



Araştırma

DOI: 10.5137/1019-5157.TND.3331

Geliş Tarihi: 28.06.2024
Kabul Tarihi: 17.11.2024

Hipofizer Cushing Hastalığında Endoskopik Yaklaşımın Nüansları

Nuances of the Endoscopic Approach in Pituitary Cushing's Disease

Atakan EMENGEN¹, Eren YILMAZ³, Aykut GÖKBEL¹, Burak CABUK², İhsan ANIK², Savaş CEYLAN¹¹Bahçeşehir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye²Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye³Cihanbeyli Devlet Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Konya, Türkiye

Yazışma adresi: Atakan EMENGEN ✉ dratakanemengen@gmail.com

ÖZ

AMAÇ: Cushing hastalığı, hipofiz adenomundan salgılanan adrenokortikotropik hormon (ACTH) nedeniyle endojen hiperkortizolizm ile karakterize bir patolojidir. Bu çalışma, 2001 ve 2021 yılları arasında, endoskopik olarak gerçekleştirilen ACTH adenomu vakalarını retrospektif olarak gözden geçirmeyi amaçlamıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER: Ağustos 1997 ile Eylül 2021 tarihleri arasında, Tıp Fakültesi Hipofiz Araştırma Merkezinde Cushing hastalığı için toplam 344 hasta opere edildi. Bu hastaların verileri retrospektif olarak analiz edildi. Tıbbi kayıtlar, laboratuvar çalışmaları, radyolojik görüntüler ve ameliyat videoları analiz edildi. Bazı vakalarda, nüks oranları ve farklı patolojik sonuçlar da belirtildi.

BULGULAR: Hastaların yaş ortalaması 38 idi (min 8, maks 72). Preoperatif MRG'lerinde 210 mikroadenom, 84 makroadenom ve 50 hastada lezyon belirlenememişti. 344 hastanın 194'ünde selektif adenomektomi (koruyucu cerrahi) gerçekleştirildi. 150 hastada ise eksplorasyon cerrahisi veya parsiyel hipofizektomi/hemihipofizektomi gerçekleştirildi.

SONUÇ: Cerrahin deneyimi ve uygun cerrahi stratejinin kararı, Cushing hastalığının tedavisinde sonuç üzerinde etkilidir. Cushing hastalığının cerrahi tedavisinde, psödokapsüler rezeksiyon, selektif adenomektomi ve hipofizektomi gibi farklı tanımlamalar yapılırken, nüks oranlarının yüksekliği nedeniyle farklı yaklaşımlar geliştirilmelidir.




ANAHTAR SÖZCÜKLER: Cushing hastalığı, Hipofiz tümörü, Endoskopik transsfenoidal cerrahi

ABSTRACT

AIM: Cushing's disease is a pathology characterized by endogenous hypercortisolism due to adrenocorticotrophic hormone (ACTH) secreted from a pituitary adenoma. This study aimed to retrospectively review endoscopically performed ACTH adenoma surgery cases between 2001 and 2021.

MATERIAL and METHODS: A total of 344 patients were operated on for Cushing's disease at the Pituitary Research Center. The data of these patients were analyzed retrospectively. Medical records, laboratory studies, radiological images, and surgery videos were analyzed. In some cases, recurrence rates and different pathological results were also noted.

RESULTS: The average age of the patients was 38 years (min 8, max 72). Preoperative MRIs revealed 210 microadenomas, 84 macroadenomas, and 50 patients with no lesions. Selective adenomectomy (preventive surgery) was performed in 194 of 344 patients. Exploratory surgery or partial hypophysectomy/hemihypophysectomy was performed in 150 patients.

Atakan EMENGEN  : 0000-0002-6853-1540Eren YILMAZ  : 0000-0003-0103-3085Aykut GÖKBEL  : 0000-0002-9332-3321Burak CABUK  : 0000-0003-1198-3869İhsan ANIK  : 0000-0003-2567-7969Savaş CEYLAN  : 0000-0002-2747-8907

Bu eser "Creative Commons Atıf-GayriTicari-4.0 Uluslararası Lisansı" ile lisanslanmıştır.

CONCLUSION: The surgeon's experience and the decision on the appropriate surgical strategy have an impact on the outcome in the treatment of Cushing's disease. While various definitions have been made for the surgical treatment of Cushing's disease such as pseudocapsular resection, selective adenomectomy, and hypophysectomy, different approaches must be developed due to the high recurrence rates.

KEYWORDS: Cushing's disease, Pituitary tumor, Endoscopic transsphenoidal surgery

■ GİRİŞ

Cushing hastalığı, hipofiz adenomundan salgılanan adrenokortikotropik hormon (ACTH) nedeniyle endojen hiperkortizolizm ile karakterize bir patolojidir. Başarılı bir şekilde tedavi edilen hastaların uzun vadeli mortalite oranları genel nüfusa benzer olduğundan hastalığın başarılı bir şekilde yönetilmesi son derece önemlidir (8,9,30).

Cushing hastalığı genellikle bir hipofiz adenomu ile ilişkilendirilmesine rağmen, bazı vakalarda manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) adenomu tespit edilemeyebilir (14). Negatif MRG genellikle mikroadenom vakalarında görülür (13). MRG'de adenom bulunmasına rağmen bazı hastalarda remisyon elde edilememesi, hipofiz bezinin farklı bir yerinde lezyon (lar) olabileceğini düşündürülebilir (6,24,34,39). Pseudokapsül varlığı, cerrahi rezeksiyon sonrası remisyonu engelleyen başka bir neden olabilir. Pseudokapsül, infiltratif adenom hücrelerini içerir ve cerrahi olarak rezeksiyon oranlarını etkiler (10,22). Bu sebepler, önceden literatürde belirtilen değişken remisyon oranlarının önde gelen nedenleri olabilir.

Uygun tedaviden sonra, remisyon oranlarının cerrahın deneyimine bağlı olarak tedavi merkezleri arasında %59 ila %98 arasında değiştiği bildirilmektedir (2,3,9,14,18,19,20,27,31,36,44). Her hastada operasyon sonrası normal hipofiz fonksiyonunun korunması hedeflenmektedir. Cushing hastalığı olan hipofiz adenomu hastaları cerrah için hâlâ en büyük zorluğu oluşturmaktadır. Farklı patolojik yapıları olan ACTH adenomları için farklı cerrahi teknikler tanımlanmıştır. Ana cerrahi strateji selektif adenomektomidir (koruyucu cerrahi). Transsfenoidal endoskopik cerrahi, etkinliği, tolere edilebilirliği ve düşük komplikasyon oranları nedeniyle hipofiz adenomları için optimal tedavidir (15).

Bu çalışmada, transsfenoidal endoskopik cerrahi ile tedavi edilen 344 Cushing adenomu vakası tartışılmıştır. Bu çalışma, 2001 ve 2021 yılları arasında, endoskopik olarak gerçekleştirilen ACTH adenomu vakalarını retrospektif olarak gözden geçirmeyi amaçlamıştır.

■ GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamız için Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından GOKAEK-2021/277 nolu proje onayı alınmıştır.

Ağustos 1997 ile Eylül 2021 tarihleri arasında, Tıp Fakültesi Hipofiz Araştırma Merkezi'nde Cushing hastalığı için toplam 344 hasta opere edildi. Bu hastaların tamamına tek bir cerrah tarafından gerçekleştirilen 380 endoskopik transsfenoidal yaklaşım uygulandı. Bunların 36'sı nüks nedeniyle yeniden ameliyat edildi.

