

**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
RADYOLOJİ KLİNİĞİ**

HİPOFİZ ADENOMLARINDA CYBERKNİFE SONRASI MR İZLEMİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ali Fırat SARP

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Mustafa Fazıl GELAL

İZMİR

TEMMUZ 2015

ÖNSÖZ

Radyolojiyi severek öğrenmemde çok büyük emekleri bulunan; hocam, aynı zamanda tez danışmanım olan; abim olarak gördüğüm; Dr. Fazıl GELAL'e tüm emekleri için en içten minnet ve teşekkürlerimi sunuyorum. Kendisini tüm hayatım boyunca örnek almaktan vazgeçmeyeceğim.

Radyolojiyi ve hayatı bize bıkip usanmadan anlatan, bize sabretmeyi ve derin hayat tecrübesini aktaran sayın hocam Dr. Muhsin Engin ULUÇ'a teşekkürlerimi sunar ve kendisinden; tahmin ettiğinden çok daha fazla şey öğrendiğimi bilmesini isterim.

Branşlarına olan hakimiyetleri kadar üstün insan ilişkileri kabiliyetlerini özenerek izlediğim, değerli hocalarım Dr. Berna DİRİM METE, Dr. Şebnem KARASU, Dr. Nezahat ERDOĞAN, Dr. Melda APAYDIN, Dr. Gülten SEZGİN ve Dr. Özgür TOSUN'a şükranlarımı sunuyorum. Asistanlığım boyunca çeşitli sorunlarımızda bana ve arkadaşlarıma yol gösteren, bize güzel bir çalışma ve eğitim ortamı oluşturan saygıdeğer hocalarım Dr. Orhan OYAR ve Dr. Meltem ÇETİN'e teşekkür etmeyi borç bilirim.

Asistanlığında birlikte çalışma fırsatı bulduğum, hayat macerasında yolumuzun bir gün yine kesişeceğini bildiğim, kıymetli dostum ve abim Dr. Ozan BATKI'ya her şey için teşekkür ediyorum.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte yıllar geçirdiğim, bölümümüzün eski ve yeni tüm uzmanları ve asistan arkadaşlarıma, başta Dr. Mehmet COŞKUN, Dr. Engin Uğur YARDIMCI, Dr. Aynur QULİYEVA, Dr. Fatih DAĞ ve Dr. Sinem AYDOĞMUŞ olmak üzere teşekkür ediyorum.

Son olarak diğer kliniklerde çalışan, kendilerinden çok şey öğrendiğim tüm meslektaşlarıma; gerek nöbetlerde gerekse mesai saatlerinde sonsuz özverilerle çalışan tekniker ve teknisyen arkadaşlarıma, tezimde değerli yardımlarını esirgemeyen Dr. Ali ÖLMEZOĞLU ve diğer tüm radyasyon onkolojisi çalışanlarına teşekkürü borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER VE TABLOLAR	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
3. GEREÇ VE YÖNTEM	14
4. BULGULAR	16
5. TARTIŞMA	27
6. SONUÇ	31
7. ÖZET	32
8. KAYNAKLAR	34

KISALTMALAR

ACTH (Adrenokortikotropik Hormon)

CK (CyberKnife)

GH (Büyüme Hormonu)

Gy (Gray)

ICA (İnternal Karotis Arter)

MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme)

SRC (Steryotaktik Radyocerrahi)

ŞEKİLLER ve TABLOLAR

Şekil 1: Hipofiz bezinde hücre gruplarının topografik dağılım şeması.....	5
Şekil 2: 30 no'lu olgunun tedavi öncesi sagittal kontrastlı T1 ağırlıklı MRG'si.....	20
Şekil 3: 30 no'lu olgunun tedavi sonrası sagittal kontrastlı T1 ağırlıklı MR görüntüsü.....	20
Şekil 4: Takip süresine göre hacim farklarının kutu grafiği.....	25
Tablo 1: Çalışmaya dahil edilen olguların demografik verileri.....	16
Tablo 2: Tedavi öncesi MRG'lerdeki tümör özellikleri.....	17
Tablo 3: Tedavi sonrası MRG'lerdeki tümör özellikleri.....	18
Tablo 4: Tüm hastaların demografik verileri, tedavi metodu ve tedavi sonrası tümör hacmi değişimleri.....	19
Tablo 5: Tedavi öncesi ve sonrası MRG'lerdeki hacim ortalamasının karşılaştırılması.....	21
Tablo 6: Tedavi öncesi ve sonrası MRG'lerdeki nekroz oranı karşılaştırılması.....	21
Tablo 7: Tedavi öncesi ve sonrası MRG'lerdeki kavernöz sinüs invazyonunun karşılaştırılması.....	22
Tablo 8: Tedavi öncesi ve sonrası MRG'lerdeki optik aparat bası bulguları karşılaştırılması.....	22
Tablo 9: Tedavi sonrası hacim farkı ile süre arasındaki ilişki.....	23
Tablo 10: Hacim farkı ile yaş, operasyon sayısı ve süre arasındaki ilişki.....	23
Tablo 11: Hacim farkı ile cinsiyet ve ek tedavi arasındaki ilişki.....	24
Tablo 12: Lokal kontrol oranı.....	25

1. GİRİŞ

Hipofiz adenomları sık olarak izlenen, hormon salgılama durumlarına göre fonksiyonel ve non-fonksiyonel olarak iki büyük gruba ayrılan; yer kaplayıcı ve/veya hormonal etkileri ile klinik önem arz eden sellar tümörlerdir. Epidemiyolojik çalışmalarda populasyonda %20 oranında görüldüğü bildirilmektedir (1) (2). Hipofiz adenomları tedavisinde cerrahi altın standart tedavi metodu olmakla birlikte; cerrahi uygulanamayan, cerrahi sonrası rezidü veya nüks bulguları olan olgularda steryotaktik radyocerrahi (SRC) tedavileri gittikçe daha sık kullanılır hale gelmiştir (3). Tek başına cerrahi tedavi uygulanan olgularda tümör kontrol oranları %50 ile %80 arasında değişmekte olup rekürren veya rezidü tümör olgularında tedavi seçenekleri re-operasyon, medikal tedavi ve radyoterapidir (3).

Elli yıldan uzun süredir hipofiz adenomları tedavisinde başta gamma knife olmak üzere SRC metodları kullanılmakta olup; 2000'li yıllar itibariyle yeni geliştirilen CyberKnife (CK) cihazı ile hipofiz adenomları tedavisi klinik uygulamaya girmiş ve tedavi sonuçları ile ilgili sonuçlar bildirilmeye başlanmıştır.

Bu çalışmada; 2010 ile 2014 yılları arasında, İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği'nde hipofiz adenomu tanısı ile CK tedavisi uygulanan hastaların tedavi sonrası Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) bulgularındaki değişikliklerin saptanması ve literatürde yayınlanmış diğer tedavi sonuçları ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. CK'nın hipofiz adenomlarının hacmine etkisi, hacim farklılığı ile izlem süresinin ilişkisi, tedavi ile optik aparat basısı, kavernoöz sinüs invazyonu durumlarında değişiklik olup olmadığı gibi parametreler olguların MRG takipleri aracılığı ile araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Hipofiz Bezi Anatomisi Ve Fizyolojisi

Hipofiz bezi; sfenoid kemiğin orta hat üst yüzünde bulunan "Türk Eđeri" anlamına gelen sella tursika adlı boşlukta yer alan fasülye şeklinde yapıdır. Yüzyıllar boyunca bilimadamlarının ilgisini çeken, endokrin sistemde kritik role sahip hipofiz bezini, meşhur anatomist Andreas Vesalius 1543 yılında tanımlamıştır. Vesalius beyin tabanından nazal kaviteye mukus salgıladığını düşündüğü bu beze glandula pituitaria (pituita: mukus) adını vermiştir (4).

Hipofiz bezini içinde barındıran sella tursika, sfenoid kemik korpusunun üst kısmında yer alan anterior ve posterior klinoid çıkıntılar tarafından çevrelenmiş kemik yapıdır. Sella tursika anatomik olarak 3 parçaya ayrılmıştır. Tüberkulum sella; prekiazmatik sulkusun posterior sınırını, sella tursikanın ise anterior duvarına oluşturan kemik yapıdır. Tüberkulum sellanın hemen üzerinde anterior klinoid çıkıntılar bulunur. Sella tursikanın ortasında hipofiz bezinin yerleştiği hipofiz fossası yer almaktadır. Posterior da ise sfenoid kemiğin uzantısı olan kare şekilli kemik yapı olan dorsum sella yer alır. Dorsum sella sella tursikanın posterior duvarını şekillendirdikten sonra superolaterale doğru açılır ve posterior klinoid çıkıntıları meydana getirir. Sella tursikanın tavanında klinoid prosesleri önden arkaya kat eden ince bir dural katlantı olan diafragma sella bulunmaktadır. (5)

Erişkinlerde hipofiz bezi yaklaşık 4x6x8 mm boyutlarında ve 500-600 mg. ağırlığında olup cinsiyete bağlı boyut varyasyonu görülmemektedir (6) Anatomik ve fizyolojik olarak hipofiz bezi adenohipofiz ve nörohipofiz olarak iki parçadan oluşur. Bu iki parça farklı embriyolojik süreçlerin ürünüdür. Adenohipofiz Rathke poşundan köken alan anteriorda yerleşen ektodermal orjinli parça iken; nörohipofiz diensefalon tabanından gelişir (6). Adenohipofiz bezin yaklaşık %80'ini oluşturmakta olup pars distalis ve pars tuberalis parçalarına ayrılır. Pars distalis adenohipofizin büyük kısmını oluşturan parça iken pars tuberalis infundibulumun etrafını kılıf şeklinde

saran küçük parçadır. Nörohipofiz bezin posteriorda kalan küçük parçası olup pars nervosa ve infundibulum olarak ikiye ayrılır. Hipofiz sapı veya infundibular stalk olarak bilinen parça nörohipofize dahil edilmektedir. Bezin üst kısmı, sella tursikanın tavanını oluşturan, dura mater kökenli ince bir zar olan diafragma sella ile örtülüdür. Bez membranı delen ince bir hipofiz sapı aracılığıyla hipotalamus ile bağlantı kurar. Hipofiz bezinin ayrıca üçüncü parçası olarak da adlandırılan bazı kaynaklarda ise adenohipofize dahil edilen; fetal gelişim esnasında atrofiye giderek yok olan pars intermedia adlı bir bölümü daha mevcuttur (6)

