



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

CUSHİNG HASTALIĞINDA RADYOTERAPİ'NİN YERİ

İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi

Dr. Tuğçe APAYDIN

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Pınar Kadioğlu

İSTANBUL - 2017

ÖNSÖZ

Tez çalışmamın ve uzmanlık eğitimim süresince her konuda bilgisini ve deneyimlerini benimle paylaşan, bana önderlik etmiş olan tez danışmanım Prof. Dr. Pınar Kadioğlu'na,

Uzmanlık eğitimim süresince bana emeği geçen Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Fuat Hulusi Demirelli ve tüm değerli hocalarıma,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum çalışmanın farklı aşamalarında destek sunmuş olan Uzm. Dr. Hande Mefkure Özkaya'ya,

Radyolojik değerlendirme sırasında yardımlarından dolayı Dr. Şebnem Memiş Durmaz'a,

Berber çalışışım tüm asistan arkadaşlarıma ve uzmanlarıma,

Her zaman yanımda olan, desteklerini esirgemeyen aileme,

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Tuğçe APAYDIN

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
KıSALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ	iv
FİGÜR LİSTESİ	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. ETYOLOJİ VE TANI TEMELLERİ	2
2.2. KLİNİK BULGULAR	3
2.3. TANI TESTLERİ	3
2.4. TEDAVİ	6
2.4.1. TRANSSFENOİDAL CERRAHİ	8
2.4.2. İKİNCİ BASAMAK TEDAVİ SEÇENEKLERİ	9
2.4.2.1. Tekrardan Transsfenoidal Cerrahi	10
2.4.2.2. Medikal Tedavi	10
2.4.2.3. Radyoterapi	16
2.4.2.4. Bilateral Adrenalektomi	21
3. HASTALAR VE YÖNTEM	22
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	37
6. ÖZET	45
7. ABSTRACT	46
8. KAYNAKLAR	47

KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotrop hormon
CS	: Cushing Sendromu
CH	: Cushing Hastalığı
EAS	: Ektopik ACTH Sendromu
NS	: Nelson Sendromu
DM	: Diabetes Mellitus
HT	: Hipertansiyon
PCOS	: Polikistik Over Sendromu
TSC	: Transsfenoidal Cerrahi
RT	: Radyoterapi
RC	: Radyocerrahi
SRC	: Stereotaktik Radyocerrahi
GKN	: Gamma Knife
CBN	: Cyberknife
SIK	: Serbest İdrar Kortizolü (24 Saat İdrar Kortizolü)
GYTK	: Gece yarısı tükürük kortizolü
DST	: Deksametazon Supresyon Testi
MR	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
CRH	: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
DST	: Deksametazon Supresyon Testi
KBG	: Kortizol Bağlayıcı Globulin
OKS	: Oral Kontraseptif
QOL	: Yaşam Kalitesi
ID	: İnsülin Direnci

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1: Hastaların preoperatif genel özellikleri ve bulguları	25
Tablo 2: Hastaların preoperatif laboratuvar değerleri.....	25
Tablo 3: Radyoterapi öncesi adenom boyutu	26
Tablo 4: Radyoterapi tipine göre remisyon oranları	29
Tablo 5: Radyoterapi tipine göre; radyoterapi sonrası takip süresi, hormonal remisyon zamanı, hormonal remisyon sonrası takip süresi	29
Tablo 6: Cushing Hastalığında T2 hiperintensitesi ile remisyona girme oranı	30
Tablo 7: Cushing Hastalığında hormonal remisyonu etkileyen faktörler.....	32
Tablo 8: Cushing Hastalığında remisyonu etkileyen faktörlere ilişkin sayısal bulgular	33
Tablo 9: Radyoterapi tipi ile hipofizer yetmezlik dağılımı.....	34
Tablo 10: Hipofizer yetmezlik ve operasyon sayısı dağılımı	35
Tablo 11: İkinci radyoterapi ile hipofizer yetmezlik ilişkisi.....	35
Tablo 12: Serobrovasküler Hastalık, Küçük Damar Hastalığı ve Menenjiom gelişen hastaların dağılımı.....	36
Tablo 13: Literatürdeki Cushing Hastalığı dolayısıyla radyoterapi uygulanan hastalar.	43

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1:Cushing Hastalığında radyoterapi sonrası remisyona girme süresi.....	27
Şekil 2: Cushing Hastalığında hormonal remisyon sonrası takip süresi.....	28
Şekil 3: Cushing Hastalığında hipofizer yetmezlik gelişme süresi.....	34



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Cushing sendromu (CS), endojen ya da eksojen kronik glukokortikoid fazlalığına maruziyet sonucu gelişen ve önemli morbidite ve mortaliteye neden olabilen bir hastalıktır (1). Endojen Cushing sendromu ACTH (Adrenokortikotrop hormon) bağımlı (pitüiter veya ektopik tümör) veya ACTH bağımsız (adrenal hiperkortizolemi) olarak görülmektedir (1). Cushing sendromu tanısı hiperkortizoleminin biyokimyasal olarak doğrulanmasına dayanmaktadır.

Kronik hiperkortizolemi metabolik, kardiyovasküler ve iskelet sistemi üzerine etkileri ile artmış morbidite ile ilişkilidir (1,2). Bu anlamda hastalığın erken tanısı ve tedavisi uzun süreli kronik hiperkortizoleminin geriye dönüşümsüz etkilerinden korunmanın tek yoludur.

Hipofizer ACTH bağımlı Cushing sendromunun (Cushing hastalığı, CH) tedavisini transsfenoidal adenomektomi (TSC), radyoterapi, bilateral adrenalectomi ve medikal tedavi oluşturmaktadır (1-3).

Radyoterapi (RT), TSC başarısız olduğunda veya rekürren CH durumlarında ikinci basamak tedavi olarak tercih edilmektedir (4). Ayrıca invaziv ve cerrahi olarak çıkartılamayacak olan tümörlerde veya hasta opere olamayacaksa ilk basamak tedavi olarak kullanılabilir. RT ile remisyon oranları %83 varan oranlarda bildirilmiş olup etkisinin ortaya çıkması 6 ile 60. aylar arasında gözlenmektedir (3). RT tedavisinden sonra hastalarda hipopitüitarizm, optik ve diğer kranial sinir nöropatileri, ikincil malignite, inme izlenebilmektedir (2,3).

Biz bu çalışmada CH tanısı ile tarafımızca takipli birinci veya ikinci basamak tedavi olarak radyoterapi uygulanan hastalarda radyoterapinin etkinliğini, etki ortaya çıkma süresini, nüks oranını ve hastalardaki olası komplikasyonları belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ETYOLOJİ VE TANI TEMELLERİ

Cushing sendromu, endojen ya da eksojen kronik glukokortikoid fazlalığına maruziyet sonucu gelişen bir hastalıktır. İnsidansı milyonda 2-3'tür. Kadınlarda erkeklerden 4 kat daha sıktır. Aşkar Cushing sendrom kliniği olmayan hastalarda biyokimyasal hiperkortizolemi geniş grupta saptanmıştır. Bulow ve ark. %2 (5), Libe ve ark. %18 (6), Terzolo ve ark %5-20 (7) olarak Cushing prevalansını belirtmişlerdir, bu farklılık ön planda referans farklılığı, tanı, test ve kriter farklılığından kaynaklanmaktadır. Başka bir çalışmada kötü kontrollü diyabeti olan hastaların %2-3,3'ünde Cushing sendromu ve hafif hiperkortizolemi saptanmış (8), sonrasında çoğunda unilateral adrenal adenom bulunmuştur. Başka bir çalışmada ise yeni tanı koyulan her 99 diyabet hastasından 1 tanesinde operasyon ile kanıtli Cushing hastalığı saptanmıştır (9). Abramof ve ark. yaptığı çalışmada; obeziteye eşlik eden diabetes mellitus (DM), polikistik over sendromu (PCOS), hipertansiyon tanıları ile endokrinologlara sevk edilen hastaların %5,8'inde CS saptanmıştır (10). Osteoporoz ve vertebral fraktür ile başvuran hastaların %10,8'inde, hipertansiyonu olan hastaların ise %0,5-1'inde CS saptanmıştır (11-13).

Cushing sendromlu hastaların 1952'de ortalama yaşam beklentisi 5 yıl olup, bu hastalarda ölümün majör nedenlerini miyokard enfarktüsü, serebrovasküler olaylar veya enfeksiyöz komplikasyonlar oluşturmaktaydı. Günümüzde yapılan tedaviler ile ökortizolemi sağlandıktan sonra 1-20 yıllık takipte hastaların kendi yaş grubu ile benzer yaşam süresine sahip olduğu gözlenmiştir. Ancak persistan orta düzeyde hiperkortizolemisi olan kişilerde standart mortalite oranı 3,8-5 kat artmaktadır (1).

Cushing Sendromunun en sık nedeni eksojen glukokortikoid kullanımınıdır. Eksojen Cushing'te tablonun ciddiyeti kullanılan preparatın potensine, dozuna, sıklığına, eş zamanlı kullanılan ilacın yarılanma ömrüne göre değişmektedir. Herhangi biyokimyasal testi yapmadan önce oral, rektal, topikal, inhale, enjektabl formda steroid kullanılmadığı sorgulanmalıdır.

Endojen hiperkortizoleminin nedenleri ise adrenokortikotropik hormon (ACTH) bağımlı ve ACTH bağımsız olarak ikiye ayrılmaktadır. ACTH bağımlı CS' nun en sık

nedeni ACTH salgılayan hipofiz adenomuna bağlı gelişen Cushing hastalığıdır. ACTH bağımlı CS'nun diğer nedenlerini ise ektopik ACTH (EAS) ve kortikotrop salgılatıcı hormon (CRH) salgılanması oluşturmaktadır. ACTH'ya bağımlı olmayan CS ise eksojen glukokortikoid kullanımı, adrenal adenom ya da karsinomlar tarafından otonom kortizol sekresyonu, primer pigmente mikronodüler adrenokortikal hiperplazi ve bilateral makronodüler adrenal hiperplazi seyrinde görülebilmektedir.

2.2. KLİNİK BULGULAR

Cushing sendromunun pek çok belirti ve bulgusu nonspesifik olup tanıyı doğrulamak için çok iyi bir anamnez ve fizik muayenenin yanı sıra biyokimyasal olarak hiperkortizoleminin gösterilmesi gereklidir.

Cushing sendromu açısından en spesifik muayene bulguları bir santimetreden geniş kırmızı mor strialar, pletore, incelmış deri, kolay morarma, proksimal miyopati varlığıdır. Aydede yüzü, sırtta deve hörgücü şeklinde yağ birikimi, ekstremitelerde incelme, abdominal obezite, pigmentasyon artışı diğer sık rastlanılan fakat daha az spesifik olan bulgulardır. Kronik hiperkortizoleminin bunların dışında santral sinir sistemi üzerinde de pek çok etkisi olduğu bilinmektedir.

Toplumda sık görülen obezite, depresyon, diyabet, hipertansiyon, menstrüel düzensizlik, halsizlik, kilo artışı, sırt ağrısı, iştahta değişiklikler, azalmış konsantasyon, azalmış libido, kısa süreli hafızada bozulma, insomnia, huzursuzluk, çocuklarda büyüme azalması, periferik ödem, akne, hirsutizm, yara iyileşmesinde gecikme, hipokalemi, böbrek taşları, polikistik over CS'na eşlik edebilmektedir.

2.3. TANI TESTLERİ

Erken yaşta ortaya çıkan hipertansiyon veya osteoporoz gibi hastalıkların varlığında, CS düşündürülen birden fazla ve ilerleyici belirti ve bulgunun olduğu durumlarda ve adrenal adenom şüphelenen hastalarda CS'na yönelik tarama testlerinin uygulanmasını önerilmektedir. Birinci basamak tarama testleri olarak 1 mg deksametazon supresyon testi (DST), 24 saat idrar kortizolü (SIK) ve gece yarısı tükürük kortizolü (GYTK) ölçümü kullanılmaktadır. Serbest idrar kortizolü için en az iki örnek toplanması gereklidir. İki gün 2 mg DST doğrulama amaçlı kullanılan testlerdendir. Ek olarak deksametazon-CRH ve gece yarısı kortizol düzeyinin spesifik

durumlarda doğrulama için kullanılması önerilmektedir. İki tane tarama testinin pozitif olması durumunda ayırıcı tanıya yönelik testlere geçilir (3).

Plazma ACTH düzeyi, CRH stimülasyon testi, 8 mg DST, inferior petrosal sinüs örnekleme gibi diğer testler ise sadece tarama pozitif gelen hastalarda Cushing sendromu nedenini bulmaya yöneliktir. Desmopressin testinin yeni veriler yararlılığını doğrulamadığı sürece, araştırma çalışmaları dışında kullanılması önerilmemektedir (14).

Siklik Cushing sendromu hariç eş zamanlı iki test negatif saptanan hastalarda daha ileri test yapmaya gerek yoktur. Ancak siklik Cushing şüphesi olan veya Cushing sendromu olasılığı yüksek olan ancak diskordan sonuca sahip hastalarda ileri tetkik ve takip önerilmektedir. İki ayrı test pozitif gelen hastalarda ise hala CS dışı hiperkortizolemiden şüphe duyulmasına gerek yoktur.

Bazı özel durumlardan ve çeşitli ilaç kullanımlarından testlerin duyarlılığı ve özgüllüğü etkilenmektedir. Östrojen; kortizol bağlayıcı globulin (KBG) konsantrasyonunu artırır, serum kortizol analizi total kortizolü ölçer, dolayısıyla oral kontraseptif (OKS) kullananların %50'sinde 1 mg DST yanlış pozitif saptanır (15). Östrojen içeren ilaçlar testten 6 hafta önce kesilmelidir. Tersine azalan KBG ve albümin (örn; nefrotik sendrom), azalmış total kortizol düzeyi ile ilişkilidir. Medroksiprogesteron asetat sentetik progesteron derivesi olup glukokortikoid aktivitesi mevcuttur, yüksek dozlarda Cushing sendromu tablosu oluşturabilir.

Kontrolsüz diyabet, depresyon, obezite prevelansından dolayı tarama testlerinin yanlış pozitiflik olasılığı yüksektir. Testlerdeki variabilite nedeniyle güvenilirliği arttırmak için 2 kez serbest idrar kortizolü veya tükürük kortizolü bakılması önerilmektedir.