Bu hastaların verileri retrospektif olarak analiz edildi. Tıbbi kayıtlar, laboratuvar çalışmaları, radyolojik görüntüler ve ameliyat videoları analiz edildi. Bazı vakalarda, nüks oranları ve farklı patolojik sonuçlar (diffüz ACTH hiperplazisi ve çoklu adenomlar gibi) da belirtildi.

Bazı vakalarda, sadece MRG'lerde gözlenen adenomu çıkarmakla kalınmadı, aynı zamanda, diffüz hastalığı ve doku tutulumunu değerlendirmek için çoklu insizyonlar yaparak veya subtotal hipofizektomi gerçekleştirilerek de operasyonlar gerçekleştirildi. Ayrıca, erken postoperatif yüksek kortizol seviyeleri olan ve remisyonu girmeyen hastalar yeniden ameliyat edildi.

Cerrahi ve endokrinolojik bilgileri veya MRG'leri eksik olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Preoperatif Değerlendirme

Endokrinoloji

Tüm hastalar Cushing hastalığının tipik belirtileri ve bulguları ile laboratuvar bulguları açısından değerlendirilmiştir. Açlık ACTH ve kortizol ölçümleri, ön hipofiz fonksiyon testleri ile birlikte değerlendirilmiştir. Düşük doz deksametazon baskılanma testi (DST) sonrası, 1.8 µg/dL üzerinde kortizol değeri hastalığın ilk kanıtı olarak kabul edilmiştir. Gece yarısı kortizol ve 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyleri de değerlendirilmiştir. Yüksek doz (8 mg) DST daha sonra uygulanmış; Cushing hastalığı, bazal kortizol düzeyinin %50'den fazlasının baskılanması olarak tanımlanmıştır.

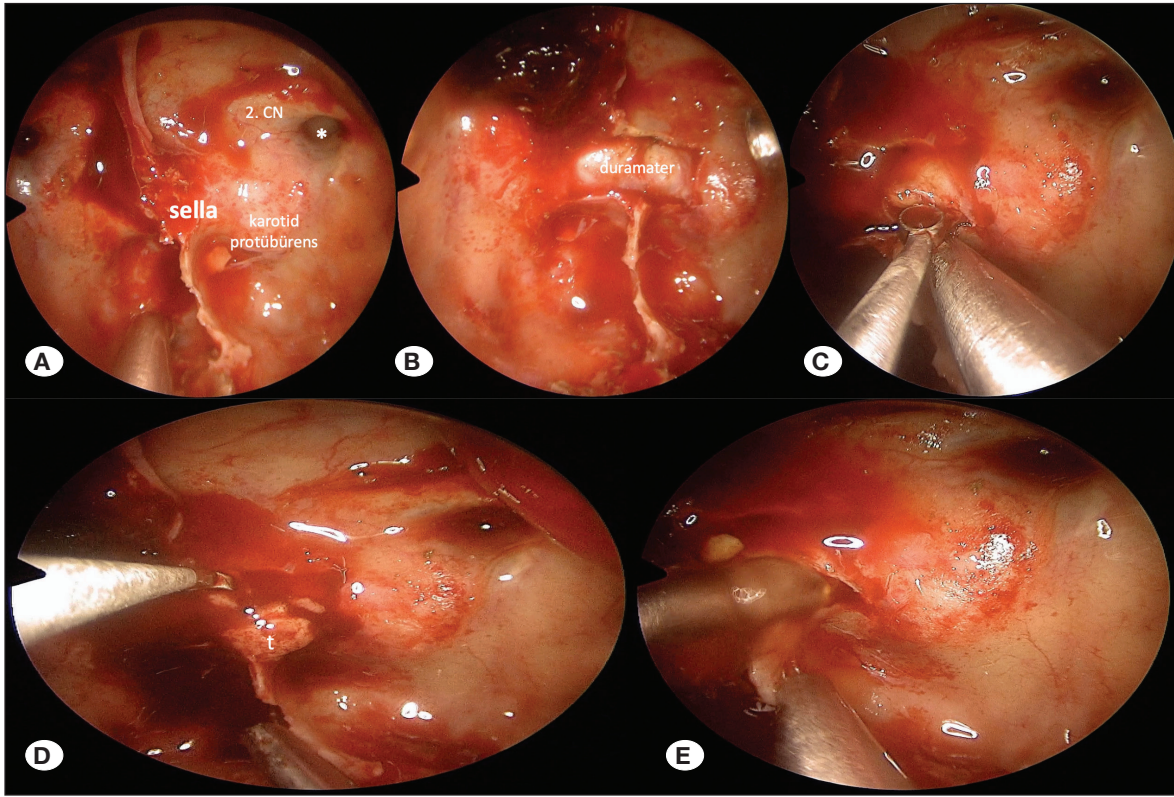
Radyoloji

Tüm hastalara preoperatif paranazal sinüs bilgisayarlı tomografi ve gadolinyumlu MRG çekildi. Hipofiz tümörünü doğrulamak için sırasıyla koronal ve sagittal düzlemlerde T1 ve T2 ağırlıklı 1.5 veya 3 Tesla MR görüntüleri alındı. Dinamik ve kontrast sonrası görüntüler, bez-lezyon kontrast belirginliği, lezyon homojenliği ve lezyon sınırlarının ayırt edilmesi açısından değerlendirildi. Mikroadenomlar, boyutu 10 mm'e eşit veya daha küçük olan tümörler olarak tanımlandı. MRG negatif olan hastalarda, preoperatif kontrastlı MRG'de belirgin bir tümör saptanmadı.

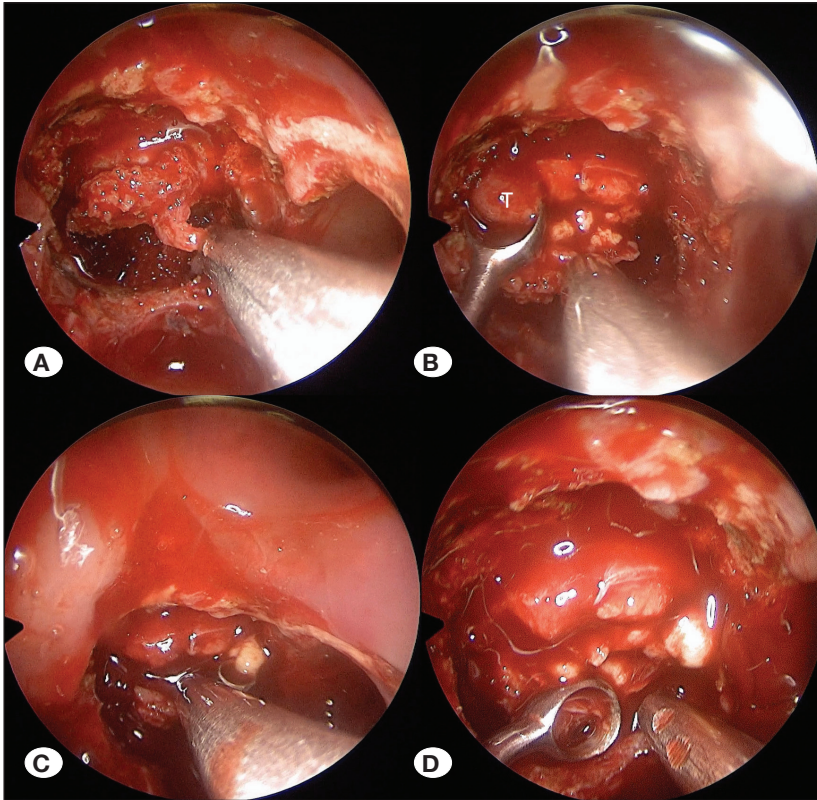
IPSS, hiperkortizolizm olan hastalarda Cushing hastalığının ayırıcı tanısını doğrulamak için primer endokrinolog tarafından kullanılıyorsa veya Cushing hastalığı olan vakalarda MRG negatifse yapılabilir. İnvaziv bir prosedür olduğu için ve ciddi riskleri sebebiyle, serimizde rutin olarak kullanılmadı (42).