Hipofiz bezi kritik bazı anatomik komşuluklara sahip olup özellikle hormon üretmeyen hipofiz tümörleri bu anatomik yapılara bası ve invazyon bulguları ile semptom verirler. Bu yüzden kritik parasellar yapıları bilmek önemlidir. Hipofiz bezi anterior, posterior ve inferiorda sella tursikanın kemik duvarları ile komşudur. Anterior duvarı tüberkulum sella, posterior duvarı ise dorsum sella oluşturur. Sella tursika inferiorunda çeşitli şekiller ve havalanma varyasyonlarına sahip olabilen sfenoid sinüs bulunmaktadır. Özellikle transsfenoidal yolla cerrahi tedavi uygulanacak olgularda sfenoid sinüs ve sella tursika tabanı varyasyonlarını bilmek önemlidir (7). Sellanın her iki yanında içerisinde kritik damarsal ve nöral yapılar bulunan, dura mater katlantılarından oluşan kavernöz sinüsler yer almaktadır. Kavernöz sinüsler beynin venöz sinüslerinden olup içerisinde venöz kan bulunur. Buna ek olarak kavernöz sinüslerde internal karotid arter, okulomotor, troklear, abduzens, oftalmik, maksiller ve sempatik sinirler bulunur. Sella superiorunda ise optik kiazma ve suprasellar sisterna yer almaktadır.

Hipofiz bezi diğer endokrin bezleri kontrol eden hormonlar salgılamakta olup , hormonal sistemin regulasyonunda kritik öneme sahiptir. Ancak hipofiz bezi de daha üst merkezlerin kontrolü altındadır. Talamusun hemen altında yer alan hipotalamus sinir sistemi ile endokrin sistem bağlantısını kuran ana unsurdur.

Adenohipofiz bezin büyük bölümünü oluşturan parça olup 6 farklı hormon üreten hücre tiplerinden oluşmaktadır. Adenohipofiz; büyüme hormonu(GH), adrenokortikotropik hormon (ACTH), prolaktin, tiroid stimüle edici hormon (TSH), follikül stimüle edici hormon (FSH) ve lüteinize edici hormonu (LH) salgılar.

Nörohipofiz ise oksitosin ve antidiüretik hormonun salgılanmasından sorumlu parçadır.

2.2 Hipofiz Adenomları Epidemiyolojisi

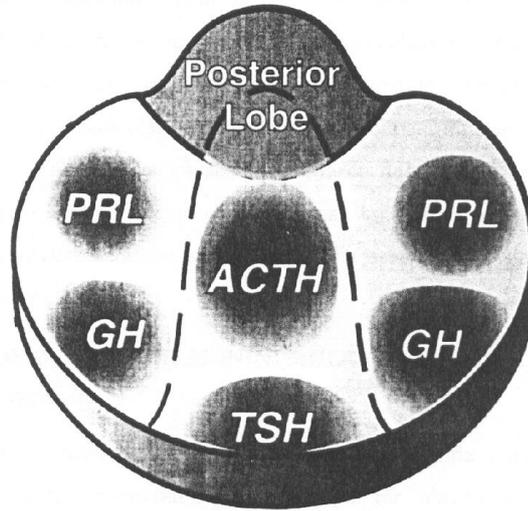
Hipofiz tümörleri adenohipofiz kaynaklı lezyonlar olup hipofiz bezi ile ilgili en sık rastlanan patolojilerdir. Bu tümörlerin nüfusun %16,7'sinde bulunduğu bildirilmiş olup tüm beyin tümörlerinin %20'ini oluşturduğu bilinmektedir (1). Rastgele otopsi serilerinde ise %25'lere varan oranlarda hipofiz adenomuna rastlanılmıştır (8). Hipofiz adenomlarının büyük kısmı sporadik olarak izlenmekte olup multipl endokrin neoplazi (MEN) tip 1 ve Carney kompleksi gibi herediter sendromlar olguların yaklaşık %5'ini oluşturur (9).

Hipofiz adenomları tüm yaşlarda görülebilmekle birlikte, özellikle genç ve orta yaş gruplarında daha sıklıkla izlenir. Muhtemelen fonksiyonel tümörlerin erken klinik bulgu vermesine bağlı olarak fonksiyonel adenomlar gençlerde, non-fonksiyone adenomlar ise daha ileri yaşlarda görülme eğilimindedir.

2.3 Patoloji ve Sınıflama

Hipofiz bezi farklı embriyolojik süreçlerin sonucunda bir araya gelen adenohipofiz ve nörohipofiz adlı parçalardan oluşmakta olup her iki parçadan da tümöral patolojiler gelişebilmektedir. Ancak nörohipofiz kaynaklı tümörler son derece nadir görülmekte olup hipofiz kaynaklı tümörlerin çoğunluğunu adenohipofiz kaynaklı adenomlar oluşturur.

Adenohipofizde önceden bahsedildiği üzere farklı hormonlar salgılamakla görevli 6 tip hücre bulunur. Bu hücreler adenohipofizde rastgele yerleşmemiş olup belirli topografik dağılım göstermektedirler. Bu hücre tipleri immünohistokimyasal yöntemler ile içindeki hormon vezikülleri işaretlenerek birbirlerinden ayrılabilir (Şekil 1) (10). GH salgılayan, küçük ovoid şekle sahip somatotrop hücreler bezin anterolateralinde yerleşmekte olup büyüme hormonu salgılayan tümörler genelde bu kısımda görülmektedir. Büyük, çok köşeli, prolaktin salgılayan, yoğun sekretuar granülleri bulunan mamotrop hücreler bezin her yerinde bulunmakla birlikte posterolateralde yoğunlaşma eğiliminde olduklarından prolaktinomalar bu bölgeden köken alma eğilimindedir. ACTH salgılayan kortikotrop hücreler hipofiz bezinin santral kısmında orta hatta gruplar halinde yerleşim gösterirler. Bu hücreler ACTH ile birlikte melanosit stimüle edici hormon, endorfin ve enkefalin immun boyanması gösterirler. ACTH salgılayan hücrelerin hemen önünde ise TSH salgılayan hücreler bulunmaktadır. FSH ve LH salgılayan hücreler ise belirli bir topografik yerleşime sahip değildir (7).



Şekil 1: Hipofiz bezinde hücre gruplarının topografik dağılım şeması (7)

Hipofiz adenomları günümüze dek çok farklı şekillerde sınıflandırmalara tabi tutulmuştur. Genel sınıflama metodları olarak hücre sitoplazmasının klasik boyanma

özellikleri, adenom boyutları, endokrin aktivite özellikleri, büyüme paterni, radyolojik karakteristikleri ve elektron mikroskopik gözlenen ince yapısal özellikler kullanılarak çeşitli sınıflandırmalar oluşturulmuştur.

Boyutsal sınıflama terminolojik olarak sık kullanılmakta olup en büyük uzunluğu 1 cm.'nin altındaki adenomlar mikroadenom; üstündekiler ise makroadenom olarak adlandırılır. Mikroadenomlar küçük boyutları nedeni ile hemen tamamen sella tursika içinde yerleşmeye eğilimli iken; makroadenomlar sella kavitesini ekspansiyon etme, çevre dokulara taşma eğilimindedir. Günümüzde halen sık olarak kullanılan başka bir sınıflama endokrin fonksiyonel sınıflandırmadır. Buna göre salgı yapan adenomlar fonksiyonel , yapmayanlar ise non-fonksiyonel olarak ikiye ayrılır. Fonksiyonel adenomlar ise salgıladıkları hormon türüne göre sınıflandırılmaktadır.

GH adenomları gigantizm ve akromegali kliniğine yol açan fonksiyonel adenomlardır. Tüm hipofiz adenomlarının yaklaşık %15'ini oluşturur (11). Aşırı büyüme hormonunun metabolik tabloda yol açtığı düzensizlikler oldukça tehlikeli olup tedavide ana hedefler biri adenomun hormonal aktivitesinin azaltılması olmalıdır. Prolaktinomalar aşırı prolaktin salgısına yol açan ve tedavisinde ilk tercih olarak dopamin agonistleri kullanılan adenomlardır. Dopamin agonistlerini kullanımdan sonra cerrahiye ihtiyaç oldukça azalmış olan bu tümörler tüm adenomların yaklaşık %25'ini oluşturur (11). Prolaktin aşırı üretimine ikincil, premenopozal kadınlarda erken klinik bulgu verdikleri için mikroadenom döneminde iken tespit edilirler. Hiperprolaktinami kadınlarda amenore, galaktore ve infertilite; erkeklerde ise hipogonadizm bulgularına yol açar. ACTH hücreli adenomlar Cushing hastalığına yol açar ve %15 oranında görülür (12). Genelde mikroadenom evresinde saptanan tümörlerdir. Bazen radyolojik ve patolojik olarak saptanamayacak derecede küçük olup tanısal ciddi zorluklara neden olabilirler. Bu tip adenomlara minute adenom adı verilir (12). FSH-LH salgılayan adenomlar tüm adenomların yaklaşık %25'ini oluşturur, genelde makroadenom olarak prezente olurlar (12). TSH salgılayan adenomlar ise son derece nadir tümörlerdir. Plurihormonal adenomlar birden fazla hormonu üreten adenomlara verilen isimdir. Bu adenomların yapısında farklı salgılar üreten hücre tipleri bir arada bulunabileceği gibi; aynı anda farklı

hormonlar üretme kapasitesine sahip tek tip hücrelerden de meydana gelebilirler (12). Null hücreli adenomlar non-fonksiyone adenom olarak da adlandırılan, %20-25 civarında izlenen hormon salgısına yol açmayan adenomlardır. Ancak klinik olarak hormon üretimi bulgusu saptanmayan bazı null hücre adenomlarda immunsitokimyasal yöntemler ile salgı granülleri saptanabildiği bilinmektedir (12). Bu nedenle hassas immunsitokimyasal tetkikler arttıkça gerçek null hücre adenomlarının insidansı düşmektedir (8).