Değişken absorpsiyon ve metabolizma 1 mg-2gün 2 mg DST sonuçlarını etkileyebilmektedir; fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, rifampisin, alkol hepatik enzim indüksiyonu ile plazma deksametazon konsantrasyonunu azaltır. Tersine deksametazon klirensi renal, karaciğer yetmezliğinde azalır.

Bazı merkezler yanlış pozitif ve negatif cevapları değerlendirmek, yeterli plazma deksametazon düzeyi olduğunu kesinleştirmek için eş zamanlı hem kortizol hem de deksametazon düzeyini (deksametazon düzeyi 5,6 nmol/L ve üzeri) ölçmektedir (16).

Serbest idrar kortizolü ile KBG bağlanmayan böbrek tarafınca değiştirilmeden filtre edilen kortizol ölçülebilmektedir. Kreatin klirensi (KK) 60 ml/dk altına indiğinde yanlış düşük SIK saptanabilir. Fazla sıvı alımı (5 litre/gün) serbest idrar kortizolünü artırır. Fizyolojik veya patolojik olarak kortizol üretimini artıran herşey serbest idrar kortizolünü artırır. Eğer siklik Cushing'te, inaktif dönemde idrar toplanırsa 24 saat idrar kortizolü normal bulunabilir. Hafif Cushing sendromunda da SIK normal olabilir, bu durumlarda tükürük kortizolüne bakmak daha uygun olacaktır (17).

Serum kortizol düzeyi saat 3:00-4:00'te artmaya başlar, sabah 7:00-9:00'da pik yapar, sonra gün içinde düşer. Sirkadiyen ritmin kaybına bağlı Cushing hastalığında gece yarısı kortizol düzeyi anormaldir.

Biyolojik aktif kortizol düzeyi tükürük kortizolü ile dengede olup, tükürük üretim oranından etkilenmez. Kandaki kortizol artışına birkaç dakika içinde tükürük kortizolü artışı eşlik eder. 23:00-24:00'te tükürük kortizolü 2ng/ml (5,5 nmol/L) altı olmalıdır. Bu test %92-100 sensitivite, %93-100 spesifiteye sahiptir. Ancak depresif hastalarda ve vardiyalı çalışanlarda sirkadiyen ritm de bozulmuştur (18). Ayrıca 60 yaş üstü %20 (19), hipertansif-diyabetik %40 hastada en az bir kez gece tükürük kortizol ölçümü yüksek saptanmıştır (20).

-Gebelik

24 saat idrar kortizolü ilk trimesterde normal, doğuma doğru Cushing sendromuna benzer şekilde 3 kata kadar artmaktadır, 2-3. trimesterde 24 saat idrar kortizolü üst limitin 3 kat üstünde olması Cushing sendromuna işaret etmektedir. Serum kortizolünün normal sirkadiyen ritmi gebelikte korunmuş olup gece bazal düzeyi yine de daha yüksektir. DST gebelikte yanlış pozitif saptanabilir. Deksametazon supresyon testi yerine serbest idrar kortizolü kullanılması önerilmektedir (21).

-Epilepsi

Deksametazon supresyon testinin, antiepileptik kullananlarda deksametazon klirensi artışı için kullanılması önerilmemektedir. Fenitoin, fenobarbital, karbamazapin CYP 3A4 üzerinden deksametazonun hepatik klirensini indüklemekte olup yanlış pozitif test sonuçlarına yol açabilir. Ancak ilaç geri çekilme zamanı, süresi ile ilgili veri

bulunmamaktadır. Tedaviyi enzim indüksiyonu yapmayan ajanlara çevirmek ya da bazal kan, tükürük, idrar kortizol düzey ölçümü uygun olacaktır (22).

-Renal Yetmezlik

Kreatin klirensi 60 ml/dk altına indiğinde kortizol atılımı azalmaktadır. 20 ml/dk altına indiğinde ise oldukça fazla düşmektedir. Bu hastalarda serumda 24 saat boyunca kortizol düzeyinin arttığı belirtilmiştir. Sonuç olarak normal gece yarısı kortizol düzeyi Cushing'i dışlar ancak ne tükürük ne de serum kortizol düzeyinin diagnostik değeri bilinmemektedir (23). Ek veri olmamasından dolayı 1 mg DST Cushing'i dışlamada kullanılmakta olup, anormal cevap tanıyı koydurmaz. Ancak yine de 24 saat idrar kortizolü yerine 1 mg DST tercih edilmelidir.

-Siklik Cushing Sendromu

Siklik patern günler ile aylar arasında değişebilir. 24 saat idrar kortizolü ve tükürük kortizolü döngüsel paterni en iyi yansıtan belirteçlerdir. Yüksek klinik şüphe durumlarında tarama testi negatif olsa da klinik semptomların olduğu dönemde testler tekrar edilmelidir. Serbest idrar kortizolü veya gece yarısı tükürük kortizol testleri, DST yerine tercih edilmelidir (17).

-Adrenal İnsidentiloma

Hafif Cushing şüphesi olan hastalarda serbest idrar kortizolü yerine, 1 mg DST veya gece yarısı kortizol düzeyi tercih edilmelidir. Suprese ACTH ve DHEA-SO4 düzeyleri adrenal kitle ile başvuran Cushing hastalarında tanıyı destekler, ancak ilk basamak tanı testlerinde yer almamalıdır (24).

Görüntüleme tetkikleri biyokimyasal lokalizasyona göre seçilmelidir.

2.4. TEDAVİ

Aşkar Cushing hastalığında tedavi hedefleri; kortizol düzeyinin normal sınırlara çekilmesi, semptom ve bulguları kontrol etmek, hiperkortizolemi ile ilişkili komorbiditeleri tedavi etmektir. Eğer aşkar CS tanısı yok ise kortizol seviyesini düşürmeye yönelik tedaviye gerek yoktur. Ayrıca CS belirtileri yok ise, HPA aksındaki borderline biyokimyasal anormalliği de tedavi etmeye gerek yoktur.

1952'den, efektif tedaviden önce hastaların ortalama yaşam süresi 4,6 yıldır (3). 65 yıl sonra dahi komorbiditeler için uygun tedaviler yapılmasına rağmen genel popülasyona kıyasla 1,7-4,8 kat artmış mortalite oranına sahiptir. Kardiyovasküler hastalık, venöz tromboz, infeksiyonlar artmış mortalitenin primer nedenidir. Çalışmalarda hiperkortizolemi düzeyiyle paralel olarak infeksiyon riskinin arttığı gösterilmiştir (25). Ökörtizolemiyi sağlayarak obezitede, hipertansiyonda, insülin direncinde (ID), glukoz intoleransında, dislipidemide, kemik mineral dansitometrisinde, kognitif fonksiyonlarda, psikiyatrik bozukluklarda, yaşam kalitesinde (QOL) iyileşme sağlanmaktadır. Ancak çoğu hastada bu komplikasyonlar remisyon sonrasında da persiste edebilmektedir (3).

Cushing hastalığında başlangıç tedavisi primer lezyonun rezeksiyonudur. ACTH bağımlı Cushing hastalığında tedavide birinci basamak olarak transsfenoidal adenomektomi uygulanmalıdır. Eğer operasyon mümkün değilse veya operasyon sonrasında remisyon gelişmezse ikinci basamak tedavi seçenekleri uygulanabilir. Bunlar arasında hipofiz cerrahisinin tekrarlanması, radyoterapi, medikal tedavi ve bilateral adrenalectomi bulunmaktadır.

Nüks; postoperatif remisyona giren hastalığın tekrarlanması anlamına gelir. 5-10 yıllık takip süresi içerisinde ortalama nüks yüzdesi mikroadenomlu CH'de %23, makroadenomlu CH'de %33 civarındadır (3).

HPA'nın erken düzelmesi (6 ay içinde), artmış rekürrens riskini gösterebilir (26). İki çalışmada artmış gece serum kortizol veya tükürük kortizolü erken biyokimyasal rekürrensin saptanabilir kriterleri olduğu ve hemen her zaman 24 saat idrar kortizolüne üstün olduğu bildirilmiştir (27,28). Ancak hafif gece serum kortizolü ve tükürük kortizolü yüksekliği, erken rekürrensi olan, asemptomatik hastaları tedavi etmenin yararı olup olmadığı kesin değildir.

Başarılı operasyondan sonra HPA aksı toparlayana kadar, ACTH sekrete eden tümör rezeksiyonundan 6-12 ay sonrasına, unilateral adrenalectomiden 18 ay sonrasına kadar, glukokortikoid replasmanı gerekmektedir (3). Aşırı şekilde bilateral adrenalectomi sonrası glukokortikoid ve mineralokortikoid replasmanı ömür boyu gerekmektedir.

Fizyolojik düzeyde glukokortikoid kullanımına rağmen hastalar steroid çekilmesinden etkilenmektedirler. Glukokortikoid çekilme sendromunun düzelmesi bir veya daha uzun yıllar alabilir. HPA aksı düzelse bile ve hatta TSC sonrası sekonder adrenal yetmezlik gelişirse bile görülebilir (3). Steroid çekilme sendromunun patofizyolojisi henüz net olarak bilinmemektedir. Geçici süreliğine steroid dozu artırılarak hastalar bu durumdan kurtulabilir, ancak iyatrojenik CS'yi önlemek için mümkün olduğunca erken doz azaltılmalıdır.

HPA aksın topladığına, 3 aylık periodlarla son glukokortikoid dozunu almadan önce gündüz kortizol düzeyine bakarak karar vermektedir, eğer 5 mcg/dl daha yüksek ise ACTH stimülasyon testi yapılmalıdır. Eğer bazal veya uyarılmış kortizol düzeyi 18 mcg/dl üzerinde ise aks düzelmiştir. Kortizol düzeyi 5 mcg/dl altında olanlar 3-6 ay sonra tekrar test edilene kadar steroid tedavisine devam etmelidir (1).

2.4.1.TRANSFENOİDAL CERRAHİ

Cushing Hastalığında, MR'da erişkinlerin %60'ında, çocukların %55'inde tümör saptanmaktadır (29). Çoğu çalışmada eğer operasyon öncesi MR ile tümör tanımlanırsa daha yüksek başarı oranı saptanmıştır. Buna rağmen sağlıklı yetişkinlerin MR'da; %10'unda <6 milimetre hipofizer lezyon saptanmakta olup, lezyon varlığı da kesin olarak CH tanısını koydurmamaktadır. Ek olarak Ektopik ACTH Sendromunda %12 anormal sella MR'ı saptanmakta ve %12 oranla da MR ile yanlış lokalizasyon yapıldığı operasyon sonrası kanıtlanmıştır (30). Cushing Sendromlu, net klasik neoplazm (>6 mm) saptanmayan hastalara IPSS yapılmalıdır. IPSS santral/ektopik ACTH sendromu ayırıcı tanısında altın standart olup net olarak tümör tarafını tanımlayamamakla birlikte, yan/yan oranının >1,4 olması lokalizasyonu %56-69 oranında saptayabilmektedir (46-48), başka bir çalışmada ise IPSS sonucuna göre hemihipofizektomi yapılan hastaların %50 sinde kür izlenmiş olup, şanstan daha iyi olmadığı belirtilmiştir (31). Kadioğlu ve ark. yaptığı çalışmada kavernoöz sinüs örnekleme taraf belirlemede daha başarılı bulunmuştur (32).

Cerrahi remisyon tanımı için kesin kriter olmamakla birlikte; cerrahiden sonraki ilk 7 gün içerisinde ortalama plazma kortizol değerinin <10,8 µg/dL olması veya 24 saat idrar kortizolünün <28-56 nmol/gün (<10-20 mcg/gün) olmasıdır (3). Çoğunlukla glukokortikoid bağımlılığı operasyon yanıtı olarak değerlendirilmekte olup, serum

kortizol düzey ölçümü tercih edilebilir ve ölçülebilir alternatiftir. Erişkin serilerinde remisyon oranı mikroadenomlarda %73-76, makroadenomlarda daha düşük %43 olarak saptanmıştır (26,33,34). Gazioğlu ve ark. yaptığı çalışmada mikroadenomlarda %48,8; makroadenomlarda ise %20,8 cerrahi remisyon sağlanmıştır (35). Remisyonu belirleyen faktörler; teknik bakı, cerrahın deneyimi, mikroadenom olması, kavernoöz sinüs veya dural invazyon olmaması, Ki-67 proliferasyon indeksinin <%3 olması ve p 53 negatifliği olarak belirlenmiştir.

Hafif ve siklik Cushing hastalarında, ve operasyon öncesi medikal tedavi ile ökortizolemik hastalarda kortikotrop hücreler suprese olabilir. Postoperatif 24 saat idrar kortizolu veya gündüz kortizolu normal olabilir. Bu hastalarda gece serum kortizol veya tükrük kortizolüne bakılmalıdır. Eğer normal diüurnal ritm varsa uygun şekilde gece serum kortizol veya tükrük kortizolu düşük saptanacaktır, dolayısıyla remisyon vardır. Tersine diüurnal ritmin olmadığı durumlarda persistan hastalık mevcuttur. Rezeksiyon sonrası ökortizolemik hastalarda, özellikle de preoperatif ılımlı hiperkortizolemisi olanlarda, uzamış postoperatif hipokortizolemisi olanlara göre rezidüel tümör ve rekürrens riski daha yüksektir (33).

2.4.2.İKİNCİ BASAMAK TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Hastanın tercihi; tedavi hedefleri, rezidüel tümörün boyut ve lokalizasyonu, tedavi aciliyeti, ilaç etkileşimleri, hastanın öyküsü, yaşı, cinsiyeti, medikal tedaviye uygunluğu, ilaç yan etkileri göz önüne alınarak ya da operasyon mümkün değil, nonküratif ise ikinci basamak tedavi seçeneklerinden birine karar verilmelidir.

Başarısız TSC sonrası kortizol düzeyi sürekli olarak yüksek kalıyorsa, hızlı titre edilebilir medikal tedaviler veya bilateral adrenaektomi gerekmektedir.

Medikal tedavi ACTH bağımlı CS olan hastalarda başarısız cerrahi sonrası, persistan veya metastatik hastalığı olanda veya okült tümörü olan hastalarda ilk basamak tedavide kullanılabilir.

Okült Ektopik ACTH Sendromu farzedilen hastalar gerçekte CH olabilir ve dolayısıyla hipofiz tümörü MR ile aşikar hale gelmesi açısından düzenli olarak tetkik edilmelidir.

2.4.2.1. Tekrardan Transsfenoidal Cerrahi

İnkomplet rezeksiyon bulgusu olan veya görüntülemelerde hipofizer lezyon saptanan hastalarda TSC tekrarlanılabılır. İlk operasyona kıyasla daha düşük oranda (%50-60) remisyon görülmesine rağmen diğer ikinci basamak tedavilere kıyasla hızlı başarı sağlayabilir (3). Tekrar operasyon, ilk operasyona kıyasla artmış hipopitiütarizm riskine sahiptir.