Cerrahi

Tüm hastalar, 4 mm lens çapına sahip rijit endoskop kullanılarak endoskopik sfenoidal teknik kullanılarak ameliyat edildi. Tüm hastalara endoskopik endonazal girişim uygulandı.



Şekil 1: A) Sfenoid sinüs içerisinde anatomik yapıların görüntülenmesi B) Sella tabanının açılarak duramaterin görülmesi C) Küret yardımı ile tümör dokusunun hipofiz içerisinde aranması D) Hipofizin sol posteriorundan çıkartılan tümör E) Hipofiz içerisinde serum fizyolojik ile yıkanması (*)Optiko-karotid reses (t) tümör.



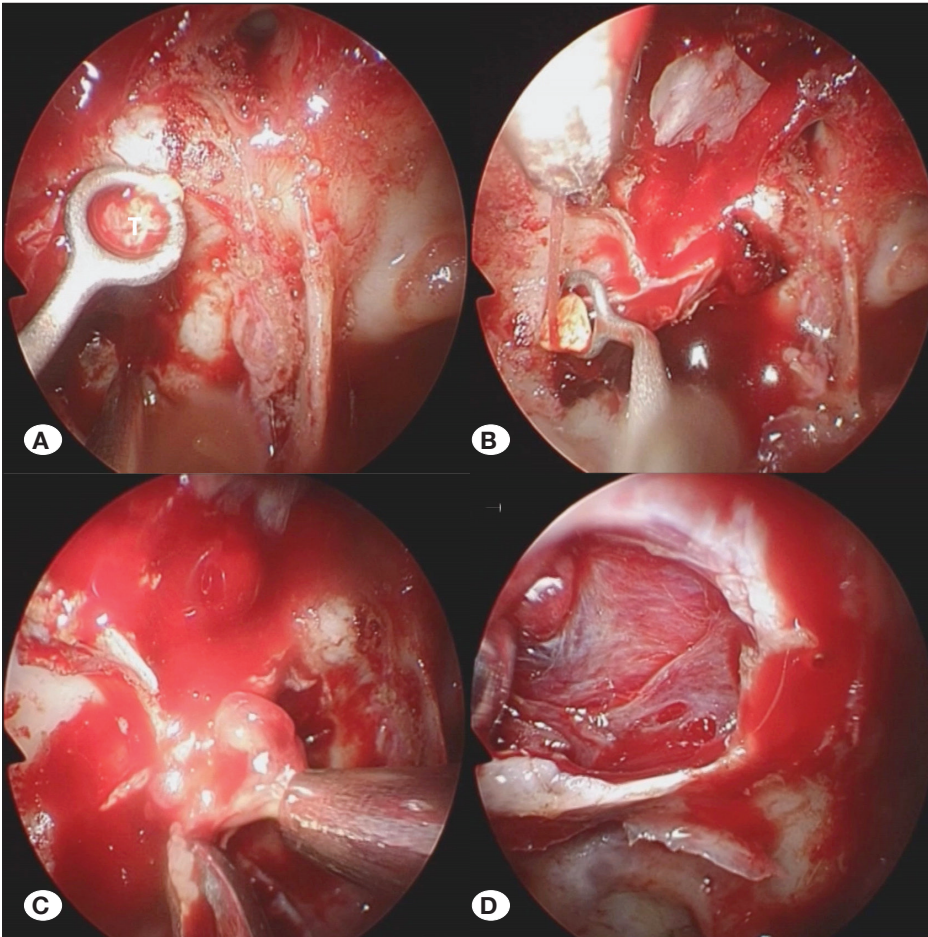
Şekil 2: A) Rekürren Cushing hastasında sella ve fibrozis dokusunun görüntülenmesi B) Sella açıldıktan sonra sol yarımda küret yardımı ile çıkarılan tümör dokusu C) Küret ile sellanın sol yarımı kontrol ediliyor ve normal hipofiz dokusu ile karşılaşıyor D) Hipofiz dokusunda mikro kesi uygulanarak tüm dokunun eksplorasyonu.

MRG pozitif hastalarda selektif adenomektomi (koruyucu cerrahi) tekniği uygulandı. Duramaterde adenom olan tarafta yatay bir insizyon yapıldı. Adenom rezeksiyonu, aspiratör ve küretlerle yapıldı. Negatif MRG olan hastaların incelenmesi için cerrahi teknik, IPSS pozitif tarafın açılmasını ve patolojik doku eksizyonunu içeriyordu. IPS örnekleme yapılmayan hastalarda her iki tarafa da aynı prosedür uygulandı. Hemi-hipofizektomi veya subtotal-hipofizektomi sadece nüks eden lezyonları olan hastalarda veya operasyon sırasında adenom rezeksiyonu sonrası cerrahın tatmin olmaması sebebiyle yapıldı.

Preoperatif MRG sonrası, eğer mümkünse, mikroadenomlar (4-10 mm), makroadenomlar ve kavernoöz sinüsü invaze eden adenomlar için selektif adenomektomi (koruyucu cerrahi) uygulandı. MRG'lerde görünen adenomun çıkarılmasının yanı sıra, aşağıdaki durumlarda hipofiz bezine çoklu insizyonlar da yapılarak eksploratif cerrahi uygulandı:

1. Çapı 4 mm veya daha küçük ACTH-adenomları
2. MRG (-) vakalar
3. Preoperatif olarak belirlenen çoklu adenomlar
4. Cerrah hâlâ tatmin olmamışsa ve MRG'lerde görülen tümörle karşılaştırıldığında çıkarılan adenom hacmi yetersizse (subjektif kriterler).

Eksplorasyon cerrahisi geniş sfenoidal açılım gerektirebilir. İki karotid tüberkülü arasındaki sella tabanı motor ve kerrison yardımı ile açılır. Kavernoöz sinüsün bilateral medial duvarı, diyafragma sella ve hipofiz bezinin inferior kısmı görüntülenerek tüm anterior hipofiz bezi incelenir. Sellar duranın açılmasının ardından, adenomun olduğu tarafta küçük bir insizyon yapılır. Hipofiz kapsülü ve sellar dura mikro hook ile disekte edilir, ardından mikromakaslar, adenoma en yakın yerden hipofiz kapsülünü açmak için kullanılır. Pseudokapsül görünürse, total-selektif adenomektomi yapmak için ekstrapsödokapsüller disseksiyon denir. Adenom çıkarıldıktan sonra, dört tanımlamadan birine sahip olan tüm vakalarda bezin her iki tarafı ve orta hattı mikro kesiler yapılarak açılır. Anterior hipofiz bezi, rezidüel tümörü veya difüz ACTH-hiperplaziyi bulmak için nörohipofize kadar incelenir. Eğer adenom, 3 dikey insizyon yapılmasına rağmen bulunamazsa veya cerrah, MRG'de gözlemlenen tümörle karşılaştırıldığında çıkarılan adenom hacminden hâlâ tatmin olmamışsa, daha fazla transverse insizyon yaparak bezin anteriorundan bir pencere daha açabilir. Ardından tüm görünür tümör bileşenleri çıkarılır. Bu aşamadaki en önemli özellik, tümör dokusunun nörohipofizden ayırt edilebilmesidir. Amaç, nörohipofizi korumaktır. Hastalarda hâlâ adenom belirlenemediğinde, değişken miktarda hipofiz rezeksiyonları yapılır (Parsiyel/hemi-hipofizektomi). Eğer postoperatif ilk 3 gün içinde kortizol seviyesi hâlâ 10 µg/dL'nin üzerinde