2.4 Radyolojik Bulgular

Sella tursika ve çevresindeki yapıların görüntülenmesi amacı ile yıllar boyunca çeşitli radyolojik modaliteler kullanılmıştır. Eskiden sık olarak kullanılan, lateral sella grafisi ; sella tursikanın kemik duvarları ve komşu kemik yapılarla ilgili bilgiler sunmaktaydı. Sfenoid sinüs havalanması, sellar kavitenin genişliği, dorsum sellanın durumu gibi bulgular sellar patolojiler açısından yararlı bilgiler vermektedir. Sellanın normal anteroposterior uzunluğu 4 ile 16 mm. arasında en derin yerinin ise 4 ile 12 mm arasında olması normal kabul edilmektedir (13). Sella tabanında çift kontur görülmesi ve sellanın ekspansiyonu sellar yer kaplayıcı lezyonlar açısından anlamlı bulgulardır. Ancak uniform ve kemik duvarlarda incelmeye yol açmayan sella genişlemeleri boş sella lehine değerlendirilmelidir. Ayrıca lateral grafiler ile "j tipi sella" gibi anomaliler tanımlanabilmektedir (13).

Günümüzde; sellar kavitenin ve parasellar alanlarının kemik duvarlarının değerlendirmesinde; ince kesit ve volumetrik görüntüler alabilen, tüm planlarda reformat oluşturma kapasitesine sahip multidedektörlü bilgisayarlı tomografi direkt grafilerin yerini almıştır. Ayrıca iyotlu kontrast madde kullanımı sonrasında hipofiz adenomlarının normal beze göre daha geç boyanması adenom teşhisinde faydalı bir bulgudur. Ancak düşük yumuşak doku kontrast rezolusyonu, kavernöz sinus invazyonu ve optik kiazma basısının net değerlendirilememesi, metalik ve kalsifik

artefaktların incelemeyi yetersiz kılması nedenleri ile hipofizer adenom tanısında yerini MRG'ye bırakmıştır.

Hipofiz tümörlerinin tespitinde ve çevre yapılar ile ilişkisinin belirlenmesinde, günümüzde MRG yüksek yumuşak doku çözünürlüğü ile altın standart görüntüleme yöntemi haline gelmiştir (4). İyonizan radyasyon kullanılmaması ve kullanılan kontrast maddenin görece daha az yan etkisi olması MRG'nin diğer avantajlarıdır. Rutin hipofiz MRG incelemeleri kafa sargısı ile elde olunur. FOV mümkün olduğunca düşük (16x16 veya 16x20 cm) matrix ise (256x256) yüksek tutulmalı, kesit kalınlığı dar (3mm ve altı) seçilmelidir (4,14) . İncelemede spin eko veya turbo spin eko sekansları kullanılmakta olup koronal T2A, sagittal ve koronal prekontrast T1A görüntüler elde olunduktan sonra dinamik kontrastlı incelemeye geçilir. 0.1 ml/kg dozunda tercihen antekubital venden enjekte edilen paramanyetik gadolinyum şelatları sonrasında koronal T1A görüntüler elde olunur. Dinamik kontrastlı metod kullanımının standart kontrastlı çalışmaya göre mikroadenom tanısında sensitiviyeti arttırdığı bildirilmektedir (15).

MRG hipofiz bezi ve çevre yapılar ile ilgili oldukça ayrıntılı anatomik detay sağlamaktadır. Adenohipofiz homojen sinyal intensitesinde olup T1 ve T2A görüntülerde beyaz cevher ile izointenstir. Postkontrast kesitlerde homojen ve yoğun olarak sinyal artışı saptanır. Nörohipofiz ise dorsum sellanın ise hemen anteriorunda bulunur ve içerdiği yağ moleküllerine bağlı olarak T1A ve T2A görüntülerde hiperintens izlenen yapıdır. Nörohipofizin MRG incelemelerde görülmemesinin mutlaka bir patolojiyi işaret etmediğini akılda tutmak gerekir. (14) Hipofiz bezinin boyutları yaş grubu, cinsiyet ve hamilelik gibi faktörlerle yakından ilişkili olup ciddi değişkenlik gösterebilir. Genel olarak bez yüksekliğinin 3 ile 8 mm. arasında olması beklenir (16). İnfundibulum bezin orta hattının hemen kranialinde bulunur. Kalınlığının 4 mm. nin altında olması beklenmekte olup bazen; altta yatan herhangi bir patoloji olmaksızın hafifçe deviyeye izlenebilir (17).

Hipofizer mikroadenomlar kontrastsız T1A kesitlerde normal adenohipofize göre izointens veya hafifçe hipointens görünümde olup prekontrast sekanslarda tanımlanamayabilirler. Postkontrast incelemelerde çevre adenohipofizden belirgin olarak hipointens izlenerek tanı alırlar. T2A kesitlerde mikroadenomlar farklı

intensitelerde izlenebilmekle birlikte artmış T2 sinyali özellikle mikroprolaktinomalar için uyarıcı olabilmektedir (18).

Hipofizer makroadenomlar ise sella kavitesinden köken alan 1 cm'den büyük tümörler olup MRG hatta BT ile kolayca tanımlanmaktadırlar. T1A ve T2A görüntülerde genellikle izointens olup postkontrast serilerde yoğun olarak boyanırlar. İç yapısında görülebilecek nekroz, küçük kistik alanlar veya hemorajiye bağlı heterojen sinyal intensitesi gösterebilirler. Makroadenomlar superiorda suprasellar sisternaya uzanabilir ve bu kısımda yerleşen optik sinirler ve kiazma gibi yapılara bası uygulayabilir. Daha da yukarı ulaşan tümörler 3. ventrikül tabanına invaze olabilmekte, obstruktif hidrosefaliye yol açabilmektedir. Sellayı ekspanse etme ve duvarlarını inceltme eğiliminde olan makroadenomlar, sella tabanını yıkarak sfenoid sinüse invaze olabilmektedir. Lateralde sellar kaviteye komşuluk yapan kavernöz sinüsler makroadenomların invaze edebileceği alanlardır. Kavernöz sinüs invazyonunun tanısının doğru konması önemli olup hastanın prognozu ve cerrahi kararında önem arz etmektedir ancak MRG kavernöz sinüs tanısında bazen yetersiz kalabilmektedir. ICA'nın kavernöz segmentinin tümör tarafından üçte ikisinden büyük kısmının çevrelenmesi kavernöz sinüs invazyonunun en kesin göstergesi kabul edilmektedir (19). Tümörün koronal kesitlerde aynı görüntüye giren suprakavernöz ICA ile intrakavernöz ICA'ların orta hatlarından çekilen çizgiye medyan interkarotid çizgi, lateral kenarlarından geçen çizgiye ise lateral interkarotid çizgi adı verilmekte olup tümörün lateral interkarotid hattı aşması kavernöz sinüs invazyonu açısından yüksek pozitif prediktive değere (%85) sahip bir bulgudur. Medyan interkarotid çizgiyi aşan tümörler ise kavernöz sinüs invazyonu açısından yüksek oranda kuşkuludur (16).

2.5 Klinik Belirti ve Bulgular

Hipofiz adenomları spesifik olarak hormon salgılayan "hormal aktif" tipte ise ilgili hormonun aşırı üretimine bağlı endokrin anomalilere yol açabilir. ACTH salgılayan adenomlar Cushing hastalığına, prolaktin salgılayan adenomlar hiperprolaktinemi semptomlarına, TSH salgılan hormonlar sekonder hipertiroidiye yol açabilmektedir. Sellar kavitenin büyük kısmını dolduran adenomlar, normal adenohipofiz hücrelerini bası altına alabilir ve adenohipofiz yetmezliğine neden olabilirler.

Hormonal olarak inaktif adenomlar ise kitle etkisi ile prezente olurlar. Tümör büyüdükçe sella diaframını gerer, buna bağlı baş ağrısı semptomu görülür. Tümör kraniale doğru daha da büyürse suprasellar sisternaya uzanır ve burada yerleşen optik kiazmaya bası oluşturarak karakteristik bitemporal görme kaybına yol açar. Kranial uzanım devam ederse supresellar sisternanın hemen superiorunda bulunan hipotalamus etkilenir. Bu durumda uyku, dikkat ve yeme bozukları gibi hipotalamik semptomlar ortaya çıkabilir. Ender olarak hipotalamusu da aşan tümörler üçüncü ventriküle ulaşır obstruktif hidresefaliye ve bununla ilgili bulgulara yol açabilir. Tümör laterale doğru büyürse ilgili kavernöz sinüse invazyon söz konusu olur. Kavernöz sinüsü kateden ve okuler kasları innerve eden okulomotor, trohlear ve abduzens sinir paralizileri görülebilir. Bu sinirlerden bir yada birkaçının paralizisi kendilerine has diplopik muayene bulgularına yol açmaktadır. Ek olarak tümör intrakavernöz karotid arteri çevreleyebilir ve bu durumda total cerrahi rezeksiyon olanaksız hale gelir. Laterale ilerleyerek kavernöz sinüsü aşan tümörler mezial temporal lob invazyonu gösterebilir, epilepsiye yol açabilirler. Hipofiz adenomu şayet anteriora veya inferiora doğru büyürse, sfenoid sinüs ile intrakranial kompartman arasında BOS sızıntısına yol açabilir ve BOS rinoresi semptomları görülebilir. Ancak bu durum son derece enderdir (20).

2.6 Tedavi

Hipofiz adenomlarının tedavisi temel olarak, adenomun yol açtığı hormonal hipersekresyonun azaltılması ve aşırı sekresyonun vücuttaki etkilerinin önlenmesi, tümörün neden olduğu hormonal eksiklerin uygun şekilde takviye edilmesi, tümörün kitle etkisinin yok edilmesi veya azaltılmasına yöneliktir (21). Hipofiz adenomlarının tedavisinde üç farklı yöntem bulunmakta olup bunlar; medikal tedavi, cerrahi tedavi ve radyoterapiyi içerir.