2.4.2.2. Medikal Tedavi

Medikal tedavi; adrenolitik ajanlar, glukokortikoid reseptör antagonisti ve santral etkili ajanlardan oluşmaktadır. Steroidogenez inhibitörlerinin; transsfenoidal cerrahi sonrası ikinci kuşak tedavide, radyoterapi olsun ya da olmasın, okült veya metastatik Ektopik ACTH sendromlu hastaların primer tedavisinde, adrenokortikal karsinomda kortizol seviyesini azaltmak için ek tedavi olarak kullanılması önerilmektedir. Hipofize yönelik medikal tedaviler ise operasyona aday olmayan veya TSC sonrası persistan hastalığı olanlarda önerilmektedir. Medikal tedavi seçimi etkinlik, hastaya özgü faktörler ve maliyet göz önüne alınarak karar verilmelidir.

Hiperkortizoleminin kontrolü klinik yanıt ve biyokimyasal değerlendirmeden (24 saat idrar kortizolü, sabah serum kortizolü, serum kortizol günlük eğrisi) oluşmaktadır. ‘Bloke et replase et’ rejimiyle, dolaşan kortizol düzeyi minimal ölçülebilir seviyeye düşürüldükten sonra suprafizyolojik dozlardan kaçınılarak glukokortikoid replasmanı eklenir (36). Ya da normalleşme stratejisi hedeflenerek ökortizolemi hedeflenir (37,38). Eğer anlamlı düzeyde siklik patern varsa ‘Bloke et replase et’ stratejisi tercih edilebilir, ancak bununla yüksek dozlar verilirse ek yan etkiler ortaya çıkabilmektedir.

Hipoadrenalizm, mifepiriston veya herhangi bir steroidogenez inhibitörü kullanımı durumunda meydana gelebilir. Aşırı tedavi durumunda, siklik veya değişken hiperkortizolemide eklenen infeksiyon durumunda kortizol yanıt yetersizliği görülebilir. Medikal tedavi altındaki hastalarda adrenal yetmezlik bildirimini esasen klinik olarak yapılmaktadır, adrenal yetmezlik şüphesi durumunda doza ara verilmesi veya doz azaltımı düşünülmelidir.

Bu ajanların birçoğu CYP3A4 enzimini stimüle veya inhibe etmekte olup önemli ilaç etkileşimlerine neden olmaktadır. Hipoadrenalizmin gastrointestinal semptomlarına ilaçların gastrointestinal yan etkileri eklenebilir. Ayrıca QT interval uzaması da izlenebilir (38).

-Adrenolitik Ajanlar

Ketokonazol

Antifungal aktiviteye sahip olan imidazol derivesi olup, adrenal bezde 11- β hidroksilaz, 17-20 liyaz ve 18 hidroksilaz enzimlerini inhibe ederek adrenal kortizol ve androjen üretimini baskılar (39). Ketokonazol ayrıca kortikotrop adenilat siklaz enzim inhibisyonu yaparak ACTH üretimini de baskılamaktadır. Başlangıç dozu günde 3 kez 200 mg'dır ve 1200 mg/gün dozuna kadar çıkılabilir. %25-93 oranında biyokimyasal remisyon sağlanabilmektedir. En önemli yan etkisi hepatotoksisitedir. Hafif asemptomatik KCFT yüksekliği vakaların yaklaşık %10-15'inde gelişmektedir (40), sıklıkla tedavi başlangıcında veya doz artırımında izlenmekte, yakın takip gerekmektedir. Doz azaltımı veya tedavi kesildikten 2-4 hafta içinde değerler normal sınırlara dönmektedir. Enzim yüksekliği üst limitin 3 kat altında kalırsa tedaviye devam edilmektedir. Ancak enzim yüksekliği devam ederse tedaviye devam etmemeli ya da doz azaltımı planlanmalıdır. Hastaların %10'nunda ılımlı transaminaz yüksekliği görülebilmekte olup ciddi hepatotoksisite oranı 1/1500'dür. Androjen üretimi de baskılandığı için erkeklerde impotans, jinekomasti gibi yan etkiler görülebilir.

Metirapon

Metirapon, 11deoksikortizolün kortizole dönüşümünü katalize eden 11- β hidroksilaz enzimini inhibe eder. Yarı ömrünün 2 saat olmasından dolayı günde 3-4 doz kullanımı gerekmektedir. Başlangıç dozu 500 mg/gün (bölünmüş dozlarda) olup 6 gr/gün dozuna kadar çıkılabilir. Biyokimyasal remisyon oranı %50-75 arasındadır. Fenitoin ve fenobarbital metiraponun metabolizmasını hızlandırmakta, östrojen ise yavaşlatmaktadır. Metirapon süte geçmektedir. Gebelikte CS'de hiçbir medikal tedavi onaylı olmayıp metirapon bazı durumlarda bebekte veya annede aşikar yan etki saptanmayanlarda verilebilmektedir (41,42).

Metirapon yan etkileri sıklıkla doz artırımı yapıldığı veya tedavi başladığı dönemde sıklıkla görülmektedir. Başlıca yan etki akne, hirsutizm, gastrointestinal rahatsızlıktan oluşmaktadır. Gastrointestinal yan etkilere, yemek veya sütle alındığında az rastlanır. Kronik tedavide kortizol sentez blokajı ile androjenik prekürsör birikimine bağlı olarak hirsutizm, akne kötüleşebilir. Mineralokortikoid prekürsör birikimine bağlı hipokalemi, ödem ve hipertansiyon için monitorizasyon gereklidir. Metirapon kullanım sonrasında kortizol prekürsörü olan 11 deoksikortizol düzeyinde aşırı artışa bağlı serum ve üriner kortizol düzeyiyle çapraz reaksiyon görülebilir. Bu yalancı olarak serum kortizol düzeyinin yüksek ölçülmesine neden olup biyokimyasal hipoadrenalizm maskelenebilir. Tedavi hedefi 24 saat idrar kortizolünü normal sınırdan tutmak veya gün boyu ortalama kortizol düzeyinin 5,4-10,8 mcg/dl arasında olmasıdır (43).

Mitotane

CYP11A1 ve 11- β hidroksilaz enzimi üzerinden etki göstererek kortizol üretimini baskılar, adrenal kortekse direkt sitotoksik etki göstermektedir. Metaboliti olan açıl klorid mitokondrilerdeki makromoleküllere bağlanarak hücre nekrozuna neden olur bu nedenle adrenal korteks üzerine direkt sitotoksik etkisi vardır ve çoğunlukla adrenal karsinomların tedavisinde kullanılır. Uzun yarı ömürlüdür, yağ dokusunda depolanmasına bağlı olarak uzun süreli etkisi mevcuttur. 250 mg/gün dozundan başlanır, 8 gr/gün dozuna kadar çıkılabilir, doz artışı haftalık aralıklarla yapılmalı ve 24 saat idrar kortizolünün normal seviyeye gelmesi 6 ayı bulmaktadır (36). Mitotan monoterapisi ile CH'da kür sağlanamaz. Operasyon mümkün olmayan hastalarda, radyoterapi etkisi beklenen süreçte, primer veya başarısız TSC sonrası sekonder tedavide ek tedavi olarak etkilidir. Cushing hastalığı ile mevcut endikasyonlarla mitotan tedavisi alan hastalarda %72-82 oranda hiperkortizolemi remisyonu sağlanmıştır (3,36). Mitotanın, kortizol bağlayıcı globulin üretimini artırmasından dolayı plazma total kortizol düzeyi nispeten artar (44), dolayısıyla biyokimyasal takip 24 saat idrar kortizolü ve tükürük kortizolü ile yapılmalıdır. Adrenal yetersizlik geliştiren hastalarda hidrokortizon replasman dozu arttırılmalıdır, çünkü mitotan kuvvetli şekilde CYP3A4 aktive eder ve hidrokortizon klirensini arttırır (3). Güvenilir yaklaşım tedavi başlandığında hidrokortizon dozunu 1/3 oranında arttırmak olacaktır. Dekametazon güçlü CYP3A4 indükleyicisi olup kullanımından kaçınılmalıdır (3). Cushing hastalığı için kullanılan dozda mitotan zona glomerulosada daha düşük adrenolitik etkiye sahip

olup mineralokortikoid replasmanı gerekmeyebilir. Çalışmalarda hastaların %28'inden fazlasında yan etki dolayısıyla ilaca devam edilememiştir. Mitotan teratojen olup ilacın plazma seviyesi kesildikten aylar sonra bile saptanabildiği için, ilacın kesilmesinden 1 yıl sonrasına kadar gebelikten kaçınılmalıdır (3,36).

Etomidat:

Ketokonazol gibi imidazole derivesi olup genellikle anestezi indüksiyonunda kullanılmaktadır. 11- β hidroksilaz ve 17- α hidroksilaz yollarını inhibe eder, steroidogenezi hızlıca 12-24 saat içinde azaltmaktadır. Ciddi hastalığı olan, şiddetli hiperkortizolemisi olan herhangi yaştaki, operasyona uygun olmayan veya oral tedaviyi alamayacak ancak hızlıca hiperkortizoleminin tedavi edilmesi gereken hastalarda verilebilecek tek medikal tedavi ajanıdır. Respiratuvar yetmezlik veya şiddetli psikoz gibi akut yönetilemeyecek tehlikeli durumlarda kullanılabilir. Diğer medikal veya cerrahi tedavilere etkili köprü tedavisi olabilmektedir (3,45). Etomidat içerisindeki propilen glikol nedeniyle tromboflebit ve enjeksiyon yerinde ağrı riski dolayısıyla santral venöz yoldan dikkatli uygulanmalıdır. Kortizol seviyesini her 4-6 saatte bir ölçülmesi gerekmektedir. Serum kortizol düzeyi 10-20 mcg/dl tutacak şekilde infüzyon hızı ayarlanabilir veya 'Bloke et replase et' stratejisi uygulanabilir. 3-5 mg yükleme dozunu takiben 0,03-0,1 mg/kg/saat (2-3 mg/saat) dozda sürekli infüzyon uygulanabilir. Çalışmalarda bu dozlarda sedasyonun oluşmadığı belirtilmektedir, eğer serbest etomidat konsantrasyonunda artışa bağlı renal yetmezlik gelişirse doz azaltımı gerekmektedir.

-Glukokortikoid Reseptör Antagonisti

Mifepriston

Glukokortikoid reseptör antagonisti ve antiprogestin olan mifepriston, hipertansiyonda ve/veya diyabette sırasıyla %40-60 oranında iyileşme sağlanmaktadır. Kilo, depresyon, klinik görünüş ve QOL'da %87 gelişme kaydedilmektedir. Mifepriston başarısız cerrahi veya operasyona uygun olmayan CH'da hiperkortizolemiye sekonder DM ve glukoz intoleransında kullanılmaktadır. Mifepriston altında kortizol, ACTH, tümör boyut artışı olabilmektedir (46). Dolayısıyla kortizol seviyesi ölçümü tedavi etkililiğini ve adrenal yetersizliği değerlendirmede kullanılamamaktadır. Hastalar klinik, kortizol bağımlı değişkenlere göre takip edilmektedir. Başlangıçta mifepriston 300 mg/gün dozunda başlanıp, klinik parametrelerle; öncelikle glukoz düzeyi ve kilo

kaybına göre, yavaş titre edilmektedir. Klinik yanıt %40–87 arasında değişmektedir. Yan etkiler kortizol yetmezliği (halsizlik, kusma, bulantı, artralji, baş ağrısı), artmış mineralokortikoid aktivitesi (hipertansiyon, hipokalemi, ödem) ve antiprogesterin etkiye (endometrial kalınlık artışı) bağlı oluşmaktadır. Şüpheli adrenal yetmezlikte ilaç kesimi veya 2-8 mg deksametazon/gün kullanımı önerilmektedir (46). Makroadenomu olanlarda adenom boyutlarında artış olabilir.

-Hipofize Yönelik Medikal Tedaviler

Kabergolin ve pasireotid kortikotrop tümöre direk etki ederek ACTH üretimini baskılar. Adrenal nedenli CS da etkili değildir, EAS'de kullanımı belirsizliği korumaktadır.

Kabergolin

Çoğu kortikotrop adenomda eksprese edilen Dopamin Reseptör Subtip 2'ye karşı yüksek afiniteli dopamin agonistidir. Küçük çalışmalarda, 2-3 yıl kabergolin tedavisinde hastaların %30-40'ı yanıtı olup 24 saat idrar kortizolü normal düzeyde seyretmiştir. Verilen dozlar hiperprolaktinemide verilen dozlardan yüksektir; çalışmalarda kullanılan dozlar sırasıyla 7 mg/hafta; 3,5 mg/hafta; 2,1 mg/haftadır (47). Çalışmalarda hastaların sistolik-diastolik kan basıncı, açlık glukozu, insülin düzeyi düzelmiştir. Görülebilir adenomu olan hastalarda tümör volümü azalmış ya da stabil seyretmiştir (47,48).

Dopamin agonist etkiye bağlı görülen yan etkiler; bulantı, baş dönmesi, kuvvetsizliktir, hiçbir yan etki adrenal yetmezlik şeklinde bildirilmemiştir. Bir çalışmada 2 yıllık tedavi sonrasında bir hastada hafif kapak yetersizliğinden orta düzeye ilerlemiştir, başka bir çalışmada ise hiçbir hastada ekokardiyografide valvülopati gösterilememiştir (47,48).

Tedaviye refrakter hastalarda diğer ajanlarla birlikte kullanılabilir. Çalışmalarda kabergoline ketokonazol eklenmesiyle (49) ve başka bir çalışmada da pasireotide kabergolin eklenmesiyle (50) serbest idrar kortizolünün kontrolü sağlanabilmiştir. Kombinasyon terapilerinin rolünü anlamak için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Pasireotid

Somatostatin reseptör (SST) agonisti olup, SST nin 5 alt tipinden 4'üne bağlanır. SST 1 ve SST 5'e oktreotid ve lanreotid'e göre daha yüksek afinite ile bağlanmaktadır. Kortikotrop tümörler SST 5 yüksek oranda eksprese eder, cerrahi sonrası remisyona girmeyen hastalar için tedavide bir alternatiftir. Pasireotid'in, kültüre edilmiş insan kortikotrop tümörlerinde ACTH sekresyonunu ve hücre proliferasyonunu azalttığı gösterilmiştir (3,51).