Şekil 3: A) Rekürren Cushing hastasında hipofiz sol yarımından küret yardımı ile tümör dokusunun çıkarılması **B)** Hipofizin sağ yarımından çıkarılan hipofiz dokusu **C)** Sellanın sol yarıma punch ve küret yardımı ile parsiyel hipofizektomi uygulanması **D)** Parsiyel hipofizektomi sonrası alanın görüntülenmesi.

seyrediyorsa ve postoperatif dönemde çekilen hipofiz MR'ında şüpheli adenom dokusu izleniyor ise cerrahi düşünüldü. Öte yandan MR negatif hastalarda ise endokrin konsültasyonu sonrası hasta ayrıntılı olarak bilgilendirilip onayı alınır ise hipofizektomi uygulandı.

Postoperatif Değerlendirme

Endokrinoloji

Tüm hastalar, uzman bir endokrinolog tarafından ameliyat sonrası takip edildi. Ameliyat sonrasında, hastalar rutin olarak ilk 3 gün ve 1, 3 ve 6 ayda bir değerlendirildi. Remisyon sağlanan hastalar, ömür boyu yıllık olarak takip edildi. Çoğu çalışmada erken remisyonu değerlendirmek için kortizol düzeyleri kullanılır. Bu doğrultuda, çalışmamızda postoperatif kortizol düzeyi $>10 \mu\text{g/dL}$ olan hastaların remisyon olasılığı daha düşük olarak değerlendirildi. Postoperatif kortizol düzeyi $<10 \mu\text{g/dL}$ olan hastalar Gri zone olarak değerlendirildi ve ikinci bir cerrahi uygulanmadı, $<5 \mu\text{g/dL}$ olanlar hipokortizolemi olarak tanımlandı. Diabetes insipidus veya uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromunu hızlı bir şekilde tanımlamak için serum sodyumu ve idrar çıkışı postoperatif dönemde yakından takip edildi. Serum kortizol düzeyleri başlangıçta ameliyat sonrası ilk, ikinci ve üçüncü günlerin sabahında ölçüldü. Serum kortizol düzeyi $2.0 \mu\text{g/dL}$ 'den az olduğunda ve adrenal yetmezlik belirtileri gösterildiğinde kortizol replasmanı başlatıldı.

3. aydaki remisyon kriterleri için kortizol replasmanı almayan hastalarda 24-saatlik serbest idrar kortizol düzeyleri ve baskılama testi sonuçları kullanıldı. Testlerden 24 saat önce steroid replasmanı durduruldu. Biyokimyasal ökortizolizm, sabah serum kortizol düzeyinin $10-25 \mu\text{g/dL}$ arasında olması olarak tanımlandı. Ökortizolizm sağlandıysa, steroid replasman tedavisi kesilmeye başlandı. Ardından, steroid replasmanının tamamen kesilmesinden sonra remisyon tekrar değerlendirildi. Düşük doz DST sonrası serum kortizol düzeyi $<1.8 \mu\text{g/dL}$ olanlar kalıcı remisyon olarak kabul edildi. Nüks, uzun süreli takip sırasında hastaların şikâyetleri, klinik muayeneler ve laboratuvar testleri aracılığıyla belirlendi.

Radyoloji

Ameliyat sonrası ilk gün, ilk takip (3 ay), 6 ay ve ardından yıllık olarak yapılan MRG çalışmaları değerlendirildi.

■ BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması 38 (min 8, maks 72) idi. Hastaların 286'ü kadın ve 58'i erkekti. Hastalarda değişen şiddette Cushingoid belirtiler vardı, bunlar arasında kilo alma (%59), hirsütizm (%45), hipertansiyon (%42), tip 2 diyabetes mellitus (%29), morbid obezite (%7) ve görme bozukluğu (%4) bulunmaktaydı. Bir hastada sol göz kapağı düşüklüğü vardı. İki hastada ise cerrahi öncesi adrenelektomi yapılan Nelson sendromu vardı.

Preoperatif MRG'lerinde 210 mikroadenom, 84 makroadenom ve 50 hastada lezyon belirlenememişti. Makroadenomların 2'si dev adenomdu (40 mm'den büyük). Kavernoöz sinüsü işgal eden ACTH-adenomları, cerrahi öncesi 35 MR görüntüsünde tanımlanmıştı.

Toplam 26 hasta, primer operasyondan önce dış merkezlerde IPSS prosedürüne tabi tutulmuştu. Dış merkezlerdeki endokrinologlar, doğru teşhisi koymak için IPSS kullanmış ve hastayı kliniğimize yönlendirmişti. Hiçbir hasta bizim kliniğimizde, ACTH adenomunu lateralize etmek için IPSS'ye tabi tutulmamıştır.

Çalışmamızda 344 hastanın 194'ünde selektif adenomektomi(koruyucu cerrahi) gerçekleştirildi. 150 hastada ise eksplozasyon cerrahisi veya parsiyel hipofizektomi/hemihipofizektomi gerçekleştirildi. Kortizol değeri yakın dönemde $10 \mu\text{g/dL}$ 'nin altına düşmediği için ilk postoperatif haftada 8 hastaya yeniden ameliyat yapıldı. Ekstrapseudokapsüller rezeksiyon, 380 operasyonun sadece 10'unda mümkün olmuştur.

Endokrinolojik Sonuçlar

344 hastanın 36'sında nüks nedeniyle yeniden operasyon gerekti. 344 hastanın postoperatif remisyon oranı %80,9 idi.

Erken postoperatif dönemde kortizol düzeyleri $10 \mu\text{g/dL}$ 'nin üzerinde olan hastaların hiçbiri 3. ayda remisyon sağlayamadı. Aynı zamanda, erken postoperatif dönemde kortizol düzeyi $2 \mu\text{g/dL}$ 'nin altında olan hastalarda nüks oranı düşüktü.

Selektif adenomektomi yapılan hastalarda, makroadenom remisyon oranı %71,4 iken mikroadenom remisyon oranı %92,2 idi. MRG'de adenomanın net bir şekilde tanımlanamadığı hastalarda remisyon oranı ise %75 idi. Bu gruptaki hastalarda ilk gün remisyon oranı %85,5 iken 3. ay remisyon oranı %86,6 olarak saptanmıştır. Rekürrens oranı ise %6 olarak bulunmuştur.

Eksplorasyon cerrahisi veya parsiyel hipofizektomi/hemihipofizektomi yapılan hastalarda, makro- ve mikroadenomların remisyon oranları sırasıyla %40,9 ve %76,9 idi. Bu gruptaki hastalarda ilk gün remisyon oranı %66,7 iken 3. ay remisyon oranı %73,5 olarak bulunmuştur. Uzun süreli takipte sadece 14 hastada remisyon sağlanamadı.