Non-fonksiyonel adenomlarda ilk basamak standart tedavi yöntemi cerrahi rezeksiyondur. Cerrahi tedavi transsfenoidal veya transkranial metodlarda gerçekleştirilebilir. Cerrahi tedavinin ana amaçları sella ve parasellar alanlarda yerleşen tümörün mümkün olduğunca çıkarılması, normal hipofiz fonksiyonlarının korunması, optik sinir basısı gibi bası semptomlarının ortadan kaldırılması ve histopatolojik incelemeler için doku elde edilmesi olarak özetlenebilir. Ancak cerrahi tedavi gündeme gelen olgularda akılda tutulması gereken husus; dura mater ve kavernoöz sinüs invazyonu gibi durumlarda veya tümörün optik aparat gibi kritik anatomik oluşumlarla yakın komşuluk göstermesi durumlarında total cerrahi rezeksiyonun genelde mümkün olmadığıdır (22). Cerrahi tedaviye uygun olmayan ve reddeden olgularda radyoterapi gündeme gelmektedir. Ayrıca operasyon sonrası rezidü tümör kalan veya nüks eden olgularda radyoterapi endikedir.

Prolaktinomaların tedavisinde boyutu veya bası semptomları ne olursa olsun ilk tedavi aracı bromokriptin ve kabergolin gibi dopamin agonistleridir. Bu ilaçlar adenom içindeki prolaktin üreten hücrelerin D2 reseptörlerine bağlanarak prolaktin üretimini engellemekte, hücre bölünmesini azaltmakta ve tümör hacmini küçültmektedirler (21,23). Prolaktinomalar için sadece medikal tedaviye cevap

vermeyen veya sürekli ilaç almak istemeyen olgularda cerrahi gündeme gelmektedir. Prolaktinomlar için radyoterapi; yalnız medikal ve cerrahi tedaviye yeterince yanıt vermeyen, az miktarda olguda gündeme gelmektedir. Diğer fonksiyonel adenomlarda ise medikal tedavi kullanılmakla birlikte; cerrahi tedavi önerilen tedavi şeklidir (21).

2.6.1 Hipofiz Adenomlarında Radyoterapi:

Cerrahi sonrasında rezidü veya rekürren hipofiz adenomlarında veya cerrahi tedavinin uygun olmadığı olgularda primer tedavi olarak; radyoterapi uzun zamandan beri kullanılmaktadır (2). Eksternal beam radyoterapide tedavi 5 - 6 haftalık sürece yayılmış olup toplam 25 - 30 seansta 45 - 54 Gy radyasyon dozu uygulanır (24). Eksternal beam radyoterapinin tedavide etkili olduğu bilinmekte olup; çeşitli çalışmalarda bildirilen sonuçlarda tümör kontrol oranları %76 - 97 arasında değişmektedir (24). Ancak uzun bir tedavi süreci gerektirmesi, makroadenomlarda tümör regresyonun görece yavaş olması, fonksiyonel adenomlarda hormonal normalizasyonun düşük oranda elde edilebilmesi ve uzun süreli izlemde sekonder tümör gelişim riski eksternal beam radyoterapinin dezavantajlarıdır (25).

Steryotaktik radyoterapide ana prensip hedefe maksimum dozu konsolide ederek çevre dokuların maruz kaldığı dozu minimuma indirmektir (26). Steryotaktik radyoterapi radyocerrahi (SRC) olarak da adlandırılmakta olup; bilgisayarlar ve radyolojik görüntüleme yöntemleri yardımı ile, önceden işaretlenmiş hedef hacme tek veya az sayıda fraksiyonlar halinde yüksek doz konsolide radyasyon uygulanmasını içermekte, özellikle en geniş boyutu 4 cm.'ye dek olan tümörlerde diğer radyoterapi tekniklerine göre ciddi avantaj sağlamaktadır (27). SRC ile çok sayıda farklı

açılardan gönderilen ışınların tümör dokusunda çakışması hedeflenmekte, bu sayede hedef dışı dokularda kademeli olarak alınan doz miktarında ciddi azalmalar olmaktadır (28). Tümöre 1200 farklı açıdan ışın gönderebilme kabiliyeti olan SRC cihazları bu sayede hedef dokuya mümkün olan en yüksek dozu verirken çevre dokularda belirgin doz azalmaları oluşmakta ve bu dokular konvansiyonel radyoterapiye göre çok daha etkili olarak korunmaktadır (27,28). Fraksiyone steryotaktik radyocerrahi; tedavinin bir kaç fraksiyona bölünmüş hali olup genelde 3 ile 5 fraksiyonda tamamlanmaktadır (26).

Hipofiz adenomlarında SRC tedavileri ilk kez 1968 yılında Leksell tarafından gamma knife cihazı ile yapılmış olup günümüze dek bir çok çalışmada etkinliği kanıtlanmıştır (24,29). Tümör kontrol oranları 5 yıllık izlemde %90 ile 94 arasında değişmekte olup en sık izlenen komplikasyon görme kaybı olarak belirtilmiştir (24).

CyberKnife (Accuray, Inc., Sunnyvale, CA, ABD) 1997 yılında tasarlanan; dozu yüksek manevra kabiliyeti ile uygun şekilde ileten bir SRC cihazı olup; gerçek zamanlı görüntüler üzerinde haritalama yaptığı için, diğer SRC cihazlarından farklı olarak hedef organın fiksasyonuna ihtiyaç duymamaktadır (25,26). Gamma knife'dan farklı olarak hareketli doku ve organları da ışınlayabilen CK cihazı ile ekstrakranial radyocerrahi olanağı sağlamaktadır. CK cihazı ile oldukça ayrıntılı olarak doz yoğunluğu ayarlanabilmekte, tedavi gamma knife'dan farklı olarak fraksiyonlara bölünebilmekte bu sayede optik aparat gibi yüksek derecede radyosensitif yapıların mümkün olduğunca korunması sağlanabilmektedir (24,26).

3. GEREÇ-YÖNTEM

Bu çalışmada hastanemizde 2010 ile 2014 yılları arasında, hipofiz makroadenomu tanısı ile CK tedavisi alan olguların MRG takipleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Olgularda CK tedavisi 5 ile 7 fraksiyonda uygulanmış olup ortalama 25 Gy doz uygulanmıştır (Tablo 4). Tedavi sonrasında takibi bulunmayan olgular çalışmaya dahil edilmemiştir.

MRG incelemeler 1.5 Tesla Signa Excite (General Electric, Milwaukee, WI) cihaz ile rutin kontrastlı hipofiz ve beyin MRG incelemelerine ek olarak 1mm. kesit kalınlıklı izotropik postkontrast T1 ağırlıklı BRAVO sekansı aksiyal, koronal ve sagittal planlar eklenerek gerçekleştirilmiştir.

Olguların radyoterapi planlaması amacı ile elde olunan bazal MRG'leri ve hastanemizdeki takiplerinde elde olunan son MRG'lerindeki bulgular karşılaştırılmıştır. MRG'ler bazal MRG'lerde tümörün hacmi, varsa kavernoöz sinüs invazyonu bulguları, optik aparat basısı, çevre dokular ve beyaz cevherdeki sinyal anomalileri not edilmiş ve hastanın arşivimizde bulunan son MRG'si ile karşılaştırılmıştır. Tümörün hacim ölçümleri için General Electric Advanced Workstation programı aracılığı ile post-kontrast izotropik BRAVO sekansı kullanılmış ve tümörün en net görüldüğü planlardan faydalanılmıştır. Tümör hacmi ölçümündeki teknik zorluklar ve istatistiksel hesaplamaları normalize edebilmek için hacmi 1000 mm³ altındaki tümörler ve mikroadenomlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hacim ölçümü amacı ile izotropik, 1 mm. kesit kalınlığında postkontrast T1A görüntüler kullanılmış olup tümörün çevre dokulardan en net ayrımlandığını planlarda çizim yapılmıştır. Tümör çevre dokulardan net olarak ayrımlandıktan sonra iş istasyonu aracılığı ile tümör hacmi elde olunmuştur.

Tümörlerde ki nekroz dereceleri; 1: %25'in altında, 2: %25-50 arasında, 3. %50-75, 4: %75'den fazla miktarda olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. Tümör dokusu çevre dokulardan ayrımlandıktan sonra, doku içerisindeki kontrastlanma göstermeyen, T2A sekanslarda sıvıya yakın sinyali bulunan alanlar nekroz ile

uyumlu olarak değerlendirilmiş ve buna göre 4 gruptan birisine dahil edilmiştir. Bu kritere göre tümörün nekrotik ve kistik komponentleri arasında ayırım yapılmamıştır.

Kavernöz sinüs invazyonu koronal kesitlerden değerlendirilmiştir. Aynı kesite giren suprakavernöz ve intrakavernöz internal karotid arterlerin orta kısımlarından çekilen çizgiye değen veya lateraline geçen tümörler kavernöz sinüs invazyonu pozitif, diğerleri ise negatif kabul edilmiştir.

Optik aparat basısı için pozitif kriter olarak tümör dokusu ile optik sinirler veya kiazma arasındaki klivajın kaybolması kabul edilmiş; buna göre tümörler optik aparat basısı açısından pozitif veya negatif olmak üzere iki gruba ayrılmıştır.

Son olarak parasellar alanlar ve beyin beyaz cevheri değerlendirilmiş, bu kısımlarda herhangi bir sinyal anomalisi olup olmadığı not edilmiştir. Tedavi öncesi MRG'lerde bu kısımlarda sinyal anomalisi gözlenen olguların görüntüleri, tedavi sonrası MRG ile karşılaştırılmış ve bulgularda farklılık olup olmadığı değerlendirilmiştir.

Tüm istatistiksel analizler SPSS 17.0 paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için frekans ve yüzde, sürekli değişkenler için minimum-maksimum, medyan veya ortalama ve standart sapma olarak hesaplanmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare Testi veya Fisher'in Kesinlik Testi, iki farklı grubun ortalamalarının karşılaştırılmasında Mann Whitney-U Testi veya medyanlarının karşılaştırılmasında Medyan Testi, iki bağımlı grubun ortalamalarının karşılaştırılmasında ise Wilcoxon İşaretili Sıralar Testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkinin analizi için Spearman korelasyon analizi yapılmıştır. Ayrıca uyum analizlerinin gerçekleştirilmesinde Kappa istatistiğinden yararlanılmıştır. Çalışma %95 güven düzeyinde elde olunmuştur ($p < 0.05$ istatistiksel anlamlı kabul edildi).