Pasireotid 600 veya 900 mcg, günde iki kez kullanılmaktadır. Daha önce cerrahi başarısız CH'da, tedavinin 6. ayında %20 hastada 24 saat idrar kortizolünün normalleşmesi sağlanmıştır. Bu hastalarda sistolik-diastolik kan basıncının, trigliseridin, LDL'nin, kilonun, QOL'ın geliştiği gözlenmiştir. Bir veya 2. ayda kontrol sağlanamayan hastaların %90'ında 6 veya 12. ayda da kontrol sağlanamadığı izlenmiştir (52). İlk 1 ay içerisinde gelişen idrar serbest kortizolünde normalleşme veya azalma uzun dönem cevap açısından bir belirteçtir. MR'da lezyon izlenen 900 mcg kullanan 75 hastanın ortalama tümör volümü %44 azalmıştır (52).

Genel olarak yan etkiler; hastaların %73'ünde görülen hiperglisemi dışında diğer somatostatin analoglarına benzer baskın olarak gastrointestinal sistem yan etkileri; biliyer çamur, safra kesesi taşıdır. Serbest idrar kortizolü kontrol altında olsa bile glukoz ve HbA1c ilaç başlangıcından hemen sonra artar, ancak hiçbir hastada ketoasidoz gelişmemiştir. Pasireotide bağlı olarak geliştiği düşünülen hiperglisemik durumlarda inkretin bazlı tedaviler daha faydalıdır. Hipokalsemi ve hipomagnezemi pasireotid kullanan hastalarda düzeltilmelidir. Bazal karaciğer fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri, IGF-1, açlık glukoz, HbA1c, safra kesesi ultrasonu, EKG, düzeltilmiş QT intervali, bradikardi açısından takip edilmelidir. İlk 1 ayda yan etkiler daha fazla görülebilmekte ve sonrasında azalabilmektedir. Tedavi başlangıcından 3-4 ay sonra ve doz artımı yapıldıkça bu parametrelere bakılmalıdır (3).

Diğerleri

Bromokriptin, siproheptadin, sodyum valproat, retinoik asid deriveleri, glitazonlar da bu amaçla kullanılan diğer ajanlardır (3).

2.4.2.3.Radyoterapi

Radyoterapi; transsfenoidal cerrahi başarısız olduğunda veya rekürren CH durumlarında ikinci basamak tedavi olarak tercih edilmektedir. Ancak hasta opere olamayacaksa veya özellikle tümör basısının olduğu, invaziv, ekspansif, atipik ve cerrahi olarak çıkartılamayacak olan tümörlerde ilk basamak tedavi olarak kullanılabilir.

Radyoterapi uygulamadan önce medikal tedavi ile yeterli biyokimyasal kontrolün yapılması, kortizolün normal düzeylere çekildiğinin doğrulanması önerilmektedir. Radyasyon etkisi aylar ile yıllar içinde ortaya çıkmaktadır, RT etkisinin çıkması beklenen süreçte kortizol düzeyini baskılamak amacıyla medikal tedavi uygulanması da önerilmektedir.

Radyoterapi etkisini değerlendirmek için 6-12 aylık aralıklarla serum kortizol veya 24 saat idrar kortizol düzeyinin ölçümü önerilmektedir (3).

Radyasyon tedavisi konvansiyonel RT ve stereotaktik radyoterapi'den oluşmaktadır. Stereotaktik yöntemler; kobalt 60 kaynağından yayılan foton enerjisi (Gamma-knife; GKN), modifiye lineer akseleratör (LINAC), tek fraksiyonda uygulanan stereotaktik radyocerrahi (SRC), multi-fraksiyone SRC (2-5 fraksiyon), ve konvansiyonel 1,8-2 Gy ışını multi-fraksiyonda uygulanan FSRT stereotaktik radyoterapiden oluşmaktadır. SRC veya FSRT daha başarılı uzun dönem tümör boyut kontrolü ve hormon hipersekresyon kontrolünü sağlamaktadır, farklı stereotaktik yöntemlerin farklı avantaj veya dezavantajları vardır ve optimal endikasyonları hala tartışma konusudur (53).

Konvansiyonel radyoterapide; fraksiyone foton demet radyoterapi kullanılmaktadır. Lineer akseleratör ile üç alan tekniği aracılığıyla (iki lateral, bir frontal) altı veya daha fazla hafta boyunca bölünmüş dozlarda toplam 45 Gy veya daha fazla dozda X ışını uygulamaktadır. Bununla birlikte, tümör çevresine ve yakınındaki kritik yapılara olan dozu ayarlamak için yoğunluk ayarlı radyoterapi artan oranda kullanılmaktadır. Konvansiyonel RT uygulamasından 6-60 ay sonrasında, sıklıkla ilk 2 yıl içinde hastaların %83'ünde remisyon görülmektedir (53).

Stereotaktik radyoterapide ise hastanın pozisyonunu net ayarlamak, hareketsiz kılmak için, çerçeve bazlı veya çerçevesiz maske kullanılmaktadır. Tümöre radyasyonu

dağıtan port eşliğinde, MR ile kombine bilgisayar destekli planlama ile çevre dokulara gelen radyasyonu en aza indirmekte, yalnız tümör ve yayıldığı alanı içeren daha lokalize radyasyon dağıtımını sağlamaktadır. Stereotaktik radyasyon; tek doz SRC, multifraksiyone SRC (2-5 fraksiyon), konvansiyonel 1.8-2.0 Gy her fraksiyonda uygulanan FSRT'den oluşmaktadır (53).

Tek doz stereotaktik radyasyon sıklıkla radyocerrahi olarak isimlendirilmekte olup optik sinire hasar vermeyi önlemek için optik kiazma ile tümör dokusu arasında birkaç milimetrelik aralık bırakılması gerekmektedir. Gamma-knife, lineer akseleratör, ve proton beam tedavileri bu yolla uygulanmakta olup, bu yöntemlerin arasında etkinlik ve güvenlik açısından direk karşılaştırma yapan çalışma mevcut değildir, ancak CH için sonuçlar benzer gözükmemektedir (53,54).

Gamma-knife (GKN); kobalt kaynağından tek seferde verilen yüksek doz gamma ışınlarıyla uygulanan tedavidir. Çok başlı kobalt ünitesi, gama ışını olan 201 küçük kobalt kaynağını hemisfere sıralar. Birincil kollimatör ortak odaksal noktaya radyasyonun yayılmasını hedefler. Birincil kollimatör ile donatılmış olan ikinci eksternal kolimatör başlığı, hedef noktasına farklı çapta alanlar yaratmak için 4-8 milimetre boyutunda sirküler açıklıklardan oluşan her kaynakta birer tane olan, çıkarılabilir tungsten kollimatörlerinden oluşmaktadır. Yeni versiyon makinelerde; eksternal başlık kollimatörleri tek internal kollimatör sistemi ile değiştirilmiş olup, kobalt 60 kaynağı kollimatör gövdesi boyunca hedef noktalara 4-8-16 milimetrelik deliklerden ışınları ilerletir. Nonsferik geniş hipofiz adenomlarında, kompleks multi-tek merkez bilgisayar planlaması ile delik ve kollimatörlerin pozisyonuna göre en uygun planlama yapılmaktadır (53-55). Doz sıklıkla %50 izodoz olarak reçetelendirilmekte olup hedefin merkezine maksimum dozu nokta atışı yapmaktadır. En önemli uygulama şartı adenom-optik kiazma arasında güvenli bir mesafenin (> 3 mm) olmasıdır (56).

LINAC SRC'de kobalt kaynağı yerine, metal aracılığıyla çarpışan hızlandırılmış elektronlardan ayrılan X ışınlarından faydalanır. LINAC SRC, çok yapraklı kollimatör kullanarak günlük seansta birçok sabit alan veya kavis şekillendirilir. Tüm alan ve kavisler, normal beyin dokusu ile hedef doku arasında keskin doz farkını sağlayacak şekilde ayarlanmaktadır. Yoğunluk ayarlı ışın huzmesi ve mikro-multi yaprak kollimatör kullanılarak, multipl izomerkez ayarlanarak ve kavislerin dinamik kollimatör ile en iyi duruma getirilmesi ile doz uygunluğu geliştirilmektedir (53,57).

Günümüzde tümörün şekline göre modifiye edilebilen tek veya 5 ayrı seansta uygulanabilen şekli olan Cyberknife da kullanılmaktadır. Cyberknife, görece olarak daha yeni teknoloji cihaz olup, görüntü rehberliğinde robotik kola monte edilmiş mobil lineer akselatörden oluşmaktadır. Diğer radyocerrahi sistemlerinde kafatasına lokal anestezi uygulayan bir çerçeve kullanılırken, Cyberknife’da termoplastik maske kullanılarak hasta sabitlenir, ve tedavi tek fraksiyon veya multi-fraksiyon SRC olarak dağıtılır. Tek izomerkezler, sferik lezyonlara uygulanmakta olup, düzensiz şekilli olanlara non izomerkez tekniği uygulanmaktadır. Değişken sayıda üst üste binen ışınlar (200 ve üzeri) non izosentrik olarak hedef dokuya uygulanmakta olup çok iyi doz uyumu ve yayılım alanı sağlamaktadır. Diğer radyocerrahi sistemlerinde yan etkilerden çekinerek tedavi edilemeyen büyük tümörlerin 2-5 fraksiyonda, dozu günlere yayarak tedavi edilmesini sağlamaktadır. Optik kiazmaya yakın tümörü olanlarda CBN ile tümör büyümesi kontrol edilebilir ve görme alanı kaybı engellenebilir.

LINAC bazlı SRC daha homojen doz dağılımı sağlamaktadır, bu özellikle radyosensitif beyin dokusunu içeren büyük tümörlerin tedavisinde yardımcı olmaktadır. Tersine GKN ve CBN ise düzensiz sınırlı hedeflerin ışınlanmasında daha uygundur. Radyocerrahi tekniklerinin hepsinin klinik yararlılık ve toksiteleri benzerdir.

FRST’de, konvansiyonel RT gibi 45-55 Gy total dozu 25-33 günlük fraksiyonda 5-6 haftalık periotta dağıtmaktadır. Hastalar çerçevesiz stereotaktik maske fiksasyonu ile hareketsiz kılınmaktadır. Konvansiyonel RT’den farkı daha lokalize ışınlama sağlamakta olup, normal beyin dokusunun aldığı ışın daha azdır.

Verilerin eşliğinde hipofiz adenomu için SRC veya FRST’nin birbirine üstünlüğü bulunmamaktadır. Doz ve fraksiyon genellikle adenomun boyut ve pozisyonuna göre seçilmektedir. Şu anki klinik uygulamalarda tek fraksiyon SRC 16-25 Gy dozda; optik kiazmadan uzak, göreceli olarak küçük hipofiz adenomlarında uygun yaklaşım gibi gözükmektedir. FRST ise 2,5-3 cm boyutta anterior optik yola uzanım gösteren lezyonlarda SRC yerine tercih edilmelidir.

Yapılan çalışmalarda GKN ile tümör kontrolü ve biyokimyasal remisyon oranı konvansiyonel RT’ye göre daha yüksek bulunmuştur. Proton-beam RT diğerlerine kıyasla daha yeni bir tedavi modalitesi olup GKN ile karşılaştırıldığında daha iyi doz dağılımı sağlamaktadır (58). Ayrıca kranial sinir nöropatisi ve tümör rekürrensi daha az

görülmektedir. Hipopitüitarizm ise GKN göre daha yüksek oranda izlenmektedir, ancak sınırlı sayıda yapılan çalışma olduğu için kesin karşılaştırma yapmak çok doğru olmayacaktır (59).

Radyocerrahi, 6 haftalık konvansiyonel tedaviye nazaran tek tedavi günü sayesinde hasta rahatlığı ve uyumu daha fazladır. Ayrıca daha hızlı biyokimyasal kontrol ve çevre yapılara hasar oranı daha düşük olduğu için daha çok tercih edilmektedir (60).

Bazı uzmanlar radyocerrahi MR'da görülebilir lezyon olduğu zaman önermektedir (58). Oysa ki diğer kliniklerde optik traktusa yeterli mesafesi olan tüm hastalarda görünür lezyon olmasa da tüm sellayı ve birkaç milimetre ötesini hedefleyerek radyocerrahi uygulanmasını önermektedir. Ancak görünür lezyon olmadan yapılan ışınlamada tüm hipofiz bezi hedef alındığı için RT sonrası daha sık hipopitüitarizm görülmektedir (3,58).

Radyoterapi alan hastalarda biyokimyasal remisyon değerlendirmede serum kortizolu, 24 saat idrar kortizol düzeyi, ACTH, 1 mg DST düzeyi kullanılmıştır. Radyoterapi sonrası normal diüurnal ritme erişilmesi şart değildir, dolayısıyla gece kortizol düzeyi, remisyon kriteri olarak kullanılmamalıdır. 24 saat idrar kortizolu normal olmasına rağmen gece kortizol düzeyi yüksek saptanan hastalarda, hafif rezidüel hiperkortizolemi sebat ediyor olabilir, ancak bu olasılığın rutin araştırılması önerilmemektedir.

Tümör boyut kontrolü ise MR takibinde tümör boyutunda gerileme olması veya stabil kalması olarak kabul edilmiştir. Hemen hemen tüm hastalarda tümör büyüme kontrolü sağlanmaktadır.

Radyasyonun CH'da etkililiğini içeren çalışmalar; uygulanan çeşitli metotları, biyokimyasal ve tümör kontrolünün belirteçlerini, takip süresini içermekte olup çalışmalar arasında karşılaştırma yapmak zordur. Son 15 yılda en az 20 çalışmada kortizol fazlalığı hastaların %28-86'sında biyokimyasal olarak kontrol edilmiştir (56,57,61,62). Hoybye ve ark. yaptığı çalışmada (63) RT sonrası %83'e varan oranlarda remisyon izlendiği, etkisinin ortaya çıkma süresinin ise 6-60. aylar arasında olduğu belirtilmiştir. Izawa ve ark. yaptığı çalışmada (64) %17, Jagannathan ve ark. yaptığı çalışmada (65) %54 oranında remisyon bildirilmiştir. Sheehan ve ark. yaptığı 96

hastalık bir başka seride (66) ise 4 yıllık takip süresi boyunca %70 remisyon oranı ve ortalama etki çıkma süresi 16,6 ay olarak bulunmuştur.