Kavernöz sinüs invazyonu, remisyonu etkileyen ana parametrelere biriydi. Kavernoöz sinüsü işgal eden ACTH-adenomları için yapılan 35 operasyon sonrası, postoperatif remisyon oranı %33,3 idi.

Patoloji

Çalışmanın retrospektif fazındaki histopatolojik incelemelerde, iki difüz ACTH hiperplazi saptandı. Histolojik olarak, hipofiz dokusunun farklı yerlerinden çıkarılan farklı örneklerde ikinci bir adenom 18 vakada görüldü, ancak operasyon notlarına göre 22 operasyonda ikinci bir adenom gözlemlendi. 142 vakada ise eksplorasyon cerrahisi yapılmasına rağmen tek bir adenom belirlendi.

Komplikasyonlar

Cerrahi geçiren 344 hastanın 26'sında diabetes insipidus kısa süreli bir komplikasyon olarak ortaya çıktı. Bununla birlikte, bu komplikasyon tüm hastalarda geçiciydi. 4 hasta geçici hiponatremi ile karşılaştı. 380 operasyonumuzda, 6 hastada postoperatif dönemde rinore görüldü. Bu hastaların hepsi, rinoreyi tedavi etmek için cerrahi kapatma operasyonu geçirdi. Internal karotid arterin yaralanmasına bağlı olarak kanama, endoskopik transsfenoidal müdahale sırasında bir hastada meydana

geldi ve cerrahi olarak kontrol altına alındı. Serimizde operasyonlarla ilişkili herhangi bir mortalite bulunmamaktadır.

TARTIŞMA

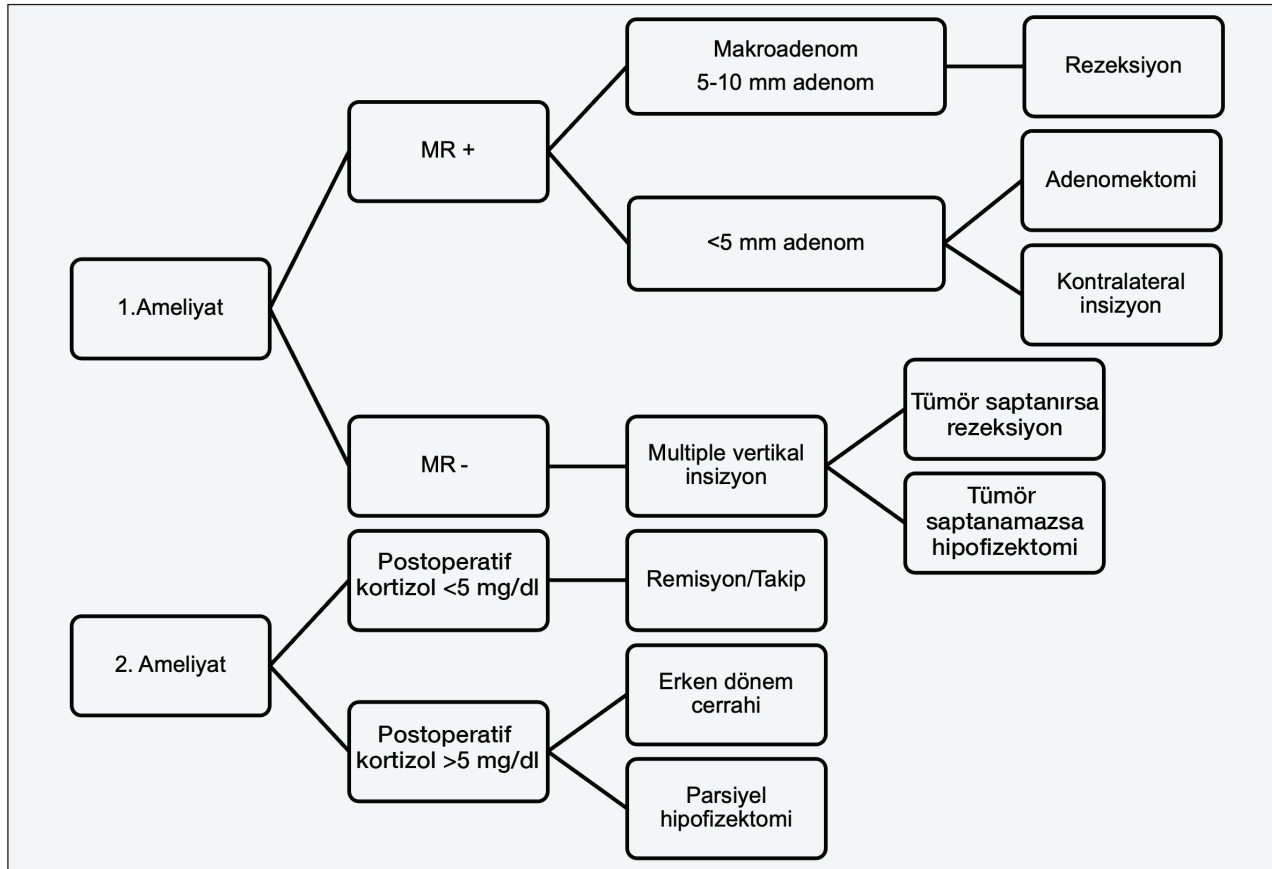
ACTH adenomlarında tanı ve tedavi stratejileri hâlâ ideal değildir ve nüks oranları bu sebeple oldukça önemlidir (12). Günümüzde, Cushing hastalığının primer tedavisi transsfenoidal cerrahidir (28,46). Literatürde adenomektomi, psödokapsüler rezeksiyon veya hipofizektomi tanımlanmıştır. Amacımız, cerrahi yaklaşımın sınırlarını tanımlamak ve remisyon ve nüks oranlarını belirlemektir. Daha önceki literatür ve mevcut sonuçlarımıza karşın (remisyon oranları), Cushing hastalığını tedavisindeki zorluklar devam etmektedir (2,3,9,14,18,19,20,27,31,33,44).

Cushing hastalığının cerrahi sonrası nüks oranı, ilginç bir şekilde, farklı seriler arasında benzer değildir, ancak literatürde çoğu seride yüksek seyretmektedir (13,15,44). Önceki sonuçlar, uzun süreli remisyon gibi görünen ama ardından gerçekleşen nüksün gerçek insidansını ölçmek için uzun süreli takip gerektiğini göstermektedir (35). Bu da kalan tümörün çıkarılmayan kısmının nükse neden olduğunu düşündürmektedir (13,29). Çalışmamız ve önceki literatür araştırmalarının sonuçları, inkomplet tümör çıkarımını etkileyebilecek potansiyel faktörleri göstermektedir. Cerrahi veya patoloji ile ilişkili faktörler şunlardır; Cerrahi ile ilgili- 1) rezidual adenoma dikkat edilme-

den eksizyonun tamamlanması (10,35), 2) adenom dokusu olduğu varsayılarak normal hipofiz bezinin çıkarılması (29), 3) cerrahi sırasında adenomu bulamama; Patoloji ile ilgili- 4) diffüz ACTH hiperplazisi (13,17,21,24,40,41,45,48), 5) invaziv ACTH salgılayan adenom, (11,16,29), 6) çoklu adenomları olan bir hipofiz bezinden sadece bir adenomun çıkarılması (24,25,34,39,47) (Şekil 4).