4. BULGULAR

Tablo 1: Demografik ve diğer özellikler

YAŞ (Ortalama, SS)	47.1	13.7
CİNSİYET (n, %)		
ERKEK	19	50
KADIN	19	50
TAKİP (AY) (Medyan, Min.-Maks.)	27	6-51
CERRAHİ OPERASYON SAYISI (Medyan, Min-Maks)	1	0-4
EK TEDAVİ (n, %)		
YOK	17	44.7
KABERGOLİN	4	10.5
OKREOTİD	11	28.9
LANTREOTİD	1	2.6
OKREOTİD KABERGOLİN	4	10.5
OKREOTİD LANTREOTİD	1	2.6
ADENOM TÜRÜ (n, %)		
PROLAKTİNOMA	3	7.9
NONFONKSİYONE	12	31.6
GH ADENOMU	23	60.5

SS: Standart sapma, min: Minimum, max: Maksimum

Çalışmaya dahil edilen 38 hastanın ortalama yaşı 47.1 ± 13.7 olarak hesaplandı. Hastaların 19 (%50)'u erkek, 19 (%50)'u kadındı. Adenom türü açısından 3 (%7.9) hastada prolaktinoma, 12 (%31.6) hastada nonfonksiyone ve 23 (%60.5) GH adenomu tanısı bulunmaktaydı. Ortalama takip süresi 25 ay, medyan takip süresi 27 ay, minimum 6 ay ve maksimum 51 ay bulundu. Medyan operasyon sayısı 1, minimum 0 ve maksimum 4 bulundu. Hastaların 17 (%44.7)'si ek tedavi

almazken, 4 (%10.5) hasta kabergolin, 11 (%28.9) hasta okreotid, 1 (%2.6) hasta lantreotid, 4 (%10.5) hasta okreotid - kabergolin ve 1 (%2.6) hasta okreotid - lantreotid ek tedavisi almaktaydı (Tablo 1).

Tablo 2: Tedavi öncesi MRG'lerdeki tümör özellikleri

HACİM (Ortalama, SS)	4722.5	3679.9
NEKROZ (n, %)		
<%25	34	89.5
%25-50	4	10.5
KAV. SİNÜS İNV. (n, %)		
YOK	12	31.6
SAĞ	13	34.2
SOL	5	13.2
BiLATERAL	8	21.1
OPTİK APARAT (n, %)		
BASI YOK	29	76.3
BASI VAR	9	23.7

SS: Standart sapma, KAV. SİNÜS İNV.: Kavernöz sinüs invazyonu

İlk MRG bulguları incelendiğinde ortalama tümör hacmi 4722.5 ± 3679.9 mm³ olarak hesaplandı. Nekroz, 34 (%89.5) hastada <%25 ve 4 (%10.5) hastada %25-50 aralığında bulundu. Kavernöz sinüs invazyonuna 12 (%31.6) hastada rastlanamazken, 13 (%34.2) hastada sağa, 5 (%13.2) hastada sola ve 8 (%21.1) hastada ise bilateral invazyon bulgusu mevcuttu. Optik aparat basısı 29 (%76.3) hastada söz konusu değilken, 9 (%23.7) hastada bası saptanmıştır (Tablo 2).

Tablo 3. Tedavi sonrası MRG'lerdeki tümör özellikleri

HACİM (Ortalama, SS)	3475.7	2579.0
NEKROZ (n, %)		
<%25	33	86.8
%25-50	4	10.5
%50-75	1	2.6
KAV. SİNÜS İNV.(n, %)		
YOK	12	31.6
SAĞ	13	34.2
SOL	6	15.8
BİLATERAL	7	18.4
OPTİK SİNİR (n, %)		
BASI YOK	33	86.8
BASI VAR	5	13.2

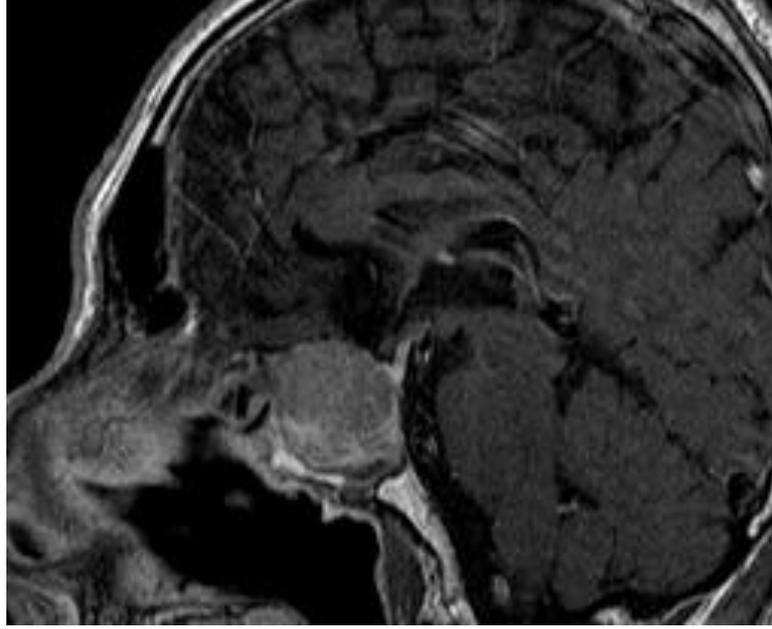
SS: Standart sapma, KAV.SİNÜS İNV.: Kavernöz sinüs invazyonu

Son MRG bulguları incelendiğinde ortalama tümör hacmi 3475.7 ± 2579.0 mm³ olarak hesaplandı. Nekroz, 33 (%86.8) hastada <%25, 4 (%10.5) hastada %25-50 aralığında ve 1 (%2.6) hastada %50-75 aralığında bulundu. Kavernöz sinüs invazyonuna 12 (%31.6) hastada rastlanamazken, 13 (%34.2) hastada sağa, 6 (%15.8) hastada sola ve 7 (%18.4) hastada ise bilateral invazyon bulgusu mevcuttu. Optik aparat basısı 33 (%86.8) hastada söz konusu değilken, 5 (%13.2) hastada bası saptanmıştır (Tablo 3).

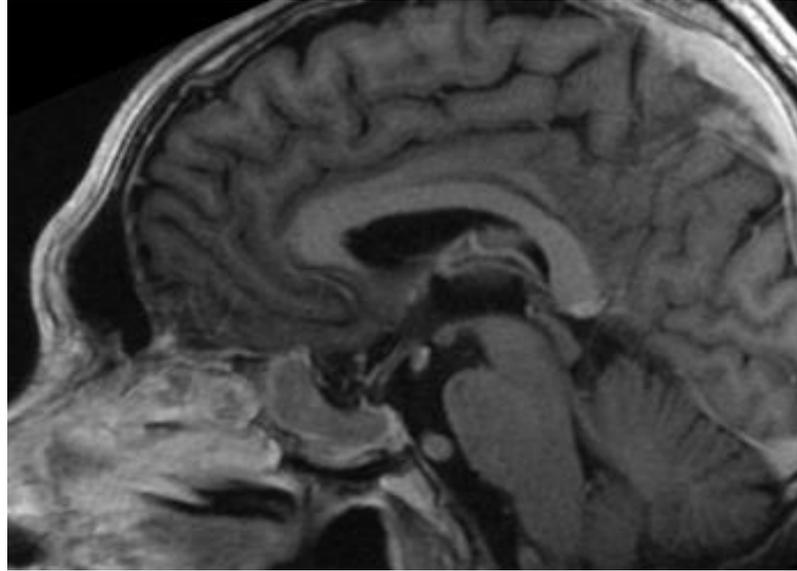
Tablo 4. Tüm hastaların demografik verileri, tedavi metodu ve tedavi sonrası tümör hacmi değişimleri

NO	Tür	YAŞ - CİNSİYET	FRAKSİYON - DOZ(Gy)	İZLEM (AY)	İLK	SON	YüzDE DEĞİŞİM
					HACİM	HACİM	
1	GH	30 K	7 - 28	42	7398	2888	-61%
2	GH	47 K	5 - 25	48	1570	1379	-12%
3	GH	32 E	5 - 25	45	3269	1360	-58%
4	GH	61 K	7 - 28	27	9440	4188	-56%
5	GH	47 K	5 - 25	46	3040	1489	-51%
6	GH	30 K	5 - 25	39	3329	1993	-40%
7	GH	59 E	5 - 25	24	5695	5919	4%
8	GH	55 K	5 - 25	42	2093	1359	-35%
9	GH	46 K	5 - 25	39	3028	2521	-17%
10	GH	63 E	5 - 25	29	3766	3364	-11%
11	GH	46 K	5 - 25	9	2748	3041	11%
12	GH	47 E	7 - 28	35	9141	7937	-13%
13	GH	47 E	5 - 25	27	3274	3979	22%
14	GH	56 E	5 - 25	14	2339	2573	10%
15	GH	27 E	5 - 25	35	4765	2253	-53%
16	GH	31 E	5 - 25	32	2523	1511	-40%
17	GH	33 K	5 - 25	26	2641	1507	-43%
18	GH	64 E	7 - 28	31	4608	3137	-32%
19	GH	53 K	5 - 25	19	1529	672	-56%
20	GH	54 K	5 - 25	6	2800	3100	11%
21	GH	32 E	5 - 25	13	1589	1491	-6%
22	GH	39 E	5 - 25	13	2834	2296	-19%
23	GH	36 K	5 - 25	9	3802	3001	-21%
24	PRL	37 K	5 - 25	26	5505	5324	-3%
25	PRL	63 E	5 - 23	10	9702	8026	-17%
26	PRL	76 E	5 - 20	8	8636	9352	8%
27	NON	45 E	5 - 25	50	2525	2254	-11%
28	NON	38 K	7 - 28	40	17069	12154	-29%
29	NON	52 E	7 - 28	33	9121	5412	-41%
30	NON	55 E	7 - 32	22	15962	7250	-55%
31	NON	30 E	5 - 25	8	3122	2638	-16%
32	NON	58 K	5 - 25	36	2196	952	-57%
33	NON	31 K	5 - 25	17	4969	4485	-10%
34	NON	71 K	5 - 25	8	3583	4357	22%
35	NON	23 K	5 - 25	11	2159	1478	-32%
36	NON	44 E	5 - 25	12	2326	1876	-19%
37	NON	40 K	5 - 25	28	2806	1493	-47%
38	NON	73 E	5 - 25	10	2554	2066	-19%

Şekil 2: 30 no'lu olgunun tedavi öncesi sagittal kontrastlı T1 ağırlıklı MRG'si



Şekil 3: Şekil 2'deki olgunun tedavi sonrası 22. aydaki sagittal T1 ağırlıklı MRG'sinde tümör boyutundaki belirgin küçülme izleniyor.