Rekürrens gelişebileceği için hastaların uzun dönem takibi gerekmektedir. Rekürrens radyocerrahi sonrası konvansiyonel radyoterapiye göre daha sık gözlemlendiği ortaya atılsa da kesin olarak gösterilememiştir. Kortizol düzeyine kıyasla %83-100 başarı oranı ile tümör boyutu daha iyi kontrol edilmiştir, dolayısıyla bu tedavi seçeneği özellikle büyük tümörler için daha uygundur. Radyocerrahi veya radyoterapi tercihi yaparken; maliyet, uygunluk, erişilebilirlik açısından hastalar değerlendirmelidir.

Hipopitiütarizm riski radyoterapinin tüm formlarıyla mümkündür. Hastaların 1/3'ünden fazlasında (%35-60) 5 yıl içinde en az bir ya da daha çok anterior hipofizer hormon eksikliği gelişmektedir (60,62). Tüm hastalar RT sonrası ve sonrasında yıllık olarak ve eğer arada hormon eksiklik bulguları gelişirse anterior hipofiz fonksiyonlarına yönelik taranmalıdır (60).

Optik nöropati (%1-2), diğer kranial sinir nöropatisi (%2-4), ve daha nadir olarak da nörokognitif fonksiyonlarda azalma, sekonder maligniteler (en sık olarak menenjiom), stroke RT sonrası görülen yan etkilerdir (60). Bu yan etkiler stereotaktik radyocerrahiye göre konvansiyonel RT'de daha sık izlenmektedir. Stereotaktik radyocerrahide uygulanan geniş tek doz ışın, aynı doz FSRT'ye göre normal beyin yapılarına daha toksiktir. Doz bağımlı radyasyon ilişkili optik nöropati riski, tersine tek doz ışınlamayı takiben daha sık izlenmektedir. Konvansiyonel RT ile organik beyin sendromu, küçük damar hastalıkları ve inme görülebilir. Bu hastalara ömür boyu düşük doz aspirin ile profilaksi önerilmelidir. Diğer sık olmayan risk ise temporal lob nekrozu ve internal karotid arter stenozudur. Stereotaktik radyocerrahide normal beyin dokularının ayrımı yapıldığı için bu riskler daha düşüktür.

Leavitt ve arkadaşlarının yaptığı 222 hastalık seride (67); anterior görme yolağına komşu benign tümör için GKN uygulanan hastalarda, maksimum doz 8-12 Gy alanda %0, >12 Gy alanlarda %10 optik nöropati saptanmıştır. Kavernoöz sinüsteki kranial sinirlerin tek doz SRC toleransı 16-18 Gy olarak belirtilmiştir (67,68).

2.4.2.4.Bilateral Adrenalektomi

Bilateral adrenalektomi tümör odağının gösterilemediği okült ya da gösterilip hormonal kontrolün sağlanamadığı, metastatik EAS olan hastalarda son seçenek olarak kullanılmaktadır. Ayrıca medikal tedavi ile hızlıca kontrol edilemeyecek ACTH bağımlı ciddi hastalıkta, daha çok EAS'da görülen katastrofik Cushing sendromunda olduğu gibi şiddetli ve hayatı tehdit eden klinik varsa bu tedavi seçeneğinin ilk basamaklara alınması hayat kurtarıcı bir yaklaşım olabilmektedir. Bilateral adrenalektomi sonrası hastalarda genellikle kortizol düzeyi saptanamayacak düzeyde (<1.8 mcg/dl) ve ACTH seviyesi 200-500 pg/ml arasında seyrederek (3). Bilateral adrenalektomi uygulanan hastalarda düzenli aralıklarla kortikop tümör progresyonunu değerlendirmek için MR ve ACTH düzeyi takip edilmelidir.

-Nelson Sendromu

CH olanlarda primer kortikotrop adenom adrenalektomi sonrası olduğu yerde kalır. Dolayısıyla periferin baskısından kurtulan hipofiz bezinin kontrolsüz, aşırı aktivitesi ile makroskopik tümör genişlemesi (>1 cm) ve hiperpigmentasyon ile seyreden Nelson sendromu gelişme riski mevcuttur. Bilateral adrenalektomi sonrası %21 hastada Nelson sendromu gelişmektedir (69). Nelson sendromu adrenalektomi zamanında görünür tümör olmayan hastalarda daha az ortaya çıkmaktadır (70). Ayrıca RT'nin riski azalttığı bilinmektedir. Nelson sendromunda tedavi seçenekleri transsfenoidal cerrahi, stereotaktik radyocerrahi, RT veya nörofarmakolojik tedaviden oluşmaktadır. Hipofizer cerrahi intrasellar lokalize NS'da daha başarılı olup, cerrahinin etkililiği %10-70 oranında belirtilmiştir (71). Valproik asit veya dopamin agonistleri kullanmakla birlikte daha az etkilidir (72). Ömür boyu takip önemli olup, takipte yıllık olarak hiperpigmentasyona yönelik klinik değerlendirme, ACTH ölçümleri, MR görüntülemeleri yapılmalıdır. Günümüzde artık bazı merkezlerde hipofizer tümörü olan olgularda bilateral adrenalektomiye takiben neoadjuvan radyoterapi yapılmaktadır.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Polikliniğinde, 1996-2017 yılları arasında takipli, transsfenoidal cerrahi uygulanan patolojisi hipofizer ACTH salgılayan adenom ile uyumlu gelen, ancak transsfenoidal cerrahi sonrası 1 mg DST testi ile kortizol düzeyleri $\geq 1,8\mu\text{g/dl}$ olup, 24 saat idrar kortizol düzeyi yüksek saptanan ve radyoterapi veya radyocerrahi uygulanan hastalar; ve kitle boyutu, invazyon, hasta tercihi, ek komorbidite nedenleri ile birinci basamak tedavide RT/RC uygulanan hastalar alınmıştır. Toplamda 346 Cushing Sendromlu hastada, 241 Cushing hastalığı saptanmıştır. Cushing hastalığı olan 241 hastanın 84'ünde (%34,8) transsfenoidal cerrahi sonrası remisyon saptanmamış, 46'sına (%19,08) ise hekim kararı ve/veya hasta isteği ile radyoterapi uygulanmıştır. Yapılan değerlendirme sonucunda 4 hasta, yeterli verisi olmadığı için çalışma dışı bırakılmıştır. Sonuç olarak toplamda 42 hasta üzerinden değerlendirme yapılmıştır.

Laboratuvar ve klinik özellikleri Cushing Sendromu ile uyumlu hastaların; tanı, takip ve tedavi amacıyla yapılan görüntüleme ve laboratuvar testleri, hastaların poliklinik dosyaları ve otomasyon sistemlerindeki elektronik kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir.

Radyoterapi tipi ve dozu Radyasyon onkolojisi tarafınca belirlenmiştir. Konvansiyonel RT 2000 yılından önceki senelerde kullanılmış olup sonraki yıllarda stereotaktik radyocerrahi tercih edilmiştir. Radyocerrahi tipi ise tümör boyutu, optik kiazmaya mesafe, tümör invazyonu ve tümör şekline göre karar verilmiştir. Radyocerrahi öncesinde adenom saptanmayan hastalara tüm sella ışınlanması uygulanmıştır.

Radyoterapi sonrası aktif hastalık kararını vermede, hastaların klinik özellikleri ve hormonal aktiviteleri kullanılmıştır. Hormonal aktivite; laboratuvar üst sınırdan 1,5 kat yüksek 24 saat idrar kortizolü ve 1 mg DST'de baskılanma olmaması ($>1,8\text{mcg/dl}$) olarak alınmıştır. Hormonal remisyon bu üç kriterin en az ikisinin normal sınırlara gelmesi olarak kabul edilmiştir. Radyoterapi sonrası hipoadrenalizm gelişmesi de remisyon olarak kabul edilmiştir. Serbest idrar kortizolü normal aralıkta olup klinik olarak aktif CH tablosu olan, 1 mg DST suprese olmayanlar aktif hastalık olarak kabul

edilmiştir. RT sonrası steroid sentez baskılayıcı tedavi kullanan hastalarda ise medikal tedaviye uygun süre ara verdikten sonra hastalık aktivasyon parametreleri değerlendirilmiştir.

Tümör boyut kontrolü; MR'da boyut azalması ve stabil kalma kabul edilmiştir. Boyut artışı ise iki MR arasında 2 boyutta 2'şer milimetrelilik değişim olarak kabul edilmiştir. İnvazyon varlığı; kavernoöz sinüs infiltrasyonu ve/veya suprasellar uzanım olarak alınmıştır.

MR'daki T2 hiperintensitesi CTF Radyoloji Anabilim Dalında çalışan tek bir radyolog tarafınca değerlendirilmiştir. Görsel açıdan temporal lob ile hipofiz adenomunun T2'de intensitesi karşılaştırılmalı bakılmıştır. T2 ağırlıklı sekanslarda temporal lob gri maddesi ile karşılaştırıldığında hipofiz adenomunda eşit veya daha fazla sinyal olması hiperintensite; temporal lob ak madde ile kıyaslandığında hipofiz adenomunda eşit veya daha az sinyal saptanması hipointensite, ikisi arası tutulum saptanması ise izointensite olarak kabul edilmiştir. Hipofiz apopleksisi olan, nekrotik, kanamalı adenomu olan, solid komponentin eşlik etmediği kistik adenomu olan hastalar T2 intensitesi için değerlendirmeye alınmamıştır.

Hipopitiütarizm tespiti için serbest T4 ve TSH düzeyi; erkeklerde plazma total testosteron düzeyi, kadınlarda östradiol düzeyi ve menstürasyon varlığı kullanılmıştır. Synacthen testi ile uyarılmış pik kortizol değerinin 18 µg/dl altında olması adrenal yetersizlik kabul edilmiştir. Büyüme hormon yetersizliği ise iki veya daha fazla hipofiz hormon eksikliği ile birlikte IGF seviyesinin ≤95 ng/ml'den düşük olması veya yapılmış ise insülin tolerans testinde pik GH değerinin 3 µg/L'nin altında olması olarak alınmıştır.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 22.0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotları (Frekans, Yüzde, Ortalama, Standart sapma, Medyan, Interquartile range [IQR]) kullanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi ve Fisher Exact test kullanılmıştır. Parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında t testi kullanılmıştır. Risk faktörlerinin, remisyon süresi ve diğer takip sürelerine etkisini incelemek için Kaplan Meier analizi kullanılmıştır. Sonuçlar %95 güven aralığında, p<0,05 anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

Çalışma başlangıcında Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi İç hastalıkları Anabilim Dalı Akademik Kurulu'ndan ve Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan gerekli onaylar alınmıştır.



4. BULGULAR

Hastaların 30'u (%71,4) kadın, 12'si (%28,6) erkek, tanı sırasındaki yaşları ortalama $38,6 \pm 13,6$ yıldır. Takip süresi ise ortanca 84 ay (IQR: 48,5-142,5) idi.

Hastaların preoperatif genel özellikleri ve laboratuvar değerleri Tablo 1 ve Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Hastaların preoperatif genel özellikleri ve bulguları

		n (%)
Operasyon sayısı		
	0	3 (7,1)
	1	18 (42,9)
	2	17 (40,5)
	3	3 (7,1)
	4	1 (2,4)
MR'da tümör	var	32 (76,2)
	yok	10 (23,8)
Tümör boyutu	mikroadenom	22 (52,4)
		<6mm 11 (26,2)
		≥6mm 11 (26,2)
	makroadenom	10 (23,8)
	yok	10 (23,8)

MR, Manyetik rezonans görüntüleme; mm, milimetre

Tablo 2: Hastaların preoperatif laboratuvar değerleri

	Ortanca (IQR)
Serbest idrar kortizolü ($\mu\text{g}/24$ saat)	321,5 (158-1245)
Kortizol düzeyi ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	23 (17-32)
ACTH düzeyi (pg/ml)	75,8 (38-98,5)
1 mg DST ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	18,3 (9,5-27,5)

DST, deksametazon supresyon testi; ACTH, Adrenokortikotrop hormon

Preoperatif hiçbir hastada hipofizer yetmezlik yoktu.

Operasyon öncesi tümörü olan 32 hastanın 14'ünde (%43,7) preoperatif MR ile karşılaştırıldığında tümörün tamamen çıkarıldığı izlendi. On altı hastada (%50) postoperatif mikroadenom, 2 hastada (%6,25) makroadenom saptandı.

Postoperatif 3. ay ortanca serbest idrar kortizolü 126 µg/24 saat (IQR: 67,5-259,5), postoperatif 48 saat içinde bakılan erken kortizol düzeyi ortanca 15,6 µg/dl (IQR: 11,5-19,5) idi. Postoperatif 1 mg DST ortanca 8,6 µg/dl (IQR: 3,5-12,5) idi. Postoperatif ACTH düzeyi ortanca 43,9 pg/ml (IQR: 18-62,25) idi.

Patolojide 36 hastada ACTH pozitifliği mevcuttu. Otuz iki hastada (%82) ACTH sekrete eden adenom, bir hastada (%2,6) plurihormonal adenom, 3 hastada (%7,6) nondiagnostik, bir hastada (%2,6) ACTH ve kısmi LH, 2 hastada (%5,2) ACTH ve PRL olarak saptandı. Crooke hyalen değişimi 14 (%40) hastada saptandı.

Ameliyat sonrası, radyoterapi öncesi yeni gelişen hipofizer yetmezlik 9 hastada (%23) izlendi. Bunların içinde yetmezlik sayısı ve oranı sırayla GH 2 (%5,1), TSH 7 (%17,9), FSH-LH 1 (%2,5) idi. Bir hastada (%2,5) hem GH hem de TSH eksikliği vardı. Postoperatif 3.ayda remisyon 42 hastanın sadece birinde (%2,3) saptandı. Bu hastaya 5 yıl sonra nüks nedeniyle önce tekrar transsfenoidal cerrahi uygulandıktan sonra GKN uygulandı.

Radyoterapi öncesi tümör boyutu %95 hastada bir santimetrenin altındaydı (Tablo 3).

Tablo 3: Radyoterapi öncesi adenom boyutu

	adenom yok n (%)	<6mm adenom n (%)	≥6mm adenom n (%)	>1 cm n (%)
GKN	17 (56,7)	6 (20)	5 (16,7)	2 (6,7)
CBN	3 (42,9)	4 (57,1)	-	-
Konvansiyonel RT	1 (50)	1 (50)	-	-

GKN, Gamma-knife; CBN, Cyberknife; RT, radyoterapi; mm, milimetre; cm, santimetre

Dokuz hasta (%21,5) RT öncesi ökortizolemi sağlanması için medikal tedavi almaktaydı. Bu hastaların 5'i (%11,9) ketokonazol, 2'si (%4,8) kabergolin, 2'si (%4,8)

ketokonazol ve kabergolin kullanmaktaydı. Ketakonazol dozu ortanca 400 mg/gün (IQR: 200-600), kabergolin dozu ise ortalama $2,5 \pm 0,8$ mg/hafta idi.