Bu zorluklarla başa çıkmak için, farklı cerrahi teknikler ve stratejiler geliştirilmiştir (20). ACTH adenomlarını tespit etmek ve total çıkarmak için çeşitli cerrahi yaklaşımlar tarif edilmiştir. Psödokapsüler rezeksiyon tekniğinin, Cushing hastalığı olan hastalarda yüksek remisyon oranına yol açtığı gösterilmiştir (22,35). Serimizde, ekstrasödokapsüler diseksiyon sadece 10 ACTH-adenomunda mümkün oldu. Psödokapsül diseksiyonunun endoskopik cerrahi için uygun olmadığını, özellikle ACTH-adenoma vakaları için uygun olmadığını düşünmekteyiz.

Klinik ve laboratuvar verilerine göre bazı hastaların Cushing hastalığı olduğu halde MRG'de tanımlanabilir bir adenomları bulunmamakla beraber bazen cerrahi sırasında da izlenemez. Yapılan bir çalışmada, MRG pozitif olan hastaların remisyon oranlarının MRG negatif hastalardan daha iyi olduğu gösterilmiştir (14). Bu doğrultuda, MRG negatif Cushing hastalarımızda düşük remisyon oranlarını gözlemledik. Önceki literatür, MRG'de adenoma bulunamayan ve yüksek interpetrozal



Şekil 4: Hipofizer Cushing hastalığında cerrahi tedavi algoritması.

ACTH konsantrasyon gradyanı bağlamında, şüpheli tarafta hemi-hipofizektomi veya parsiyel hipofizektomi yapılabileceğini bildirmektedir (13,15). IPSS, MRG negatif vakalarda Cushing hastalığını ektopik ACTH salgısıyla ayırt etmede güvenilirdir. Ancak, kortikotrof adenomun lateralizasyonunda daha az güvenilirdir (26,36). Çalışmamızda lateralizasyon için IPSS'yi düzenli olarak kullanmadık. Cerrahi sırasında adenom bulunamazsa negatif sonuçları önlemek için sadece subtotal hipofizektomi uyguladık.

Remisyon oranı, tümörün patolojik özellikleri, boyutu ve invazyonu gibi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. Yayınlanmış bir seride, mikroadenoma hastalarında, makroadenoma hastalarına göre daha yüksek remisyon oranları olduğunu gösteren sistematik bir araştırması yapıldı (43). Mikroadenom ve makroadenomların rekürrens oranlarındaki farkların net olmadığı bildirildi. 426 adenomlu büyük bir vaka serisi, 23 makroadenomun %13'ünde ve 257 mikroadenomun %15,2'sinde rekürrens oranını bildirmiştir (20). Makroadenomlardaki düşük remisyonun nedeninin, suprasellar veya kavernoöz invazyon olabileceği gösterilmiştir (7). Önceki çalışmalar, makroadenomun boyutunu remisyon ve rekürrens ile ilişkilendirmemiş olsa da, serimizde iki dev adenomun rekürrensini gözlemledik (13,37,43).

MRG ile tespit edilemeyen 4 mm'den küçük adenomların cerrahi sırasında bulunması zor olabilir. Cerrah her vakada patoloğa tümör örneği sağlamak için örnek alır fakat, bu 4 mm'den küçük tüm adenomlar için mümkün olamayabilir. Çıkarılan patolojik dokunun, hastalığa neden olan adenom olduğundan emin olunmalıdır. Cerrahi sırasında 4 mm'den küçük bir adenom bulunduğu, ikinci bir adenom için hipofiz bezinin karşı tarafı ve orta hattı incelenmelidir. Adenom invazyonu muhtemelen cerrahiden sonra remisyonunda daha etkili bir faktördür. Sonuçlarımız ayrıca, kavernoöz sinüsü invaze eden adenomlarda daha düşük remisyon oranını göstermiştir.

Çift veya çoklu hipofiz adenomları daha önce literatürde bildirilmiştir (1,6,34,38). Çoğu çoklu hipofiz adenomu vakasında, çift veya çoklu hipofiz adenomu tanısı sadece immünohistokimyasal boyama sonuçlarına dayanarak konulur. Literatürde, çoklu ACTH-adenomlarının sadece birkaç net vakası, pre- ve intraoperatif değerlendirmelerle doğrulanmıştır (32,39). Çoklu hipofiz adenomları, MRG veya cerrahi eksplorasyon ile tespit edilebilir. Yetersiz rezeksiyonun ve kalıcı hastalığın önlenmesi için dikkatli patolojik, cerrahi ve radyolojik incelemeler gereklidir (38). Histolojik olarak doğrulanmış 9 çoklu adenom vakası tespit edilmiş olup, bunlardan ikisi (bir tanesi tekrarlayan) MRG'de rapor edildi. Çoklu hipofiz tümörlerinin bir arada bulunması genellikle cerrahi başarısızlığa sebep olur (25).

Yapılan bir çalışmada cerrahi başarının değerlendirilmesi ve özellikle operasyon endikasyonlarının belirlenmesi gibi tedavi adımlarına karar vermenin nöroşirürji hekimi tarafından yapılması gerektiği belirtilmiştir (20). Ayrıca başka bir çalışma, hi-

pofizer bozuklukları olan hastalar hakkında deneyimli bir nöroşirürjiyenin, bu hastaları optimal sonuçlara götürebileceği öne sürmüştür (13). Biz de cerrahin deneyiminin ve operasyon adımlarına karar vermenin hastalığın tedavisi için kritik olduğunu düşünmekteyiz. Cerrah, rezeke edilen adenom hacminin yeterli olduğuna ikna olana kadar adım adım cerrahiye geçekleştirmektedir. Literatürde, Cushing hastalığına neden olan bir adenom aramak için çoklu insizyonlar tanımlanmış veya görünmeyen ACTH adenomları için eksplorasyon cerrahisi ya da subtotal-parşiyel hipofizektomiler önerilmiştir (23,42). Bu cerrahi yaklaşımlar, diğer hipofiz adenom cerrahilerinden farklıdır. Farklı yaklaşımların endikasyonları ve sınırları kesin olarak belirlenmemiştir. Kalıcı veya nükseden hastalıklara bağlı olarak yapılan yeniden operasyonlar daha zordur ve remisyon oranları daha düşüktür, bu nedenle primer operasyonda en iyi stratejinin belirlenmesi gerekmektedir (5,28,46). Tüm bezi eksplere etmek invazyonu, hipofiz hiperplazisini veya multi adenomları tespit edebilir (4).

Preoperatif veya peroperatif faktörleri belirleyerek adenomlara selektif adenomektomi yaklaşımını uyguladık. MR görüntüleri, preoperatif olarak ACTH adenomunun farklı karakteristiklerini değerlendirmemize yardımcı oldu. Normal MR görüntülerine sahip vakalar, 4 mm'den küçük adenomlar, çoklu adenomlar veya sınırlı belirsiz adenomlar bizi eksplorasyon cerrahisine yönlendirdi. Ayrıca, MR görüntülerinde görülen tümör ile ilişkili olarak rezeke edilen adenom hacmi yetersiz olduğunda, operasyon sonlandırılmadı ve hipofiz bezine daha fazla insizyon yapıldı. Buradaki fark, bezin taranması ve adenomun ve invaze hipofiz bezi veya ikinci bir adenomun çıkarılması için çoklu insizyonların yapılmasıydı. Çoklu insizyonlarla hipofiz beziyle daha fazla temas nedeniyle, bu yaklaşımla DI daha yaygındır. Bununla birlikte, sapsın bütünlüğü bozulmadığından, bu hastalarda görülen DI geçicidir.