Tablo 5: Tedavi öncesi ve sonrası MRG'lerdeki hacim ortalamalarının karşılaştırılması

	Ortalama	Standart Sapma	p ^a
İLK HACİM	4722.5	3679.9	<0.001
SON HACİM	3475.7	2579.0	

a: Mann Whitney U Testi

İlk ve son MRG'lerden sonra elde edilen hacim ortalamaları sırasıyla $4722.5 \pm 3679.9 \text{ mm}^3$ ve $3475.7 \pm 2579.0 \text{ mm}^3$ olarak hesaplanmıştır. Aradaki fark istatistiksel anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$) (Tablo 5)

Tablo 6: Tedavi öncesi ve sonrası MRG'lerdeki nekroz oranı karşılaştırılması

		SON NEKROZ ORANI		p ^b
		<%25	>%25	
İLK NEKROZ ORANI	<%25	33	1	<0.001
	>%25	0	4	

b: Kappa Analizi

İlk ve son MRG'lerdeki nekroz oranları incelendiğinde her iki görüntüleme 33 hastada nekroz <%25 ve 4 hastada nekroz >%25 sonuçlarına sahiptir. Sadece 1 hastada ilk MRG nekroz <%25 sonucuna karşılık son MRG nekroz >%25 sonucu vermiştir. Yapılan uyum analizi ilk ve son ölçümlerin birbirleri ile uyumlu olduğunu söylemiştir ($p < 0.001$) (Tablo 6).

Tablo 7: Tedavi öncesi ve sonrası MRG'lerdeki kavernöz sinüs invazyonunun karşılaştırılması

		TEDAVİ SONRASI KAVERNÖZ SİNÜS		
		İNVAZYON YOK	İNVAZYON. VAR	pb
TEDAVİ ÖNCESİ	İNVAZYON YOK	12	0	<0.001
KAVERNÖZ SİNÜS	İNVAZYON VAR	0	26	

b: Kappa Analizi

Tedavi öncesi ve sonrası MRG'ler kavernöz sinüs invazyonu açısından incelendiğinde her iki görüntüleme 12 hastada invazyon yok ve 26 hastada invazyon var sonuçlarına sahiptir. Yapılan uyum analizi ilk ve son ölçümlerin birbirleri ile uyumlu olduğunu söylemiştir ($p<0.001$). Tedavi, grupların uyumunu etkilememiş olup, kavernöz sinüs invazyonu durumuna herhangi bir etki etmemiştir (Tablo 7).

Tablo 8: Tedavi öncesi ve sonrası MRG'lerdeki optik aparat bası bulguları karşılaştırılması

		SON OPTİK APARAT		
		BASI YOK	BASI VAR	p ^b
İLK OPTİK APARAT	BASI YOK	28	1	0.001
	BASI VAR	5	4	

b: Kappa Analizi

Tedavi öncesi ve sonrası MRG'ler optik aparat basıları açısından incelendiğinde her iki görüntüleme 28 hastada bası yok ve 4 hastada bası var sonuçlarına sahiptir. 1 hastada ilk MRG bası yok sonucuna karşılık son MRG bası var ve 5 hastada ilk MRG bası var sonucuna karşılık son MRG bası yok sonucu vermiştir. Yapılan uyum analizi ilk ve son ölçümlerin birbirleri ile uyumlu olduğunu söylemiştir (p=0.001). Tedavi, grupların uyumunu etkilememiş olup, optik aparat basısına istatistiksel olarak bir etki etmemiştir (Tablo 8).

Tablo 9: Tedavi sonrası hacim farkı ile süre arasındaki ilişki

	≥%20 AZALMA		<%20 ARTMA&AZALMA		p ^c
	n	%	n	%	
≤24AY	4	22.2	12	66.7	0.007
>24AY	14	77.8	6	33.3	

c: Ki-kare (Fisher Kesinlik) Testi

Başlangıca göre hacminde %20 veya daha fazla azalma olan hastaların 4 (%22.2)'ü 24 ay ve altında, 14 (%77.8)'ü 24 ay üstünde izlenmiştir. Başlangıca göre hacminde %20'nin altında artma veya azalma olan hastaların 12 (%66.7)'si 24 ay ve altında, 6 (%33.3)'sı 24 ay üstünde izlenmiştir. Hacim farkı ile izlem arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.007) (Tablo 9, Şekil 4).

Tablo10: Hacim farkı ile yaş, operasyon sayısı ve süre arasındaki ilişki

	HACİM FARKI	
	r	p ^d
YAŞ	-0.195	0.241
OPERASYON	0.149	0.371
SÜRE (AY)	0.477	0.002

d: Spearman Korelasyon Analizi

Tedavi öncesi ve sonrası MRG'lerden elde edilen hacimlerin farkı alınmış diğer değişkenler ile korelasyonu incelenmiştir. Buna göre tüm hastalarda hacim farkı ile yaş arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır. Benzer şekilde operasyon sayısı ile hacim farkı arasında da anlamlı bir korelasyon saptanamamıştır. Hacim farkı ile süre arasındaki korelasyon incelendiğinde tüm hastalarda orta dereceli pozitif anlamlı bir korelasyon söz konusudur ($r=0.477$, $p=0.002$) (Tablo 10).

Tablo11: Hacim farkı ile cinsiyet ve ek tedavi arasındaki ilişki

	HACİM FARKI		
	Ortalama	Standart Sapma	p ^a
ERKEK	1312.4	2048.6	0.619
KADIN	1352.2	1650.4	
EK TEDAVİ YOK	1814.0	2415.2	0.369
EK TEDAVİ VAR	942.3	1098.1	

a: Mann Whitney U Testi

Hacim farkı ile cinsiyet ve ek tedavi arasındaki ilişki incelenmiştir. Buna göre tüm hastalarda cinsiyetler arasında hacim farkı açısından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Benzer şekilde ek tedavi alan ve almayanlar arasında hacim farkı açısından anlamlı bir farklılık saptanamamıştır (Tablo 11).

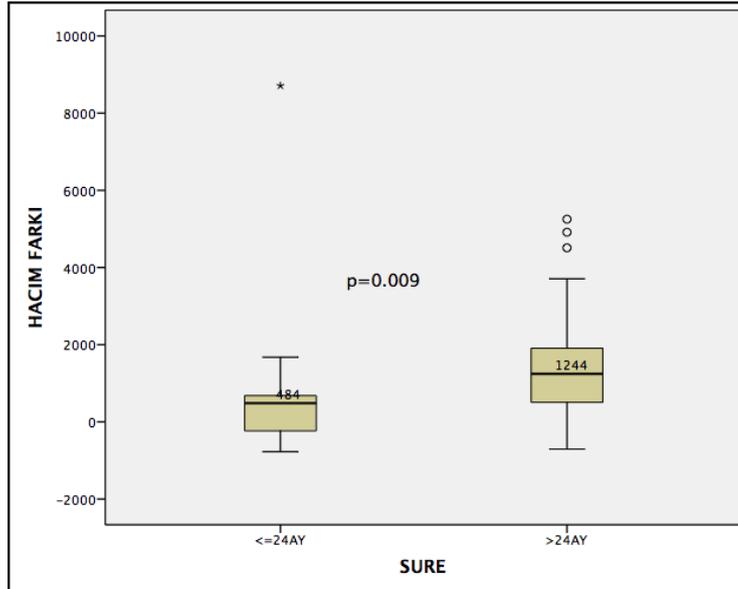
Tablo 12: Lokal kontrol oranı

$\geq\%20$ HACİM ARTIŞI		$<\%20$ HACİM ARTIŞI	
n	%	n	%
2	0.05	36	0.95

Toplam 38 hastanın 36'sında tedavi sonrasında tümör hacmi kontrol altında tutulabilmiştir. Hacimde azalma veya $\%20$ 'den az artış lokal kontrol sağlanmış olarak değerlendirilmiş olup buna göre lokal kontrol oranı: 36/38: $\%94.7$ olarak hesaplanmıştır (Tablo 12)

Olguların tedavi öncesi ve sonrası MRG'lerinde parasellar alanlar ve serebral beyaz cevherdeki sinyal anomalileri bulguları not edildi. İlk ve son MRG'ler birbirleri ile bu açıdan karşılaştırılmış olup, hiçbir olguda değişikliğe rastlanmadı.

Şekil 4: Takip süresine göre hacim farklarının kutu grafiği



24 ay ve altında takip edilen hastalarda medyan hacim farkı 484 mm³ ve 24 ay üstünde takip edilen hastalarda medyan hacim farkı 1244 mm³ olarak hesaplandı. 24 ay üzerinde takip edilen hastalarda medyan hacim farkı 24 ay ve altında takip edilenlere göre anlamlı olarak daha yüksekti (p=0.009) (Şekil 4).

5. TARTIŞMA

Hipofiz adenomları sık izlenen beyin tümörleri olup, intrakranial tümör tanısı ile tedavi edilen olguların yaklaşık %10'unu oluşturmakta; ciddi bir kısmı ise asemptomatik olduğundan gerçek prevalansın %20'leri bulunduğu öne sürülmektedir (30). Prolaktinomalar haricinde cerrahi ilk basamak tedavi metodu olup; patolojik örnekleme için doku sağlaması, hormonal aşırı sekresyonunun hemen azalmasının sağlanması ve optik aparat basısı mevcut ise hemen ortadan kalkması gibi avantajları mevcuttur. Ancak tümörün ekstrasellar uzanımı, dura veya kavernöz sinüs invazyonu durumlarında veya tümör kritik çevre yapılardan ayrılmamadığında total rezeksiyon genelde mümkün olmamakta, cerrahi sonrasında kalan dokular tümör nüksü için potansiyel tehdit oluşturmaktadır. Cerrahi tedavi tek başına kullanıldığında tümör kontrol oranları %50 ile 90 arasında değişmektedir (3).