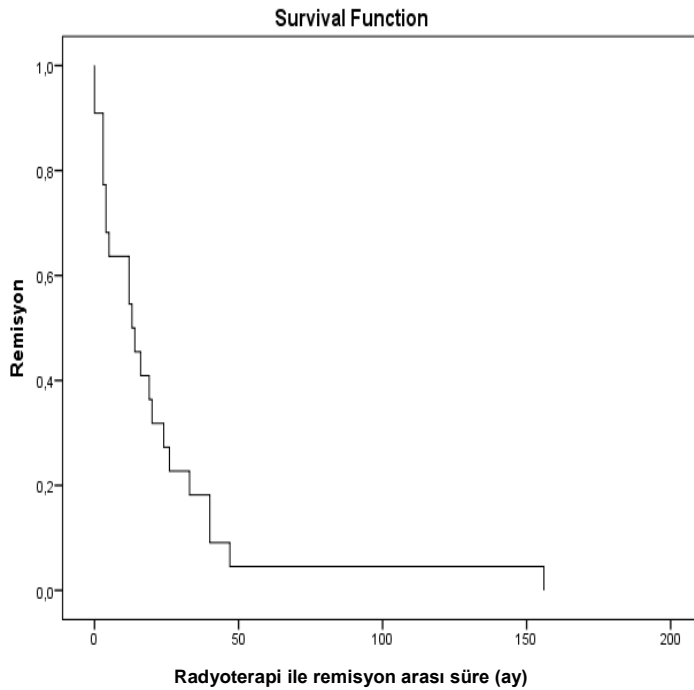
Otuz bir hastaya (%73,8) GKN, 7 hastaya (%16,7) CBN, 4 hastaya (%9,5) konvansiyonel RT uygulandı. Ortalama RT dozu GKN'de 25,7 Gy; CBN'de 28 Gy; Konvansiyonel RT'de ise 45 Gy idi.

Radyoterapi sonrası ise 24 hastaya ortanca 12,5 ay (IQR: 8-36) steroid sentezini baskılayıcı tedavi verildi. Bunların 10'u (%41,7) sadece ketokonazol, 3'ü (%12,5) sadece kabergolin, 11'i (%45,8) ketokonazol ve kabergolin kullanıyordu. Ketakonazol dozu ortanca 600 mg/gün (IQR: 400-600), kabergolin dozu ise ortalama $2,9 \pm 0,71$ mg/hafta idi.

Radyoterapi sonrası takip süresi ortanca 54,5 ay (IQR: 28,75-120,5) idi. Radyoterapi sonrası 42 hastanın 23'ünde (%54,8) hormonal normalleşme (remisyon) sağlandı. Remisyona giren ve girmeyenlerin takip süresi arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Hormonal remisyona girme süresi ortanca 13 (IQR: 3,75-27,75) aydı (Şekil 1).

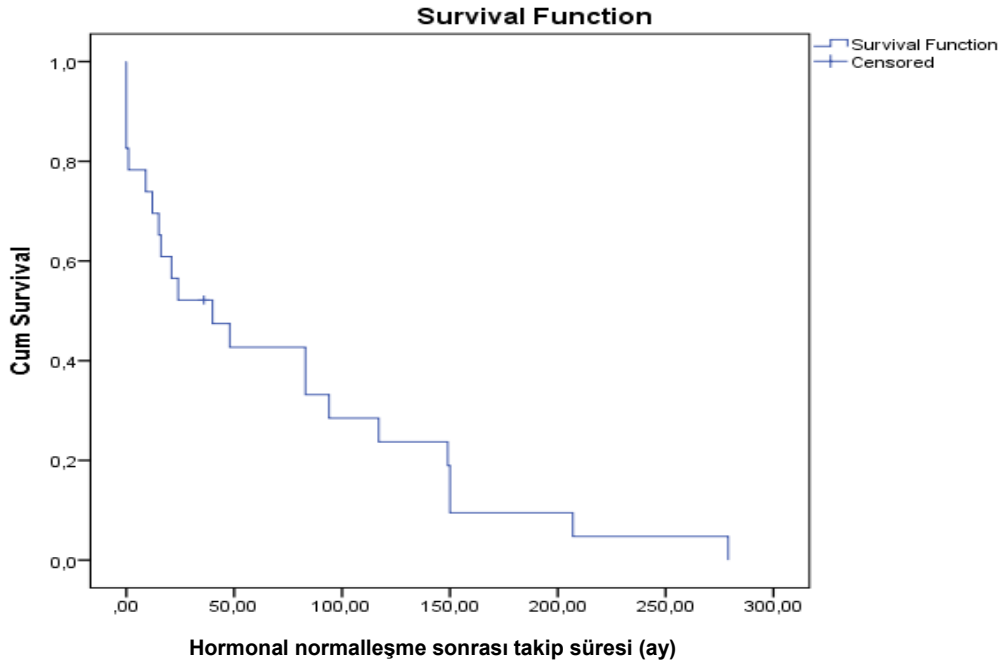
Şekil 1: Cushing Hastalığında radyoterapi sonrası remisyona girme süresi



Remisyona giren 23 hastanın; 18'i (%78,3) kadın, 5'i (%21,7) erkek, remisyona girmeyen 19 hastanın, 12'si (%63,2) kadın, 7'si (%36,8) erkek olup, remisyona girme ile cinsiyet arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Hastalar hormonal normalizasyondan ortanca 36 ay (IQR: 4,75-149,25) sonrasına kadar takip edildi (Şekil 2).

Şekil 2: Cushing Hastalığında hormonal remisyon sonrası takip süresi



Radyoterapi sonrası hastaların hiçbirinde tümör boyut artışı saptanmadı. Radyoterapi sonrası birinci yıl yapılan görüntüleme de 10 hastanın (%23,8) tümör boyutunun azaldığı izlendi, 32 hastada ise (%76,2) tümör saptanmadı (Tablo 4). Postoperatif MR'da adenom saptanan 18 hastanın 8'inde (%44,4) tümörün tamamıyla kaybolduğu gözlemlendi. Tümör boyut kontrolü ile hormonal remisyon arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p:0,111$).

Radyoterapi tipi ile hormonal remisyon arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p:0,195$). Ancak konvansiyonel RT ve CBN uygulanan hasta sayısı az olduğundan yorumlama için yeterli değildi.

Tablo 4: Radyoterapi tipine göre remisyon oranları

	GKN	CBN	Konvansiyonel RT	Toplam	p
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Radyoterapi sonrası remisyon	18 (58,1)	2 (28,6)	3 (75,0)	23 (54,8)	0,195
Radyoterapi sonrası tümör boyut kontrolü					
Var, regrese	8 (19)	1 (2,4)	1 (2,4)	10 (23,8)	
Tamamen kayboldu	23 (74,2)	6 (85,7)	3 (75)	32 (76,2)	0,730

GKN, Gamma-knife; CBN, Cyberknife; RT, radyoterapi

Radyoterapi tipine göre remisyona girme süresi istatistiksel açıdan anlamlı değildi (p:0,445) ancak Cyberknife ve konvansiyonel RT gruplarında remisyona giren hasta sayısı az olması nedeniyle yorumlama için yeterli değildi (Tablo 5).

Tablo 5: Radyoterapi tipine göre; radyoterapi sonrası takip süresi, hormonal remisyon zamanı, hormonal remisyon sonrası takip süresi

	RT sonrası takip süresi	Remisyon zamanı	Remisyon sonrası takip süresi
	(median, IQR), ay	(median, IQR), ay	(median, IQR), ay
GKN	53 (27,75-120,5)	18 (10-34,75)	32 (11,25-99,75)
CBN	29 (5-61)	5 (-)	1 (-)
Konvansiyonel RT	165 (65,25-253,25)	1,5 (-)	150 (-)
p	0,002	0,445	0,051

GKN, Gamma-knife; CBN, Cyberknife; RT, radyoterapi; IQR, interquartile range

T2 hiperintensitesi ile remisyona girme arasında ilişki saptanmadı (p:0,304) (Tablo 6).

Tablo 6: Cushing Hastalığında T2 hiperintensitesi ile remisyona girme oranı

T2 hiperintensitesi		var	yok	p
		n (%)	n (%)	
Radyoterapi sonrası remiyon	var	6 (60)	4 (30,8)	0,304
	yok	4 (40)	9 (69,2)	

Radyoterapi öncesinde ketokonazol ve/veya kabergolin kullanan hastalarda remiyon oranı (p:0,960) ve remisyona girme süresi (p:0,895) arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Postoperatif 24 saat idrar kortizolü yüksek olan hastalarda remiyon oranı anlamlı olarak düşüktü (p:0,045). Radyoterapi sonrası takip süresi yüksek olanda remiyon oranı anlamlı olarak yüksekti (p:0,033). Preoperatif 24 saat idrar kortizolü arttıkça, remisyona girme süresi uzamaktaydı (p:0,022). Postoperatif 1 mg DST arttıkça, remisyona girme süresi uzamaktaydı (p:0,038).

Preoperatif; kortizol, ACTH, 1 mg DST, 24 saat idrar kortizol düzeyi, adenom boyutu, preoperatif invazyon olması, preoperatif görme alanı etkilenmesi, cerrahi sayısı, patolojideki; mitoz oranı, p53 ve Ki-67 oranı, Crooke hyalen değişimi saptanması, nüks CH olması, radyoterapi öncesi adenom boyutu, radyoterapi tipi, ikinci kez radyoterapi alma öyküsü, radyoterapi sonrası tümör boyut kontrolü olması ile RT sonrası remisyona girme oranında anlamlı fark bulunmadı (p>0,05). Remisyona girme oranını etkileyen faktörler Tablo 7 ve Tablo 8'de gösterilmiştir.

Ayrıca operasyon sayısı, preoperatif tümör boyutu, preoperatif invazyon, preoperatif kortizol, ACTH, 1 mg DST; postoperatif kortizol, ACTH, 24 saat idrar kortizolü, Crooke hyalen değişimi olması, radyoterapi sonrası hipofizer yetmezlik, radyoterapi dozu ile radyoterapi sonrası remisyona girme süresi arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmadı (p>0,05). Hasta sayısı az olmakla birlikte remisyona girme süresi ile Ki-67 oranı arasında istatistiksel açıdan anlam saptanmadı (p:0,087).

Altı hastaya persistan hormonal aktivite nedeni ile ilk radyoterapiden ortanca 76,5 ay (IQR: 18,75-159) sonra ikinci radyoterapi uygulandı. Bu hastaların ilk radyoterapisi 4'ünde Gamma-knife, 2'sinde ise Konvansiyonel RT idi. İkinci radyoterapi olarak hepsine GKN uygulanmıştı.

Radyoterapi sonrası ortanca 36 ay sonra (IQR: 20,5-53), 19 remisyona izlenmeyen hastanın 9 (%47,4)'una medikal tedavi verildi. Bunların 8'ine pasireotid tedavisi başlanmıştı. Pasireotid ortanca başlangıç dozu günde iki kez 300 µg (IQR: 300-600); ve son tedavideki ortanca dozu günde iki kez 300 µg (IQR: 300-525) idi. Pasireotid tedavisi altındaki 8 hastanın birinde remisyona izlendi ve pasireotid kesildi, diğer 7 hastada ise son kontrolde hala pasireotid tedavisi devam edilmekteydi. Medikal tedavi altındaki son hasta ise ketokonazol 600 mg/gün ve kabergolin 3 mg/hafta almaktaydı. Üç hastaya (%15,8) adrenalektomi uygulandı. Geri kalan 7 hasta (%36,8) tedavisiz izlendi.

Radyoterapi sonrası remisyona giren 23 hastanın sadece birinde (%4,3) GKN'den 6 yıl sonra nüks izlendi, bu hastaya nüks nedeniyle bilateral sürrenalektomi uygulandı. Konvansiyonel RT uygulanan hastalar, uzun süre takip edilmiş olup hiçbir hastada rekürrens izlenmedi. CBN sonrası sadece 2 (%28,6) hastada remisyona sağlanmış olup hastaların radyoterapi sonrası takip süreleri (0-1 ay) kısa olduğu için rekürrens değerlendirilemedi.

