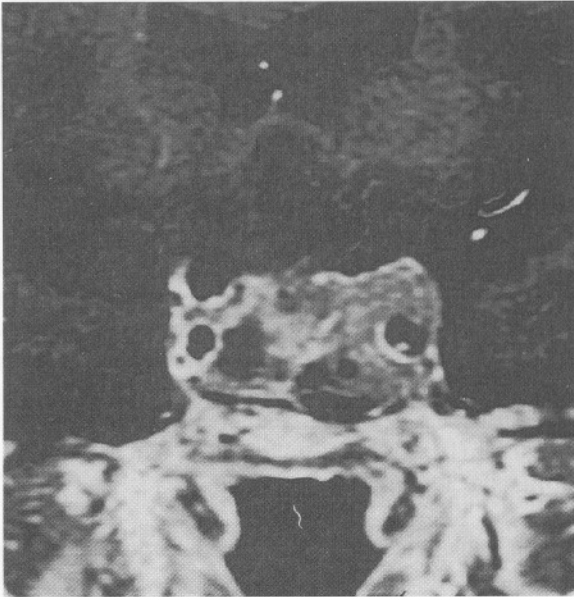
	Büyüme Kontrolü	PRL	GH	ACTH
Pittsburgh Üniversitesi (87 olgu) (18)	%94	%72	%77	%52
Morange-Ramos ve ark nın serisi (25 olgu) (11)		%64	%77	%66
Martinez ve ark. (30 olgu) (10)	%100	%85	%60	%100
Park ve ark. (37 olgu) (12)	%96	%71	%57	%40
Marmara Üni.(39 olgu)	%97.5	%66	%82	%50

boyutlarında büyüme görülen bir hasta kliniğimize refere eden merkez tarafından transsfenoidal yolla tekrar opere edilmiştir.

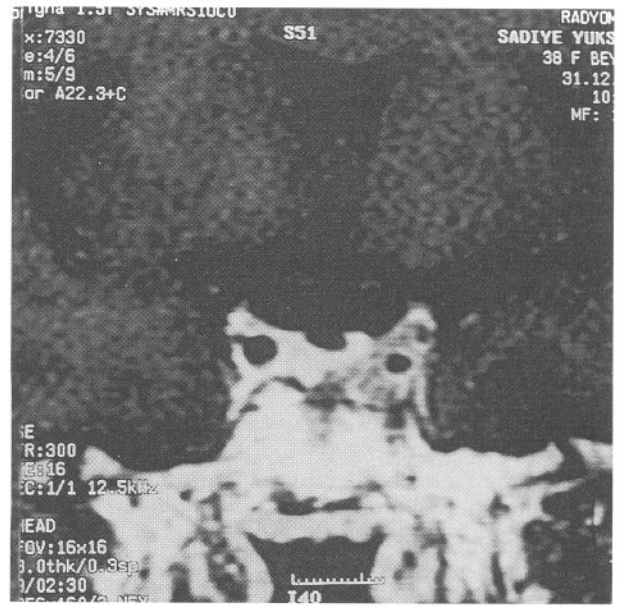
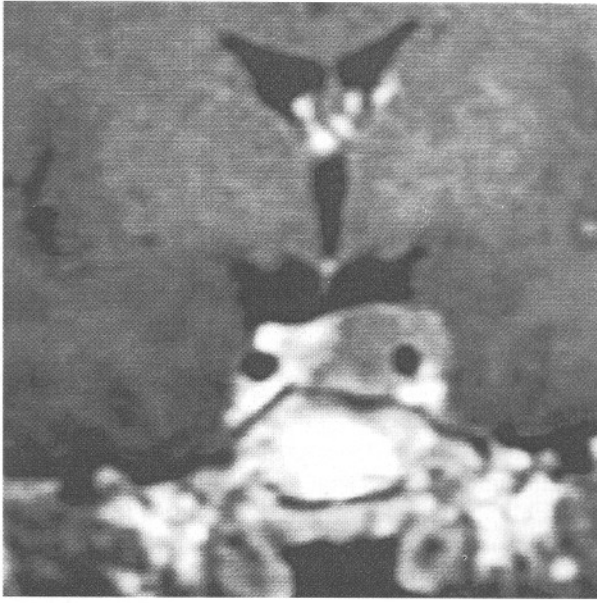
Radyolojik olarak olguların kontrol MR'larında tümörün merkezinden başlayan ve periferik doğru genişleyen kontrast tutlumunda azalma saptandı. Çevre nöral dokuda kontrol dönemi içinde radyonekroz gelişmediği belirlendi.