CK cihazının kullanıma girmesi ile birlikte hipofiz adenomları tedavisi amacıyla kullanıma başlanmış olup çeşitli çalışmalarda tedavi sonuçları ve yan etkiler yayınlanmıştır. Hipofiz adenomlarına CK radyoterapisi uygulanması sonrasında tümörün radyolojik olarak lokal kontrolü ve tümör yapısındaki değişiklikler ile ilgili, İngilizce literatürde az sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmalarda adenomların lokal kontrolü için farklı kriterler kullanılmıştır. Cho ve arkadaşları Japon Beyin Tümörü Kayıt Komitesi'nin tedaviye yanıt kriterlerini kullanmış olup; buna göre Gadolinyum tutan tümör dokusunda %25 veya daha fazla büyüme progresyon lehine yorumlanmıştır (25). Iwata ve arkadaşlarının çalışmasında ise RECIST kriterleri kullanılmış olup lezyon boyutunda %20 üzeri artışlar progresyon lehine yorumlanmıştır (31). Lokal kontrol; ilgili çalışmalarda, boyutsal anlamlı progresyon göstermeyen hastaların tüm hasta sayısına bölünmesi ile yüzde olarak ifade edilmektedir. Literatürde daha fazla sayıda bulunan; gamma knife tedavisi sonrası izlem çalışmalarının büyük kısmında ise tümör hacminde %20'den fazla artış bulunması progresyon lehine yorumlanmıştır (32,33,34).

Kajiwara ve arkadaşlarının 2005 yılında yayınladıkları çalışmada (35); hipofiz adenomu bulunan 21 hastaya CK radyocerrahisi uygulanmış. 14 hastada non-

fonksiyone, 3 hastada prolaktinoma, 2 hastada ACTH üreten, 2 hastada ise GH üreten adenom tanısı bulunmakta olan olgular 18 ile 59 ay arasında (ortalama $35,3 \pm 10,7$) izlenmiş olup tümör kontrol oranı %95.2 olarak hesaplanmış. 1 olguda adenomda kistik genişleme ve buna bağlı görme kaybı saptanmış.

Cho ve arkadaşlarının çalışmasında; 17 hastada non-fonksiyone, 3 hastada prolaktinoma 6 hastada akromegali bulunmakta olup toplam 26 hasta 7 ile 47 ay arası (ortalama:30 ay) takip edilmiş ve lokal kontrol oranı %92.3 bulunmuş (25). Çalışmadaki 2 hastada kistik genişlemeye bağlı görme kaybı saptandığı belirtilmiş.

Iwata ve arkadaşlarının çalışmasında 100 adet non-fonksiyone hipofiz adenomu hastası CK tedavisi sonrası 12 ile 118.5 ay arasında (ortalama:33 ay) takip edilmiş olup lokal kontrol oranı %98 olarak hesaplanmış (31). Geçici kistik genişleme 3 hastanın ara takipleri arasında saptanmış olup ortalama 3 ile 6 ay arasında kistik genişlemenin kaybolduğu belirtilmiş. Hiçbir hastada radyoterapiye bağlı beyin nekrozu saptanmadığı bildirilmiş.

Chen ve arkadaşlarının 22 hastalık serisinde toplamda 25 Gy doz ile tedavi edilen 22 hipofiz adenomu tanılı olgu ortalama 30.8 ay izlenmiş ve tümörün lokal kontrol oranı %100 bulunmuş. Ayrıca ek olarak izlem sonrasında 3 hastada tümör nekrozu ile uyumlu bulgular görülmüş (36).

Bizim 38 hastalık serimizde, medyan 27 aylık takip süresinde; yalnızca 2 olguda (hasta no 13 ve 34) %20'den fazla hacimsel artış görülmüş olup lokal kontrol oranı %94.7 hesaplanmıştır (Tablo 12). Bu bulgular literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumlu olup CK tedavisinin tümörün lokal kontrolü amacıyla başarıyla kullanılabileceği hipotezini desteklemektedir. Ayrıca toplam 38 hastanın CK tedavisi öncesi tümör hacimlerinin ortalaması ile CK tedavisi sonrasında tümör hacimlerinin ortalaması karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı tümör küçülmesi bulguları saptanmıştır (Tablo 5). Önceki operasyonların sayısı, hasta yaşı veya cinsiyeti ile tümörün hacimsel değişimi arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 10). Ancak hacim farkı ile süre arasındaki ilişki incelendiğinde hacim farkının takip süresi arttıkça istatistiksel olarak anlamlılaştığı gözlenmektedir (Tablo 9).

SRC'de, çevre dokulara gönderilen ışın dozu minimuma indirilmiş olup, optik sinirler ve beyin sapı başta olmak üzere parasellar dokularda yan etki olasılığı minimuma indirgenmiştir. Bizim çalışmamızda da bunu destekleyecek biçimde tedavi öncesi ve sonrası MRG'lerde beyin parankiminde radyasyon nekrozunu temsil edebilecek herhangi bir sinyal farklılığı görülen olgu tanımlamadık.

Kavernöz sinüs invazyonu hipofiz makroadenomlarında gündeme gelen, cerrahi total rezeksiyonu oldukça zorlaştıran bir etmendir. MRG ile kesin tanısı her zaman net olarak konulamayan bir parametre olup medyan interkarotid çizginin lateraline geçen tümörler kavernöz sinüs invazyonu pozitif olarak kabul edilebilmektedir (19). Bu kriteri kullanarak tedavi öncesi MRG'leri değerlendirdiğimizde; 26 olguda; 8'inde bilateral olmak üzere kavernöz sinüs invazyonu saptadık. Tedavi sonrası MRG'lerde ise yalnızca 28 no'lu olguda kavernöz sinüs invazyonu açısından değişiklik saptadık. İlgili olguda tedavi öncesi bilateral invazyon mevcut iken tedavi sonrası yalnız sol kavernöz sinüs invazyonunun sebat ettiğini gözlemledik. İstatistiksel hesaplamada kavernöz sinüs invazyonu ile tedavi arasında anlamlı farklılık saptamadık (Tablo 7). Literatürde kavernöz sinüs invazyonu bulunan olgularda CK tedavisinin kavernöz sinüs invazyonuna etkisi ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlamadık.

Optik kiazma ve optik sinirler ile hipofiz adenomlarının yakınlığı CK tedavi planlaması açısından önemlidir. Optik aparatın radyasyona olan duyarlılığı ve görme kaybı riski bu kısımlara uygulanan dozu sınırlayan ana etmenlerdir. Optik aparata yakın tümörler için fraksiyone protokoller kullanılması, maksimum optik aparat dozunun her fraksiyonda 5 Gy'in, toplamda ise 25 Gy'in altında olması önerilmektedir (33) Optik aparat basısı olan olgularda CK tedavisinin güvenilirliği ile ilgili çalışmalar olmakla birlikte optik aparat basısı olan olgularda tedavi sonrası gerileme ile ilgili çalışma literatürde bulunmamaktadır. Bizim 38 hastalık serimizde tedavi öncesi optik aparat basısı bulunan 9 hastanın 4'ünde tedavi sonrasında bası kaybolmuştur. Tedavi öncesi bası bulunmayan hastalardan 1'inde ise tedavi sonrası bası ortaya çıkmıştır. Her iki grubun yapılan uyum analizi sonucu tedavinin optik aparat basısına etki etmediği sonucuna varılmıştır (Tablo 8).

Hipofiz adenomların CK radyoterapisi sonrasında, iç yapısında, MRG sinyal karakteristikleri ve nekroz oranlarında farklılık olma ihtimaline göz önünde bulundurarak, tedavi öncesi ve sonrasında bu bulguları değerlendirdik. Tümörün kontrastlanmayan ve T2 sinyali sıvıya yakın kesimleri 4 gruba ayrıldı. Buna göre 34 hasta %25'ten az sıvıya benzer sinyale, 4 hasta ise %25-50 sıvıya benzer sinyale sahipti. Tedavi sonrasında bu açıdan, yalnızca 7 ve 28 no'lu hastalarda bu oranda bir kademe artış saptadık. Toplamda farkın istatistiksel anlamlı olmadığı görüldü (Tablo 6). Dolayısıyla çalışmamızda CK tedavisinin tümörün sinyal karakteristiklerini değiştirmemiş olduğu sonucuna ulaşılmış olduk. Literatürde CK radyoterapisi sonrasında tedavi ile kistik genişleme çeşitli çalışmalarda az sayıda bildirilmiştir (25,29,31,36). Iwata ve arkadaşlarının çalışmasında bu durumu geçici kistik genişleme olarak adlandırmış olup; saptadığı 3 olgunun da 3 ile 6 ay arası izlem ile kaybolduğunu belirtmişlerdir. Bizim izlemlerimiz yalnızca arşivimizde bulunan son MRG'ler aracılığı ile yapıldığından böyle bir bulguya rastlamamış olabiliriz.

6. SONUÇ

Sonuç olarak hipofiz adenomları tedavisinde özellikle cerrahi sonrası rezidü veya nüks bulunan olgularda CK tedavisi etkin bir tedavi metodu olarak bildirilmekte olup bizim çalışmamız da bunu desteklemiştir. Tedavi sonrasında MRG takiplerinde lezyonlarda az bir olasılıkla geçici kistik genişleme görülebileceği bilinmekle birlikte; lezyonun sinyal yoğunluğunda, optik aparat basısı ve kavernoöz sinüs invazyonu durumlarında anlamlı bir değişiklik beklenmemelidir. Lezyonların tedavi sonrasında lokal olarak yüksek oranda kontrole alındığı ve lezyon boyutunda izlem süresine bağlı olarak azalma beklenebileceği akılda tutulmalıdır. CK tedavisinin iyonize radyasyonu, yüksek oranda tümör içinde konsolide edebilmesine bağlı olarak çevre yapılarda beyin nekrozu veya beyaz cevher sinyal anomalisi beklenmeyen durumlardır. Ancak bu bulguların desteklenmesi açısından, daha fazla vaka sayılı ve daha uzun takip süreli tedavi serilerinin sonuçlarına ihtiyaç bulunmaktadır.

7. ÖZET

HİPOFİZ ADENOMLARINDA CYBERKNIFE SONRASI MR İZLEMİ

Hipofiz adenomları toplumda sık izlenen tümörler olup cerrahi sonrasında rezidü veya nüks tümörlerin tedavi endikasyonu bulunmaktadır. Bu olgularda ve genel durumu cerrahi tedaviye uygun olmayan hastalarda primer tedavi olarak steryotaktik radyocerrahi metodları yaygın olarak kullanılmaktadır.