Tablo 7: Cushing Hastalığında hormonal remisyonu etkileyen faktörler

	Remisyon	Var	Yok	p
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	kadın	18 (60)	12 (40)	0,281
	erkek	5 (41,7)	7 (58,3)	
Tekrardan cerrahi sayısı	0	13 (61,9)	8 (38,1)	0,146
	1	7 (41,2)	10 (58,8)	
	2	3 (100)	0 (0)	
	3	0 (0)	1 (100)	
Operasyon sayısı	0	2 (8,7)	1 (5,3)	0,247
	1	11 (47,8)	7 (36,8)	
	2	7 (30,4)	10 (52,6)	
	3	3 (13)	0 (0)	
	4	0 (0)	1 (5,3)	
Preoperatif tümör boyutu	adenom yok MR ile	6 (85,7)	1 (14,3)	0,091
	<6mm adenom	3 (27,3)	8 (72,7)	
	≥6mm adenom	7 (63,6)	4 (36,4)	
	makroadenom	5 (50)	5 (50)	
Preoperatif invazyon	var	3 (60)	2 (40)	0,676
	yok	17 (50)	17 (50)	
Preoperatif görme defisiti	var	1 (33,3)	2 (66,7)	0,517
	yok	19 (52,8)	17 (47,2)	
Postoperatif adenom boyutu	adenom yok MR ile	14 (66,7)	7 (33,3)	0,371
	<6mm adenom	4 (36,4)	7 (63,6)	
	≥6mm adenom	2 (40)	3 (60)	
	makroadenom	1 (50)	1 (50)	
Postoperatif 3.ay remisyon	var	1 (50)	1 (50)	0,915
	yok	21 (53,8)	18 (46,2)	
Crooke hyalen değişimi	var	7 (50)	7 (50)	0,787
	yok	8 (53,3)	7 (46,7)	
	yok	15 (57,7)	11 (42,3)	
Ki-67	≥3%	4 (66,7)	2 (33,3)	0,087
	<3%	3 (25)	9 (75)	
p 53	var	3 (60)	2 (40)	0,345
	yok	5 (35,7)	9 (64,3)	
Radyoterapi öncesi ilaç tipi	kabergolin	1 (50)	1 (50)	0,960
	ketokanozol	2 (40)	3 (60)	
	ketokanozol+kabergolin	1 (50)	1 (50)	
	yok	18 (58,1)	13 (41,9)	
2. Radyoterapi	var	5 (83,3)	1 (16,7)	0,129
	yok	18 (50)	18 (50)	
Radyoterapi sonrası tümör boyut kontrolü	var, boyut regrese	4 (40)	6 (60)	0,730
	tamamen izlenmedi	19 (59,4)	13 (40,6)	

MR, Manyetik rezonans görüntüleme; mm, milimetre

Tablo 8: Cushing Hastalığında remisyonu etkileyen faktörlere ilişkin sayısal bulgular

Remisyon	Var		Yok		p
	Median	IQR	Median	IQR	
Takip süresi, ay	72	46-192	90	49,75-126,75	0,809
Preoperatif kortizol ($\mu\text{g/dL}$)	26	17-47	20	17,25-30	0,259
Preoperatif ACTH (pg/mL)	74,6	37,5-93,5	88,35	36,25- 106,25	0,659
Preoperatif 24 saat idrar kortizolü ($\mu\text{g/gün}$)	167	87,5-476	737	203-2604	0,200
Preoperatif 1 mg DST ($\mu\text{g/dL}$)	15,8	13,75-36,25	20,3	10,25-26	0,387
Postoperatif kortizol ($\mu\text{g/dL}$)	14,8	12-21,5	17,7	10,5-20	0,895
Postoperatif ACTH (pg/mL)	47,9	16-78	20	17-51	0,100
Postoperatif 24 saat idrar kortizolü ($\mu\text{g/gün}$)	82	19-164,5	206,5	107-591,75	0,045
Postoperatif 1 mg DST ($\mu\text{g/dL}$)	6,36	3,75-16,25	8,6	3-12	0,710
Radyoterapi sonrası takip süresi, ay	71	27,75-156	47	24-62	0,033

RT, radyoterapi; DST, deksametazon supresyon testi; ACTH, Adrenokortikotrop hormon; IQR, interquartile range

Radyoterapinin başlıca yan etkileri hipofizer yetmezlik, serebrovasküler hastalık ve sekonder maligniteden oluşmaktaydı.

On dört hastada (%33,3) RT sonrası yeni hipofizer yetersizlik gelişti. Dört hastada (%9,7) hipoadrenalizm, 6 hastada (%14,6) GH eksikliği, 11 hastada (%26,8) TSH eksikliği, 6 hastada (%14,6) gonadotropin (FSH-LH) eksikliği saptandı (Tablo 9). Panhipopitüitarizm sadece 1 hastada izlendi, bu hastaya ilk konvansiyonel RT sonrasında 2. kez ise GKN uygulanmıştı.

Hipoadrenalizm GKN grubunda 2 (%6,5) hastada, konvansiyonel RT grubunda 2 (%50) hastada görüldü. CBN grubunda ise hipoadrenalizm izlenmedi. İstatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,013) ancak konvansiyonel RT grubunda hasta sayısı az olduğundan yorumlama için yeterli değildi.

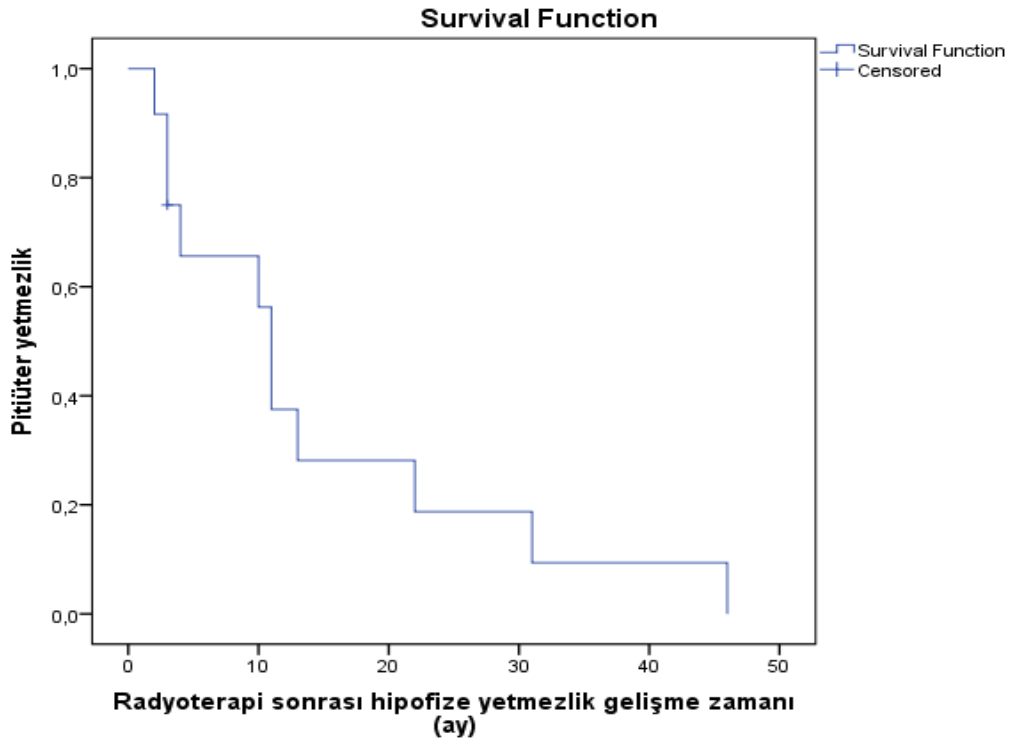
Tablo 9: Radyoterapi tipi ile hipofizer yetmezlik dağılımı

	TSH	GH	FSH/LH
	n (%)	n (%)	n (%)
GKN	7 (22,6)	5 (16,1)	6 (19,4)
CBN	2 (28,6)	0 (0) -	0 (0) -
Konvansiyonel RT	1 (25)	0 (0) -	0 (0) -
Toplam	10 (23,8)	5 (11,9)	6 (14,3)
p	0,943	0,365	0,289

GKN, Gamma-knife; CBN, Cyberknife; RT, radyoterapi; TSH, tiroid stimulan hormon; GH, Büyüme hormonu; LH, Lüteinizan hormon; FSH, folikül uyarıcı hormon

Hipofizer yetmezlik, RT'den ortalanca 10,5 ay (IQR: 3-19,75) sonrasında gelişti (Şekil 3).

Şekil 3: Cushing Hastalığında hipofizer yetmezlik gelişme süresi



Operasyon sayısı ile hipofizer yetmezlik arasında ilişki saptanmadı (p:0,928) (Tablo 10).

Tablo 10: Hipofizer yetmezlik ve operasyon sayısı dağılımı

		0	1	2 ve üstü	Toplam	p
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Hipofizer yetmezlik	var	1 (33,3)	5 (27,8)	7 (33,3)	13 (31)	0,928
	yok	2 (66,7)	13 (72,2)	14 (66,7)	29 (69)	

Hipofizer yetmezlik gelişimi ile cinsiyet arasında ilişki saptanmadı (p:0,833). Radyoterapi dozu ile hipofizer yetmezlik arasında ilişki saptanmadı (p:0,203).

İkinci kez radyoterapi alan hastalarda ACTH yetersizliği gelişme oranı anlamlı olarak yüksekti (p<0,001) (Tablo 11).

Tablo 11: İkinci radyoterapi ile hipofizer yetmezlik ilişkisi

İkinci radyoterapi		Var	Yok	p
		n (%)	n (%)	
TSH	var	3 (50)	7 (19,4)	0,104
	yok	3 (50)	29 (80,6)	
ACTH	var	3 (50)	1 (2,8)	<0,001
	yok	3 (50)	35 (97,2)	
GH	var	1 (16,7)	4 (11,1)	0,697
	yok	5 (83,3)	32 (88,9)	
FSH/LH	var	2 (33,3)	4 (11,1)	0,150
	yok	4 (66,7)	32 (88,9)	

TSH, tiroid stimulan hormon; ACTH, Adrenokortikotrop hormon; GH, Büyüme hormonu; FSH, folikül uyarıcı hormon; LH, Lüteinizan hormon

Cushing hastalığı nedeniyle Gamma-knife alan bir hastada (%2,4) menenjiom saptandı. Bir hastada ise Cushing hastalığı tanısından 2 yıl önce menenjiom nedeniyle operasyon öyküsü olup izlemde nüks izlenmedi. Dört (%9,5) hastada RT sonrası ortanca 31 ayda (IQR: 8,5-171,25) serebrovasküler hastalık gelişti, hastaların birisinde ikinci kez radyoterapi (GKN) uygulanmıştı. Bir (%2,4) hastada ise kognitif fonksiyonlarda bozulma nedeniyle yapılan MR’da yaygın küçük damar hastalığı saptandı (Tablo 12). Görülme oranları az olduğu için menenjiom, SVH ve küçük damar hastalığının karşılaştırmaları ve istatistiksel analizi yapılamadı. Hiçbir hastada optik sinir ya da başka kranial sinir nöropatisi saptanmadı. Altı premenopozal kadından birinde (%16,6) Gamma-knife sonrası sorunsuz gebelik gelişti.

Tablo 12: Serobrovasküler Hastalık, Küçük Damar Hastalığı ve Menenjiom gelişen hastaların dağılımı

	Radyoterapi tipi	2. Radyoterapi	Ortaya çıkış zamanı (ay)	Menenjiom/ SVH/ KDH
1. hasta	Konv RT	GKN	216	SVH
2. hasta	GKN	-	2	KDH
3. hasta	GKN	-	3	Menenjiom+ SVH
4. hasta	GKN	-	25	SVH
5. hasta	GKN	-	37	SVH

SVH, serebrovasküler hastalık; KDH, küçük damar hastalığı; CH, Cushing hastalığı; GKN, Gamma-knife; Konv RT, Konvansiyonel radyoterapi

Toplamda 3 hasta kaybedildi, biri remisyonunda olup ölüm nedeni bilinmemektedir, diğer 2 hasta ise remisyonunda olmayan hastalar olup sırayla SVH ve kolon perforasyonu nedeniyle kaybedilmiştir.

5. TARTIŞMA

Bu çalışma ile refrakter Cushing hastalığında radyoterapi ile biyokimyasal kontrolün yarıdan fazla hastada sağlandığı, ancak radyoterapi etkisinin ortaya çıkmasının yaklaşık bir yılı bulduğu gözlemlendi. Tüm hastalarda tümör boyut kontrolü sağlandı. Postoperatif 24 saat idrar kortizol düzeyi düşük olan hastalarda hormonal remisyon oranı yüksekti. Remisyona girme süresini ise preoperatif 24 saat idrar kortizolü ve 1 mg DST düzeyinin etkilediği izlendi. En sık yan etki hipofizer yetmezlikti, bu tablonun büyük çoğunluğunu hipotiroidi oluşturmaktaydı. Hipoadrenalizm, iki ve daha fazla radyoterapi uygulanmış olan hastalarda daha sık gelişmişti. Hipofizer yetersizliğin, radyoterapi sonrası erken dönemde gelişebildiği gibi dört yıl kadar geç süreçte de ortaya çıktığı izlendi. Nadir yan etki olarak menenjiom ve serebrovasküler hastalık saptandı.

Literatürdeki 35 çalışma toplamda 866 Cushing hastalığı olan hasta tablo 13'te gösterilmiştir. Bu çalışmaların 23'ünde GKN (n=546), 6'sında LINAC (n=110), 4'ünde Konvansiyonel RT (n=103), 2'sinde proton beam RT (n=107) kullanılmıştı. Çalışmalardaki ortalama takip süresi 50,94 (15-204) ay (SRC için; 47 ay, Konvansiyonel RT için; 80 ay) idi. Bizim çalışmamızda ise 31 hastaya GKN (%73,8), 7 hastaya CBN (%16,7), 4 hastaya konvansiyonel RT (%9,5) uygulanmıştı. Ortanca takip süremiz 84 ay (IQR: 48,5-142,5) idi. Literatürdeki ortalama radyoterapi dozu GKN için 23,8 Gy, CBN için 17 Gy, Konvansiyonel RT için 53,8 Gy, proton beam RT için 19,9 Gy idi, bizde ortalama radyoterapi dozu GKN'de 25,7 Gy; CBN'de 28 Gy; Konvansiyonel RT'de ise 45 Gy idi.

Biyokimyasal remisyon; 24 saat idrar kortizolü, ACTH düzeyi, 1 mg DST ve/veya plazma kortizol konsantrasyonuna göre karar verilmekte olup Gamma-knife, Cyberknife ve konvansiyonel RT'de hormonal remisyon oranı çalışmalarda sırasıyla %10-100, %40-100, %25-84 olarak belirtilmiştir. Sadece 1997'de Estrada ve ark. yaptığı çalışma ile 2007'de Minniti ve ark. yaptığı çalışmada konvansiyonel RT ile hormonal remisyon %83-84 gibi yüksek bir oran bulunmuştur (62). Bizim çalışmamızda tüm grupta hormonal remisyon oranı %54,8 idi. GKN, CBN, Konvansiyonel RT'de hormonal remisyon oranları sırasıyla %58,1; %28,6; %75 olarak bulundu. Konvansiyonel radyoterapi uygulanan hasta grubumuzda remisyon oranının yüksek

saptanmasının nedeni hasta sayısının az olması veya konvansiyonel RT’de izlem süresinin uzun olması olabilir. Cyberknife uygulanan hastalarda düşük remisyon oranı saptanmış olsa da bu hastaların laboratuvar değerleri, tümör boyutu ve diğer parametreleri açısından GKN uygulanan hastalar ile fark yoktu, ancak bu hastaların takip süresi daha kısa olup radyoterapi etkisi henüz çıkmamış olabilir.

Sheehan ve ark. yayınladığı 96 hastalık seride (66) GKN uygulanan hastalarda biyokimyasal remisyon %70 oranında; normalleşme zamanı ise 16,6 ay olarak saptanmıştır. Castinetti ve ark. yaptığı (73) 40 hastalık GKN serisinde; remisyon %42,5 oranında ve remisyona girme süresi ortalama 22 ay olarak saptanmıştır. Remisyon oranındaki çalışmalar arası geniş farklılık ön planda remisyon kriter farklılığına, laboratuvar üst limit ve değer aralığı farklılığı, radyasyon marjin doz farklılığı, radyoterapi sırasında kortizol düşürücü tedavi almasına bağlanmıştır. Bazı serilerde endokrin remisyon 3 ay içinde belirtilmişken (74), bazı serilerde ise 8 yıldan daha uzun süre belirtilmiştir (75). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak hormonal remisyon %54,8 oranında radyoterapiden ortanca 13 ay (IQR: 3,75-27,75) sonra izlendi.