■ SONUÇ

Cushing hastalığında, remisyon durumunun tedavi olduğunu unutmamak çok önemlidir ve nüks için ömür boyu takip zorunludur. Cushing hastalığının cerrahi tedavisinin farklı yönlerinin geliştirilmesi gereklidir çünkü farklı patolojik özellikler için henüz bir uzlaşma geliştirilmemiştir. Cerrahin deneyimi ve uygun cerrahi stratejinin kararı, Cushing hastalığının tedavisinde sonuç üzerinde etkilidir. Cushing hastalığının cerrahi tedavisinde, psödokapsüler rezeksiyon, selektif adenomektomi ve hipofizektomi gibi farklı tanımlamalar yapılırken, nüks oranlarının yüksekliği nedeniyle farklı yaklaşımlar geliştirilmelidir.

Araştırma Desteği: Herhangi bir kurum yada kuruluş tarafından desteklenmemiştir.

Veri Güvenliği ve Verilerin Sorgulanması: Mevcut çalışmanın bulgularını desteklemek için analiz edilen veya kullanılan veriler, makul talep üzerine ilgili yazardan temin edilebilir.

Çıkar Çatışması: Yazarların çıkar çatışması yoktur.

YAZAR KATKILARI

Çalışmanın fikri veya tasarımı: AE, SC

Veri toplama: EY

Veri analizi ve yorumlama: AG

Makale taslağının hazırlanması: AG

Makalenin kritik revizyonu: AG, SC

Diğer (çalışma denetimi, fonlar, materyal, vb...): BÇ, İA

Tüm yazarlar (AE, EY, AG, BÇ, İA, SC) sonuçları gözden geçirmiş ve makalenin son hâlini onaylamıştır.

KAYNAKLAR

- Andrioli M, Pecori Giraldo F, Losa M, Terreni M, Invitti C, Cavagnini F: Cushing's disease due to double pituitary ACTH-secreting adenomas: The first case report. *Endocr J* 57:833-837, 2010. <https://doi.org/10.1507/endocrj.K10E-140>
- Aranda G, Enseñat J, Mora M, Puig-Domingo M, Martínez de Osaba MJ, Casals G, Verger E, Ribalta MT, Hanzu FA, Halperin I: Long-term remission and recurrence rate in a cohort of Cushing's disease: The need for long-term follow-up. *Pituitary* 18:142-149, 2015. <https://doi.org/10.1007/s11102-014-0567-8>
- Atkinson AB, Kennedy A, Wiggam MI, McCance DR, Sheridan B: Long-term remission rates after pituitary surgery for Cushing's disease: The need for long-term surveillance. *Clin Endocrinol* 63:549-559, 2005. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02380.x>
- Barkhoudarian G, Laws ER: The role of surgery for recurrent Cushing's disease. In: Quinones Hinojosa A, Raza SM (eds), *Controversies in Neuro-Oncology - Best Evidence Medicine for Brain Tumor Surgery*. Thieme, 2013
- Benveniste RJ, King WA, Walsh J, Lee JS, Delman BN, Post KD: Repeated transsphenoidal surgery to treat recurrent or residual pituitary adenoma. *J Neurosurg* 102:1004-1012, 2005. <https://doi.org/10.3171/jns.2005.102.6.1004>
- Berker M, İşıkay I, Berker D, Bayraktar M, Gürlek A: Early promising results for the endoscopic surgical treatment of Cushing's disease. *Neurosurg Rev* 37:105, 2014. <https://doi.org/10.1007/s10143-013-0506-6>
- Bertagna X, Guignat L: Approach to the Cushing's disease patient with persistent/recurrent hypercortisolism after pituitary surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 98:1307-1301, 2013. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3200>
- Bertagna X, Guignat L, Groussin L, Bertherat J: Cushing's disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 23:607-623, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.06.001>
- Biller BM, Grossman AB, Stewart PM, Melmed S, Bertagna X, Bertherat J, Buchfelder M, Colao A, Hermus AR, Hofland LJ, Klibanski A, Lacroix A, Lindsay JR, Newell-Price J, Nieman LK, Petersenn S, Sonino N, Stalla GK, Swearingen B, Vance ML, Wass JA, Boscaro M: Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: A consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 93:2454-2462, 2008. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2734>
- Ceylan S, Cabuk B, Koc K, Anik I, Vural C: Endoscopic distinction between capsule and pseudocapsule of pituitary adenomas. *Acta Neurochir (Wien)* 155:1611-1619; discussion 1619, 2013. <https://doi.org/10.1007/s00701-013-1754-5>
- Ceylan S, Koc K, Anik I: Endoscopic endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas invading the cavernous sinus. *J Neurosurg* 112:99-107, 2010. <https://doi.org/10.3171/2009.4.JNS09182>
- Chamoun R, Couldwell WT: The role of inferior petrosal sinus sampling for Cushing's Disease with modern dynamic magnetic resonance imaging. In: Quinones Hinojosa A, Raza SM (eds), *Controversies in Neuro-Oncology-Best Evidence Medicine for Brain Tumor Surgery*. Thieme, 2013
- Chandler WF, Barkan AL, Hollon T, Sakharova A, Sack J, Brahma B, Schteingart DE: Outcome of transsphenoidal surgery for cushing disease: A single-center experience over 32 years. *Neurosurgery* 78:216-223, 2016. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001011>
- Ciric I, Zhao JC, Du H, Findling JW, Molitch ME, Weiss RE, Refetoff S, Kerr WD, Meyer J: Transsphenoidal surgery for Cushing disease: Experience with 136 patients. *Neurosurgery* 70:70-80, 2012. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e31822d-da2c>
- Dehdashti AR, 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(3):E9, 2007. <https://doi.org/10.3171/FOC-07/09/E9>
- Dhandapani S, Singh H, Negm HM, Cohen S, Anand VK, Schwartz TH: Cavernous sinus invasion in pituitary adenomas: Systematic review and pooled data meta-analysis of radiologic criteria and comparison of endoscopic and microscopic surgery. *World Neurosurg* 96:36-46, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.08.088>
- Haap M, Gallwitz B, Meyermann R, Mittelbronn M: Cushing's disease associated with both pituitary microadenoma and corticotroph hyperplasia. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 117:289-293, 2009. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1085997>
- Hammer GD, Tyrrell JB, Lamborn KR, Applebury CB, Hannegan ET, Bell S, Rahl R, Lu A, Wilson CB: Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease: Initial outcome and long-term results. *J Clin Endocrinol Metab* 89:6348-6357, 2004. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-032180>
- Hassan-Smith ZK, Sherlock M, Reulen RC, Arlt W, Ayuk J, Toogood AA, Cooper MS, Johnson AP, Stewart PM: Outcome of Cushing's disease following transsphenoidal surgery in a single center over 20 years. *J Clin Endocrinol Metab* 97:1194-1201, 2012. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2957>
- Hofmann BM, Hlavac M, Martinez R, Buchfelder M, Muller OA, Fahlbusch R: Long-term results after microsurgery for Cushing disease: Experience with 426 primary operations over 35 years. *J Neurosurg* 108:9-18, 2008. <https://doi.org/10.3171/JNS/2008/108/01/0009>
- Horvath E, Kovacs K, Scheithauer BW: Pituitary hyperplasia. *Pituitary* 1:169-179, 1999. <https://doi.org/10.1023/A:1009952930425>
- Jagannathan J, Smith R, DeVroom HL, Vortmeyer AO, Stratakis CA, Nieman LK, Oldfield EH: Outcome of using the histological pseudocapsule as a surgical capsule in Cushing disease. *J Neurosurg* 111:531-539, 2009. <https://doi.org/10.3171/2008.8.JNS08339>
- Jane JA Jr, Catalino MP, Laws ER Jr: Surgical treatment of pituitary adenomas. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., (eds). *Endotext*; South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc, 2000