Bu retrospektif çalışmada Cyberknife steryotaktik radyocerrahisi uygulanmış olan hipofiz makroadenomlu 38 hastanın MRG takipleri değerlendirilmiştir. 19 kadın 19 erkek olgunun medyan izlem süresi 27 ay olup (6 ile 51 ay arası) tedavi öncesi tümör hacmi ortalaması 4722 mm³, tedavi sonrası ortalama tümör hacmi 3475 mm³ olarak hesaplandı. Tedavi ile tümör hacimlerinde istatistiksel olarak anlamlı ve izlem süresi ile korele azalma bulundu. Tümörün lokal kontrol oranı %94.7 hesaplandı. Tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmelerde kavernoöz sinüs invazyonu ve optik aparat basısı bulunan olgularda, tedavinin bu durumlara herhangi bir etkisi olmadığı görüldü. Tümörler nekroz derecelerine göre değerlendirildiğinde tedavi ile nekroz miktarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik izlenmedi. CyberKnife tedavisine bağlı herhangi bir beyin nekrozu bulgusu saptanmadı.

Sonuç olarak CyberKnife tedavisi hipofiz makroadenomlarının lokal kontrolünde oldukça etkili bulunmakla birlikte, optik aparat basısı ve kavernoöz sinüs invazyonu durumlarında değişikliğe yol açmamaktadır.

Anahtar kelimeler: CyberKnife radyocerrahisi, hipofiz adenomu, manyetik rezonans görüntüleme.

ABSTRACT

CYBERKNIFE RADIOTHERAPY FOR PITUITARY ADENOMAS: POST-TREATMENT MR FINDINGS

Pituitary adenomas are fairly common tumors. Surgery has been accepted as the first-step treatment for pituitary adenomas, except prolactinomas. Stereotactic radiotherapy is recommended for residual and/or recurrent adenomas. Radiotherapy is also a treatment for patients who are inoperable.

In this retrospective study we analysed the MRI scans of the 38 patients with recurrent or residual pituitary adenomas treated by Cyberknife stereotactic radiosurgery. The median follow-up was 27 months (range 6-51 months). Pre and post treatment mean tumor volumes were 4722 and 3475 mm³, respectively. Statistically significant volume reduction that correlated with follow-up time was observed. Local control rate was 94.7%. There was no statistically significant difference regarding cavernous sinus invasion and optic pathway compression in pituitary adenomas. Also no statistically significant difference occurred in the necrotic components of the tumors by CyberKnife treatment.

These results suggest that Cyberknife is an effective treatment for local tumor control but not efficient enough to downgrade cavernous sinus invasion and optic pathway compression.

Key words: CyberKnife Radiosurgery, Magnetic Resonance Imaging, Pituitary Adenoma.

8.KAYNAKLAR

- 1 - Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, McCutcheon IE. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer*. 2004; 101(3):613-619.
- 2 - Kim W, Clelland C, Yang I, Pouratian N. Comprehensive review of stereotactic radiosurgery for medically and surgically refractory pituitary adenomas. *Surg Neurol Int*. 2012;3(Suppl 2):S79-89.
- 3 - Sheehan JP, Pouratian N, Steiner L, Laws ER, Vance ML. Gamma Knife surgery for pituitary adenomas: factors related to radiological and endocrine outcomes. *J Neurosurg*. 2011; 114(2) :303-309.
- 4 - Bladowska J, Sasiadek M. Diagnostic Imaging of the Pituitary and Parasellar Region. In:Rahimi-Movaghar V (Ed). *Pituitary Adenomas*. InTech,2012:14-32.
- 5 - Moore KL, Dalley AF, Agur AM. Clinically oriented anatomy. 7th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
- 6 - Paxinos G, Mai JK.The human nervous system. 3rd Edition. Academic Press, 2012.
- 7 - Ugras S. Hipofiz adenomlarında transsfenoidal mikrocerrahi. *Nöroşirurji, Uzmanlık Tezi*. İstanbul:Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2005.
- 8 - Hayat MA (Ed.). *Tumors of the Central Nervous System Pineal, Pituitary, and Spinal Tumors*. Volume 10. Springer Netherlands, 2013.
- 9 - Tichomirowa MA, Daly AF, Beckers A. Familial pituitary adenomas. *J Intern Med*. 2009; 266(1):5-18.
- 10 - Ovalle WK, Nahirney PC. *Netter Temel Histoloji*. 2nd Edition. Güneş Tıp Kitabevi, 2013.
- 11 - Saeger W, Lüdecke DK, Buchfelder M, Fahlbusch R, Quabbe HJ, Petersenn S. Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. *Eur J Endocrinol*. 2007; 156(2):203-216.
- 12 - Söylemezoğlu F, Aydın Ç. Sellar Lezyonların Patolojisi. *Türk Nöroşir Derg* 2014; Cilt: 24, Ek Sayı: 3: 1-10.

- 13 - Burgener FA, Kormano M, Pudas T. Differential Diagnosis in Conventional Radiology. 3rd Edition. Thieme, 2007.
- 14 - Alkan A, Gelal F, Karaali K. TRD Yeterlilik Kurulu, Rehber ve Standartlar Komitesi: Hipofiz MRG incelemesi. Available from: <http://www.turkrad.org.tr/assets/standartlar/Hipofiz-MR.pdf>.
- 15 - Bartynski WS, Lin L. Dynamic and conventional spin-echo MR of pituitary microlesions. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1997; 18(5):965-972.
- 16 - Pantalone KM, Jones SE, Weil RJ, Hamrahan AH. MRI Atlas of Pituitary Pathology. 1st Edition. Elsevier, 2015.
- 17 - Ahmadi H, Larsson EM, Jinkins JR. Normal pituitary gland: coronal MR imaging of infundibular tilt. *Radiology*. 1990;177(2): 389-392.
- 18 - Bonneville JF, Bonneville F, Cattin F. Magnetic resonance imaging of pituitary adenomas. *Eur Radiol*. 2005;15(3): 543-548.
- 19 - Cottier JP, Destrieux C, Brunereau L, Bertrand P, Moreau L, Jan M, Herbreteau D. Cavernous sinus invasion by pituitary adenoma: MR imaging. *Radiology*. 2000;215(2): 463-469.
- 20 - Hold RIG, Hanley NA. Essential Endocrinology and Diabetes. 6th Edition. Wiley-Blackwell, 2012.
- 21 - Lake MG, Krook LS, Cruz SV. Pituitary adenomas: an overview. *Am Fam Physician*. 2013;88(5): 319-327.
- 22 - Meij BP, Lopes MB, Ellegala DB, Alden TD, Laws ER Jr. The long-term significance of microscopic dural invasion in 354 patients with pituitary adenomas treated with transsphenoidal surgery. *J Neurosurg*. 2002;96(2):195-208.
- 23 - Asa SL, Ezzat S. Medical management of pituitary adenomas: structural and ultrastructural changes. *Pituitary*. 2002;5(2):133-139.
- 24 - Kalani MYS, Little AS, Brachman DG, White W. Pituitary Adenoma Patients: Hypofractionated Cyberknife Radiosurgery (Method). In *Tumors of the Central Nervous System, Volume 10*. Springer Netherlands, 2013.
- 25 - Cho CB, Park HK, Joo WI, Chough CK, Lee KJ, Rha HK. Stereotactic Radiosurgery with the CyberKnife for Pituitary Adenomas. *J Korean Neurosurg Soc*. 2009 Mar; 19352477, 45(3):157-163.
- 26 - Çağırın SK, Ermiş E, Gürsel ÖK. Görüntü Eşliğinde Robotik Stereotaktik Radyoterapi Okmeydanı Tıp Derg. 2013;29(Ek sayı 1):3-9.
- 27 - Mayadağlı A, Koçak M, Ekici K. CyberKnife ile Stereotaktik Vücut Radyoterapisi *J Kartal TR* 2012; 23(2):110-112.

- 28 - Yazıcı G, Cengiz M, Yıldız F. Stereotaktik vücut radyoterapisi. Hacettepe Tıp Dergisi 2011;42:74-81.
- 29 - Kajiwara K, Saito K, Yoshikawa K, Ideguchi M, Nomura S, Fujii M, Suzuki M. Stereotactic radiosurgery/radiotherapy for pituitary adenomas: a review of recent literature. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2010; 50(9):749-755.
- 30 - Jagannathan J, Kanter AS, Sheehan JP, Jane JA, Jr, Laws ER., Jr. Benign brain tumors: Sellar/parasellar tumors. (xi).*Neurol Clin*. 2007;25:1231–1249.
- 31 - Iwata H, Sato K, Tatewaki K, Yokota N, Inoue M, Baba Y, Shibamoto Y. Hypofractionated stereotactic radiotherapy with CyberKnife for nonfunctioning pituitary adenoma: high local control with low toxicity. *Neuro Oncol*. 2011; 13(8) 916-922.
- 32 - Choi JY, Chang JH, Chang JW, Ha Y, Park YG, Chung SS. Radiological and hormonal responses of functioning pituitary adenomas after gamma knife radiosurgery. *Yonsei Med J*. 2003;44(4):602-607.
- 33 - Castro DG, Cecilio SA, Canteras MM. Radiosurgery for pituitary adenomas: evaluation of its efficacy and safety. *Radiat Oncol*. 2010;5:109.
- 34 - Jezková J, Hána V, Krsek M, Weiss V, Vladyka V, Liscák R, Vymazal J, Pecen L, Marek J. Use of the Leksell gamma knife in the treatment of prolactinoma patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;187,70(5) 732-741.
- 35 - Kajiwara K, Saito K, Yoshikawa K, Kato S, Akimura T, Nomura S, Ishihara H, Suzuki M. Image-guided stereotactic radiosurgery with the CyberKnife for pituitary adenomas. *Minim Invasive Neurosurg*. 2005; 48(2) 91-96.
- 36 - Chen YH, , Chang SD, MA HI, Chou YC, Chao HL, Jen YM, Ju D. Multisession Cyberknife radiosurgery for post-surgical residual and recurrent pituitary adenoma: preliminary result from one center. *Journal of Radiosurgery & SBRT*, 2013;2.2.