Biyokimyasal Kontrol (Şekil 3,4,5)

Hormon aktif tüm adenomların ilgili kan



Şekil 1: Daha önce ikisi transsfenoidal, biri transkranyal üç kez ameliyat geçiren hastanın Gamma-Knife esnası (sol üst), Gamma-knife sonrası 6. Ay (sol alt), 12. Ay (sağ üst) ve 18. Ay (sağ alt) koronal MRI kesitleri görülmektedir.



Şekil 2: Daha önce transsfenoidal yolla ameliyat edilmiş sol kavernoöz sinüse infiltrasyon gösteren hipofiz adenomunun Gamma-knife tedavisi esnasındaki (sol) ve bir yıl sonraki (sağ) koronal MRI kesitleri görülmektedir.

hormon düzeylerinde özellikle 6. aydan başlayarak değişen oranlarda azalmalar saptanmıştır. Bir yıllık izlem süresi içinde, prolaktinomalı 18 olgudan 12 olguda (%66) normal değerlere indiği görülmüştür. GH adenomu olan 11 hastanın 9'unda (%82) GH salınımının kontrol altına alındığı görülmüştür. ACTH salgılayan hipofiz adenomu olan 4 olgudan 2 sinde (%50) hormon değerlerinin normale indiği saptanmıştır. PRL ve GH adenomlarında hormonal değerleri normale inen hastalar, Gamma-Knife tedavisi öncesinden itibaren kullanmakta oldukları medikal tedaviyle birlikte bu olumlu sonuca ulaşmışlardır. Birinci yıl içerisinde medikal tedavisi -gerek kalmadığı için- sonlandırılan hasta yoktur.

Komplikasyonlar

Bir hastanın (%2) yapılan 6. ay kontrollerinde büyüme görülmüş ve hastaya tekrar ameliyat önerilmiştir.

Bir hastada (%2) steroid tedavisine cevap veren geçici III. sinir parezisi gelişmiştir. Hastanın nörolojik defisiti işlem sonrası 6. ayda ortaya çıkmış ve tedavinin 4. haftasında sona ermiştir. Kavernoöz sinüs yayılımı olan bu hastada ilgili III. kranial sinir 16 Gy doz almıştı.

Görme alanı tetkiklerinde yeni defisite rastlanmamıştır. Optik nöropatiyle karşılaşmamıştır.

Hastaların endokrinolojik izlemlerinde Gamma-Knife sonrası oluşan hipopituitarizm bulgusu belirlenmemiştir.

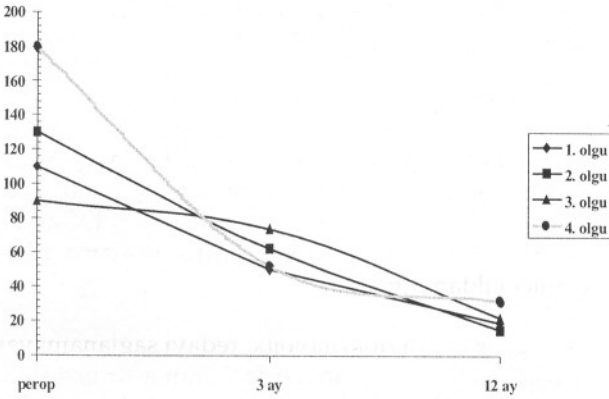
TARTIŞMA

Gamma-Knife latent döneme sahip olan bir tedavi biçimidir. Tedavinin etkilerini ve başarısını değerlendirebilmek için selim tümörlerde ve AVM'lerde zaman içerisinde kendiliğinden belirlenmiş olan süre 2 yıldır (6). Bu önemli konu göz önünde bulundurulmakla birlikte, halen devam etmekte olan prospektif bu klinik çalışmanın birinci yıl sonuçları, Gamma-Knife tedavisinin en azından fraksiyone radyoterapiden daha olumlu olduğunu ortaya koymaktadır (10,11,12,13,14,18). Aslında nöroanatomik selektivite sorunu (konvansiyonel radyoterapiye göre) büyük ölçüde çözümlenmiş Gamma-Knife tedavisinin, (konvansiyonel radyoterapiden farklı olarak) hücre fazından bağımsız etkisiyle diğer yöntemin yerini alması teorik açıdan bir sürpriz değildir. Bu ara rapor, halen cerrahi sonrası birçok hastanın konvansiyonel radyoterapiye gönderildiği ülkemizde, bu konuya dikkat çekmek amacıyla yazılmıştır.