24. Kontogeorgos G, Kovacs K, Horvath E, Scheithauer BW: Multiple adenomas of the human pituitary. A retrospective autopsy study with clinical implications. *J Neurosurg* 74:243-247, 1991. <https://doi.org/10.3171/jns.1991.74.2.0243>
25. Lamberts SW, Stefanko SZ, de Lange SA, Fermin H, van der Vijver JC, Weber RF, de Jong FH: Failure of clinical remission after transsphenoidal removal of a microadenoma in a patient with Cushing's disease: Multiple hyperplastic and adenomatous cell nests in surrounding pituitary tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 50:793-795, 1980. <https://doi.org/10.1210/jcem-50-4-793>
26. Lefournier V, Martinie M, Vasdev A, Bessou P, Passagia JG, Labat-Moleur F, Sturm N, Bosson JL, Bachelot I, Chabre O: J Accuracy of bilateral inferior petrosal or cavernous sinuses sampling in predicting the lateralization of Cushing's disease pituitary microadenoma: Influence of catheter position and anatomy of venous drainage. *Clin Endocrinol Metab* 88:196-203, 2003. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020374>
27. Lindsay JR, Oldfield EH, Stratakis CA, Nieman LK: The postoperative basal cortisol and CRH tests for prediction of long-term remission from Cushing's disease after transsphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 96:2057-2064, 2011. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0456>
28. Liu JK, Fleseriu M, Delashaw JB Jr, Ciric IS, Couldwell WT: Treatment options for Cushing disease after unsuccessful transsphenoidal surgery. *Neurosurg Focus* 23:E8, 2007. <https://doi.org/10.3171/FOC-07/09/E8>
29. Lonser RR, Ksendzovsky A, Wind JJ, Vortmeyer AO, Oldfield EH: Prospective evaluation of the characteristics and incidence of adenoma-associated dural invasion in Cushing disease. *J Neurosurg* 116:272-279, 2012. <https://doi.org/10.3171/2011.8.JNS11456>
30. Lonser RR, Nieman L, Oldfield EH: Cushing's disease: Pathobiology, diagnosis, and management. *J Neurosurg* 22:1-14, 2016
31. Lonser RR, Wind JJ, Nieman LK, Weil RJ, DeVroom HL, Oldfield EH: Outcome of surgical treatment of 200 children with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 98:892-901, 2013. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3604>
32. Magri F, Villa C, Locatelli D, Scagnelli P, Lagonigro MS, Morbini P, Castellano M, Gabellieri E, Rotondi M, Solcia E, Daly AF, Chiovato L: Prevalence of double pituitary adenomas in a surgical series: Clinical, histological and genetic features. *J Endocrinol Invest* 33:325-331, 2010. <https://doi.org/10.1007/BF03346594>
33. Mehta GU, Lonser RR, Oldfield EH: The history of pituitary surgery for Cushing disease. *J Neurosurg* 116:261-268, 2012. <https://doi.org/10.3171/2011.8.JNS102005>
34. Mendola M, Dolci A, Piscopello L, Tomei G, Bauer D, Corbetta S, Ambrosi B: Rare case of Cushing's disease due to double ACTH-producing adenomas, one located in the pituitary gland and one into the stalk. *Hormones* 13:574-578, 2014
35. Monteith SJ, Starke RM, Jane JA Jr, Oldfield EH: Use of the histological pseudocapsule in surgery for Cushing disease: Rapid postoperative cortisol decline predicting complete tumor resection. *J Neurosurg* 116:721-727, 2012. <https://doi.org/10.3171/2011.12.JNS11886>
36. Pecori Giralardi F, Cavallo LM, Tortora F, Pivonello R, Colao A, Cappabianca P, Mantero F; Altogether to Beat Cushing's Syndrome Group. The role of inferior petrosal sinus sampling in ACTH-dependent Cushing's syndrome: Review and joint opinion statement by members of the Italian Society for Endocrinology, Italian Society for Neurosurgery, and Italian Society for Neuroradiology. *Neurosurg Focus* 38(2):E5, 2015. <https://doi.org/10.3171/2014.11.FOCUS14766>
37. Petersenn S, Beckers A, Ferone D, van der Lely A, Bollerslev J, Boscaro M, Brue T, Bruzzi P, Casanueva FF, Chanson P, Colao A, Reincke M, Stalla G, Tsagarakis S: Therapy of endocrine disease: Outcomes in patients with Cushing's disease undergoing transsphenoidal surgery: Systematic review assessing criteria used to define remission and recurrence. *Eur J Endocrinol* 172:R227-239, 2015. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0883>
38. Pu J, Wang Z, Zhou H, Zhong A, Jin K, Ruan L, Yang G: Isolated double adrenocorticotrophic hormone-secreting pituitary adenomas: A case report and review of the literature. *Oncol Lett* 12:585-590, 2016. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4673>
39. Ratliff JK, Oldfield EH: Multiple pituitary adenomas in Cushing's disease. *J Neurosurg* 93:753-761, 2000. <https://doi.org/10.3171/jns.2000.93.5.0753>
40. Saeger W: Concerning the article "Cushing's disease associated with both pituitary microadenoma and corticotroph hyperplasia". *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 118:68, 2010
41. Saeger W, Schmidt W: Vor- und Frühformen der Hypophysenadenome Histologische und statistische Untersuchungen am unausgewählten Sektionsgut. *Verh Dtsch Ges Path* 63:409-415, 1979
42. Sansur CA, Monteith SJ, Oldfield EH: Cushing's disease. In: Schwartz TH, Anand VK (eds), *Endoscopic Pituitary Surgery, Endocrine, Neuro-Ophthalmologic, and Surgical Management*. Thieme, 2012
43. Shirvani M, Motiei-Langroudi R, Sadeghian H: Outcome of microscopic transsphenoidal surgery in Cushing disease: A case series of 96 patients. *World Neurosurg* 87:170-175, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.11.046>
44. Starke RM, Reames DL, Chen CJ, Laws ER, Jane JA Jr: Endoscopic transsphenoidal surgery for Cushing disease: Techniques, outcomes, and predictors of remission. *Neurosurgery* 72:240-247; discussion 247, 2013. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e31827b966a>
45. Syro LV, Rotondo F, Cusimano MD, Di Ieva A, Horvath E, Restrepo LM, Wong M, Killinger DW, Smyth H, Kovacs K: Current status on histological classification in Cushing's disease. *Pituitary* 18:217-224, 2015. <https://doi.org/10.1007/s11102-014-0619-0>
46. Tritos NA, Biller BM, Swearingen B: Management of Cushing disease. *Nat Rev Endocrinol* 7:279-289, 2011. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.12>
47. Woosley RE: Multiple secreting microadenomas as a possible cause of selective transsphenoidal adenomectomy failure. Case report *J Neurosurg* 58:267-269, 1983. <https://doi.org/10.3171/jns.1983.58.2.0267>
48. Young WF Jr, Scheithauer BW, Gharib H, Laws ER Jr, Carpenter PC: Cushing's syndrome due to primary multinodular corticotrope hyperplasia. *Mayo Clin Proc* 63:256-262, 1988. [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(12\)65099-X](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(12)65099-X)