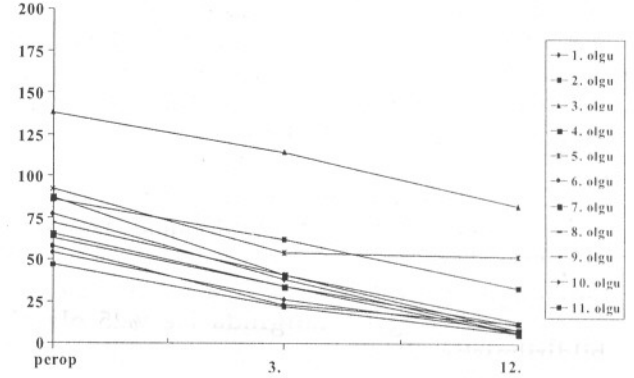
Yeniden cerrahinin yüksek risk taşıdığı kalıntı ve nüks hipofiz adenomları olgularında Gamma-Knife düşünülmelidir.

PRL salgılayan adenomlar sıklıkla ilk adım olarak uygulanması gereken ilaç tedavisine olumlu yanıt verirler, ancak anatomik ve endokrinolojik

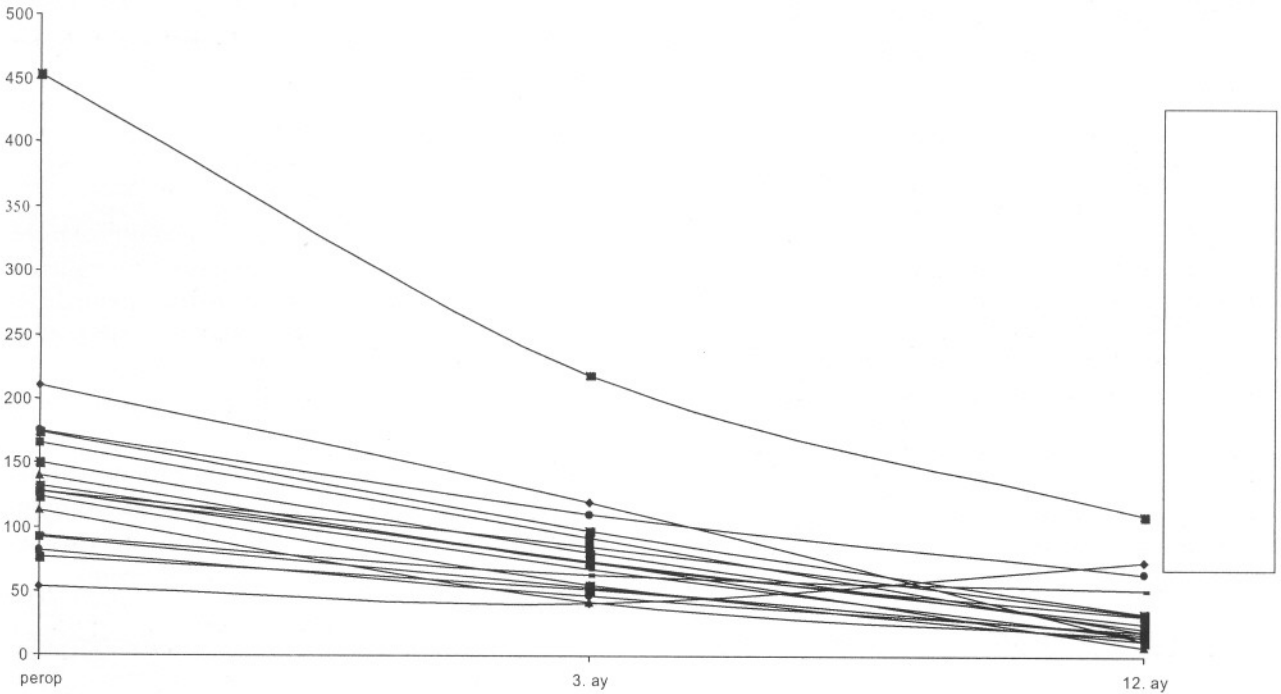
ACTH Düzeyi (pg/ml)



Büyüme Hormonu Düzeyi



Prolaktin Hormonu Düzeyi (ng/ml)



Şekil 3: Endokrin aktif olguların ilk bir yıl içerisindeki hormon düzeyleri izlenmektedir.

iyileşme sağlamak için hipofiz adenomlarında kullanılan standart tedavi öncelikle transsfenoidal, ikincil olarak da transkranial yolla cerrahi uygulamaktır (8,9,17). Özellikle transsfenoidal cerrahide ciddi komplikasyonların oranı günümüzde oldukça küçük rakamlara indirilmiştir. Ciric ve ark. (4) ABD nöroşirürjiyenleri arasında yaptıkları ankete dayalı bir çalışmada transsfenoidal cerrahinin %3.9 BOS fistülü, %1.8 yeni görme defisiti, %19.4 pituitier yetmezlik ve %0.9 ölüm riski taşıdığını

bildirmişlerdir. Ancak kalıntı tümör belirlenmesi veya nüks adenom oluşması, bu alandaki en tecrübeli transsfenoidal cerrahların serilerinde bile %15'lerden aşağı değildir (15,16). İkinci kez yapılan cerrahinin başarı oranı belirgin oranda daha düşük, komplikasyon oranı ise yüksektir. Laws (7) daha önce transsfenoidal cerrahi, medikal tedavi yada radyoterapi uygulanmış ve ikinci adım olarak transsfenoidal cerrahi uyguladığı 158 hastanın başarı oranlarının belirgin oranda düşük, komplikasyon

oranlarının ise yüksek olduğunu belirtmiştir. Özellikle kavernöz sinüse infiltrate adenomlarda rezidüel tümör kaldığı bilinen bir gerçektir. Bu nedenlerle Gamma Knife yeniden ameliyat edilmesi planlanan kalıntı yada nüks adenomlarda birinci yıldan itibaren tümör büyüme kontrolü sağlayan bir yöntem olarak düşünülmelidir.

Daha önce transsfenoidal cerrahi, medikal tedavi yada radyoterapi uygulanmış hastalarda endokrin sorunların (yeniden) cerrahi sonrası tedavi edilme oranları akromegalide %56, prolaktinomada %36 ve Cushing hastalığında ise %25 olarak bildirilmiştir (7). Dolayısıyla daha önce tedavi edilmiş olgularda devam eden endokrinolojik sorunun transsfenoidal girişim ile çözümlenebilmesi yüzdesi beklenenden düşüktür, bu nedenle Gamma-Knife hormonal hipersekresyon nedeniyle (yeniden) operasyonu düşünülen daha önce cerrahi (ya da medikal) tedavi almış olgularda endokrinolojik çözüm için de düşünülmeleri gereken bir tedavi biçimidir.

Gamma-Knife hipofiz adenomlarının tedavisinde fraksiyone radyoterapiden önce düşünülmeleri gereken yöntemdir:

Fraksiyone radyasyon tedavisi cerrahi tedavinin yeterli çözüm sağlamadığı olgularda konvansiyonel olarak kullanılagelen tedavi yöntemidir (14). Bu tedavi ile anatomik kontrol sağlanması oranı son yıllarda %76-97 oranlarına kadar çıkmıştır (13). Endokrinolojik tedavi sağlanabilmesi yüzdesi ise ancak %38-70 oranlarında bildirilmiştir (13,14). Ancak fraksiyone radyasyon tedavisinin komplikasyonları %12-100 oranında görülen hipopituitarizmi, %2-4 oranında optik nöropatiyi, (15 yıl içerisinde) %2.7 oranında yeni tumor indüksiyonunu içerir (13). Temporal lob atrofi bu tedavi sonrasında sıklıkla rastlanan bir durumdur (19).

Yalnızca birinci yıl izlem sonuçları bile (Gamma-Knife'in tedavi başarısı için standart ölçüm süresi 2. yıldır.) Gamma-Knife tedavisinin konvansiyonel fraksiyone radyasyon tedavisinden daha iyi anatomik ve endokrinolojik kontrol sağladığını ve daha az komplikasyona yol açtığını göstermiştir (10,11,12,18). Konvansiyonel tedaviye göre nöroanatomik selektivitesi çok daha yüksek, etki mekanizması hücre siklusuna bağlı olmayan Gamma-Knife'in uzun dönem sonuçlarının daha da olumlu yönde olacağını beklenebilir.

Konvansiyonel fraksiyone radyasyon tedavisi cerrahi tedaviden sonra lezyon Gamma-Knife tedavisine uygun değilse düşünülmesi gereken tedavi yöntemi olmalıdır.

SONUÇ

1. Hipofiz adenomlarında, Gamma-Knife cerrahi sonrası kalıntı ve nüks hipofiz adenomlarında düşünülmesi gereken ikinci adım tedavi biçimidir. Gamma-Knife'in anatomik kontrol sağlama etkisi birinci yıldan itibaren görülür.

2. Yeterli endokrinolojik tedavi sağlanamayan cerrahi uygulanmış olgularda Gamma-Knife birinci yıldan başlayarak (medikal tedavi desteğinde) olumlu sonuçlar vermektedir.

3. Özellikle fraksiyone radyasyon tedavisi ile karşılaştırıldığında Gamma-Knife, komplikasyonlar açısından, birinci yıl sonuçları itibariyle, üstünlük sağlamaktadır.

Yazışma Adresi: Dr Türker Kılıç

Marmara Üniversitesi Hastanesi
Beyin ve Sinir Cerrahisi ABD
Tophanelioglu Cad No:13-15
Altunizade İstanbul
Faks: 0216 327 5249
Tel: 0532 514 1498
Email: turkilic@turk.net

KAYNAKLAR

1. Andrews DW. Pituitary adenomas. Curr Opin Oncol 9 (1):55-60,1997
2. Baulti JM, Marcus RB, Jr. Pituitary adenomas: current methods of diagnosis and treatment. Oncology (Huntingt) 11 (6): 791-6; discussion 798, 1997
3. Ciric I, Mikhael M, Stafford T, Lawson L, Garces R. Transsfenoidal microsurgery of pituitary macroadenomas with long-term follow-up results. J Neurosurg 59 (3): 395-401, 1983
4. Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, Pierce D. Complications of transsfenoidal surgery: Results of a national survey, reviews of the literature, and personal experience. Neurosurgery 40: 225-237, 1997
5. Flickinger JC, Nelson PB, Martinez AJ, Taylor FH, Deutsch M, Robinson AG. Radiotherapy of non-functional adenomas of the pituitary gland. results with long-term follow-up. Cancer 63: 2409-14, 1989
6. Kılıç T, Peker S, Pamir M. Gamma-Knife Işın Cerrahisi: tekniği, Endikasyonları, Sonuçları, Sınırları. Türk Nöroşirürji Dergisi 10 (2): 115-136, 2000
7. Laws ER, Fode NC, Redmond MJ. Transsfenoidal surgery following unsuccessful prior therapy. An assesment of benefits and risks in 158 patients. J

- neurosurg 63 (6): 823-9, 1985
8. Laws ER, Thapar K. Surgical management of pituitary adenomas. Baillieres Clin Endocrinol Metab 9 (2): 391-405, 1995
 9. Laws ER, Vance ML, Thapar K. Pituitary surgery for the Management of Acromegaly. Horn Res 53 Suppl S3: 71-75, 2000
 10. Martinez R, Bravo G, Burzaco J, Rey G. Pituitary tumors and gamma knife surgery. Clinical experience with more than two years of follow-up. Stereotact Funct Neurosurg 70 Suppl 1:110-8, 1998
 11. Morange-Ramos I, Regis J, Dufour H, Andrieu JM, Grisoli F, Jaquet P, Peragut JC. Short-term endocrinological results after gamma knife surgery of pituitary adenomas. Stereotact Funct Neurosurg 70 Suppl 1: 127-38, 1998
 12. Park YG, Chang JW, Kim EY, Chung SS. Gamma knife surgery in pituitary microadenomas. Yonsei Med J 37 (3): 165-73, 1996
 13. Rush S, Cooper P. Symptom resolution, tumor control, and side effects of following postoperative radiotherapy for pituitary macroadenoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 37: 1031-34, 1997
 14. Salinger D, Brady L, Myamoto C. Radiation therapy in the treatment of pituitary adenomas Am J Clin Oncol 15:467-73, 1992
 15. Tindall GT, Hering CJ, Clark RV, Adams DA, Watts NB. Cushing's disease results of transsfenoidal microsurgery with emphasizes on surgical failures. J Neurosurg 72(3): 363-9, 1990
 16. Tindall GT, Oyesiku NM, Watts NB, Clark RB, Christy JH, Adams DA. Transsfenoidal adenomectomy for growyh hormone secreting pituitary adenomas in acromegaly: Outcome analysis and determinanats of failure. J Neurosurg 78(2): 205-15, 1993
 17. Weiss M. Pituitary tumors: an endocrinological and neurosurgical challenge. Clin Neurosurg 39:114-22, 1992
 18. Witt T, Kondziolka D, Flickinger J, Lunsford L. Gamma-Knife radiosurgery for Pituitary adenoma : Gamma-Knife Brain Surgery. Vol.14 Basel: Karger, pp: 114-127, 1998
 19. Zierhut D, Flentje M, Adolph J, Erdmann J, Raue F, Wannenmacher M. External radiotherapy of pituitary adenomas. Int. J Radiat Oncol Biol Phys 33: 307-314, 1995