Literatürde tümör boyut azalması için kabul edilmiş net bir kıstas olmamakla birlikte tümör boyutunun stabil seyretmesi veya azalması tümör boyut kontrolü olarak alınmıştır. Tümör boyut değişikliğini Sheehan ve ark. (66) %15, Wilson ve ark. (57) ile Voges ve ark. (76) %25 artış veya azalış olarak almıştır. Pollock ve ark. ise tümör boyut değişikliğini multipl planlarda 2 milimetre ve üzeri değişiklik olarak kabul etmiştir (77), biz de 2 boyutta 2 milimetreden fazla artış olmasını tümör boyut artışı olarak aldık. Hem stereotaktik yöntemler hem de konvansiyonel RT’de tümör büyüme kontrolü %98-100 oranında sağlanmaktadır (61,66). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde tüm hastalarda tümör boyut kontrolü sağlandı.

Feigl ve ark. ile Sheehan ve ark. yaptığı çalışmalarla benzer olarak (77,78) bizim çalışmamızda da tümör boyut kontrolü ile hormonal remisyon arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı.

Geniş sınırdaki radyasyon dozu; 25-30 Gy daha iyi tümör büyümesi ve biyokimyasal remisyon ile uyumlu saptanmıştır (53). Pollock ve ark. yaptığı çalışmada radyoterapi maksimal dozu, marjin dozu, tümör invazivliği ve radyocerrahi sırasında uygulanan hormon supresif tedavinin remisyonla korelasyonu olduğunu belirtmiştir

(79). Bizim çalışmamızda radyoterapi dozu ile remisyona girme oranı arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Jagannathan ve ark. yaptığı çalışmada tümör boyut kontrolünde preoperatif tümör boyutu, suprasellar uzanım ve daha önceki transsfenoidal cerrahinin etkili olmadığı belirtilmiş ancak preoperatif tümör boyutu endokrin remisyonda anlamlı bulunmuştur (65). Bizim çalışmamızda bu faktörlerin hiçbirinin etkili olmadığı izlendi.

Yapılan çalışmalarda tümör boyut kontrolü ve biyokimyasal remisyona girme oranı Gamma-knife ile CBN’de benzer olup konvansiyonel radyoterapiye göre daha yüksek bulunmuştur. Proton-beam RT diğerlerine kıyasla daha yeni bir tedavi modalitesi olup GKN ile karşılaştırıldığında daha iyi doz dağılımı sağladığı belirtilmekte, ancak sınırlı sayıda yapılan çalışma vardır. Kesin karşılaştırmanın yapıldığı çalışma da yoktur. Çalışmamızda radyoterapi tipi ile hormonal remisyona girme oranı arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı, ancak vaka sayısı az olduğu için gruplar arasında net karşılaştırma yapmak doğru olmayacaktır.

Ayrıca GKN alan hastalarda Cyberknife, konvansiyonel RT uygulanan hastalara göre remisyona girme süresi daha uzundu. Bunu GKN uygulanan vakalarda radyoterapi öncesi adenom boyutunun daha büyük olması ile ilişkilendirilebiliriz. Ancak Cyberknife ve Konvansiyonel radyoterapi alan hasta sayısı az olup CBN alan hastaların sadece 2’sinde remisyona girme oranı vardı, konvansiyonel RT alan hastaların remisyona girme süresi verisi mevcuttu. Dolayısıyla bu yorumda bulunabilmek için daha fazla hasta sayısı ile analiz gerekmektedir. Literatürde ise Kobayashi ve ark. (80) ile Degerbland ve ark. (81) yaptığı çalışmalarda bizim çalışmamızla uyumlu, ancak Sheehan ve ark. (66) ve Hoybye ve ark. (63) yaptığı diğer çalışmalarda radyocerrahi ile konvansiyonel RT’e göre daha hızlı remisyona girme oranı belirtilmiştir.

Castinetti ve ark. yaptığı 40 kişilik seride radyocerrahi zamanında medikal tedavi kesilen hastalarda remisyona girme oranı daha yüksek saptanmıştır (73). Ancak bizim çalışmamız retrospektif olduğu için radyoterapi civarındaki süreçte ilaç kesim bilgisi elde edilemedi. Sheehan ve ark. yaptığı çalışmada GKN çevresindeki zaman sürecinde medikal tedaviye ara verilen grupta remisyona girme süresinin daha kısa olduğu izlenmiştir (66). Çalışmamızda radyoterapi öncesinde ketokonazol ve/veya kabergolin

kullanan hastalarda remisyona girme oranında ve remisyona girme süresinde anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamızda postoperatif 24 saat idrar düşük olan hastalarda remiyon görölme anlamlı olarak yüksekti. Minniti ve ark. yaptığı çalışmada (82) radyoterapi esnasında 24 saat idrar kortizölü ve serum kortizölü düşük olanlarda hormonal remiyonun daha hızlı olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise preoperatif 24 saat idrar kortizölü ve postoperatif 1 mg DST arttıkça, remisyona girme süresi uzamaktaydı. Radyoterapi öncesi biyokimyasal belirteçleri yüksek olan hastalarda hormonal remiyonun daha az görölmesi ve remisyona girme süresinin daha uzun olması, bu hastaların baştan daha agresif hastalığa sahip olmalarına bağlanılabılır.

Radyoterapi sonrası takip süresi yüksek olan hastalarımızda remiyon görölme oranı anlamlı olarak yüksekti. Ancak Castinetti ve ark. yaptığı çalışmada takip süresi ile remiyon ilişkisi saptanmamıştır (73). Ki-67 ve p53 oranı, Crooke hyalen değışimi saptanması ile remisyona girme ve remisyona girme süresi arasında literatüre benzer şekilde anlamlı ilişki saptanmadı (3). Ancak Ki-67 oranı ile remisyona girme süresi arasında her ne kadar istatistiksel açıdan anlam saptanmasa (p:0,087) da hasta sayısının az olmasının sonuca etki ettiği düşünöldü.

Remisyona girmeyenlerin (n=19) ortanca takip süresi ortanca 90 aydı (IQR: 52,25-135) ve bu grupta 3 hastanın takip süresi 2 yıldan kısa olup, henüz radyasyon etkisi çıkmamış olabilir.

Literatürde %14-56 hastada, ortalama 11,7 ile 70 ayda hipofiz fonksiyon kaybı izlenmiş olup çalışmamızda RT sonrası yeni gelişen hipofizer yetmezlik benzer şekilde %33,3 oranında, ortanca 10,5 ay (IQR: 3-19,75) sonra izlendi. Fazla oranda ve erken hipofizer yetmezlik izlenmesi, hastalarımızın yarısında radyoterapi öncesi adenom saptanmadığı için tüm sella ışınlanması yapılmış olması ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda radyoterapi dozu ile hipofizer yetmezlik arasında ilişki yoktu. Çalışmalarda doz miktarı yerine, özellikle hipofiz ve distal infindibuluma uygulanan ortalama dozun hipopitiütarizm gelişmesinde daha belirleyici faktörler olduğu ve tüm sella ışınlanması ile daha çok hipopitiütarizm göröldüğü belirtilmiştir (54). Ayrıca çalışmalarda tüm sella ışınlama ve MR'da görünür lezyona yönelik ışınlama yapılanlarda remiyon açısından fark görölmemiştir (66). Hipofizer yetmezlik özellikle

öncesinde birden çok operasyon öyküsü olanlarda daha sık görüldüğü belirtilmiştir (62). Pollock ve ark. yaptığı çalışmada tümör volümü anterior hipofizer yetmezlik gelişmesi açısından risk faktörü bulunmuş olup yaş, cinsiyet, maksimum ve marjin radyasyon dozu ile yetmezlik gelişimi ile ilişkili bulunmamıştır (83). Bizim çalışmamızda operasyon sayısı, tümör boyutu ile hipofizer yetmezlik arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Radyoterapi sonrası en sık tiroid hormon eksikliği, sonrasında sırasıyla GH, gonadotropin ve ACTH yetersizliği gelişti. Jagannathan ve ark. yaptığı çalışmada da benzer şekilde en sık görülen yetmezlikler sırasıyla tiroid ve GH yetersizliğiydi (65).

İkinci kez radyoterapi uygulanan hastalarda ACTH yetersizliği gelişme oranı anlamlı olarak yüksekti, literatürde benzer şekilde ikinci radyoterapi ile hipofizer yetmezliğin arttığı belirtilmiş olup yetmezlik alt tipi ile ilgili ek veri yoktur (65). Ön planda ikinci kez radyoterapide, hedefe yönelik radyocerrahi yerine tüm hipofize yönelik radyasyon uygulanmasından dolayı hipofizer yetmezlik oranı yüksek saptanıyor olabilir.

Bazı serilerde inisyel remisyondan sonra %20 ve üzerinde rekürrens oranı belirtilmiştir (66,78,84), çalışmamızda GKN sonrası bir hastada (%4,3) remisyondan 6 yıl sonra nüks izlendi. Sheehan ve ark. yaptığı çalışmada radyoterapi sonrasında remisyona giren 15 hastada (%15,6) 38 ay sonrasında rekürrens gelişmiştir. Bunların 8'ine tekrar GKN uygulanmış olup %50'sinde remisyon sağlanmıştır. Grant ve ark. yaptığı çalışmada (85) %36 hastada 14,2 ay; Wein ve ark. yaptığı çalışmada (55) %4,7 hastada 14 ay; Jagannathan ve ark. yaptığı çalışmada %20 hastada 27 ay sonrasında rekürrens izlenmiştir. Jagannathan ve ark. yaptığı çalışmada (65) bu 10 hastanın 7'sine 2. kez GKN uygulanmış olup 3'ünün (%43) sonrasında remisyonda takip altında olduğu belirtilmiştir. Dolayısıyla remisyon gelişse bile hastaların uzun dönem hem rekürrens hem de yetmezlik açısından belli aralıklarla takibi gerekmektedir.

Daha seyrek olarak kranial sinir ve optik sinir nöropatisi, serebrovasküler hastalık, küçük damar hastalığı görülebilmektedir (82). Kranial sinir nöropatisi literatürde %0-12,5 aralığında görülürken çalışmamızda hiçbir hastada izlenmedi. Ancak çalışmamız retrospektif olduğundan dolayı kayıt eksikliğine bağlı da nöropati tespit edilmemiş olabilir. Sheehan ve ark. çalışmasında (66) ise 5 hastada (%4,5) kranial

sinir nöropatisi gelişmiştir. Hiçbir hastada tam görme kaybı, sekonder tümör, stroke gelişmemiştir. Brada ve ark. yaptığı (86) 331 hastalık hipofiz adenomu serisinde RT sonrası 5 ve 10 yıllık SVH insidansını sırası ile %4 ve %11 olarak, radyasyon ilişkili neoplazi riskini ise 10 ve 20 yılda sırasıyla %1,3 ve %1,9 olarak belirtilmiştir. SVH, kognitif fonksiyon bozuklukların Cushing hastalarında eşlik eden birçok metabolik bozukluk, diabetes mellitus, hipertansiyon ile de ilişkisi olabilir (82). Çalışmamızda Cushing hastalığı nedeniyle radyoterapi uygulanan %2,4 hastada menenjiom, %9,5 hastada ise SVH izlendi.

Stroke ve neoplazi stereotaktik radyoterapi ile konvansiyonel radyoterapiye kıyasla daha az görülmektedir. Çalışmamızda SVH, küçük damar hastalığı gelişen 5 hastanın dördüne GKN, birine ise hem konvansiyonel RT hem de GKN uygulanmıştır.

Çalışmamızın kısıtlayıcı yanı konvansiyonel radyoterapi ve Cyberknife uygulanan hasta sayısının az olmasıydı. Radyoterapi tipine göre karşılaştırma yapabilmek ve kesin yorumlama için daha fazla hasta ile analiz gerekmektedir. Ayrıca toplam hasta sayısı literatürdeki çoğu çalışma ile her ne kadar benzer de olsa hasta sayısı arttıkça remisyona girme oranı ve süresi ile daha fazla parametre arasında istatistiksel açıdan anlam bulunabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda Cushing hastalığında radyoterapi veya radyocerrahinin, tümör boyut kontrolü ve biyokimyasal remisyonu sağlamada etkili olduğu gösterildi. Rekürrens riski düşük saptandı. Gecikmiş hipopitiütarizm en sık görülen komplikasyon olup radyoterapi sayısı ile ilişkiliydi. Serebrovasküler olay, kognitif bozukluklar, sekonder malignite çok nadir görülen yan etkileriydi. Olası komplikasyonlar radyoterapi sonrası hemen gözükebileceği gibi geç dönemde de ortaya çıkabilmektedir. Hastaların hem olası komplikasyon hem de nüks açısından uzun dönem takibi gerekmektedir.

Tedavisi güç olan Cushing hastalığında, radyoterapi nispeten hızlı ve düşük yan etki profili ile tedavi algoritmasında yer alması gereken bir yöntemdir.

Tablo 13: Literatürdeki Cushing Hastalığı dolayısıyla radyoterapi uygulanan hastalar

Çalışmalar	n	RT tipi	Ortalama doz(Gy)	Takip süresi(ay)	Tümör boyut kontrolü(%)	Hormonal remisyon(%)	Remisyona girme süresi(ay)	Hormonal remisyon parametresi	Optik nöropati(%)	Hipopitiütarizm(%)	Hipopitiütarizm gelişme zamanı (ay)
Ganz ve ark,1993(87)	4	GKN	25	18	100	50	na	SIK	0	na	na
Martinez ve ark,1998(88)	3	GKN	24	36	100	100	na	SIK, ACTH	0	33	na
Lim ve ark,1998(89)	4	GKN	25	26	66	25	12	na	2	2	na
Morange-Ramos ve ark,1998(90)	6	GKN	28	20	76	67	6	SIK, ACTH, bazal kortizol	%16	16	12
Witt ve ark,2003(91)	25	GKN	19	32	94	28	na	SIK	na	na	na
Hayashi ve ark,1999(74)	10	GKN	24	16	80	10	na	na	0	0	yok
Shin ve ark,2001(92)	7	GKN	32	88	100	50	na	SIK	0	0	yok
Izawa ve ark., 2000(64)	12	GKN	22,5	26,4	83,3	16,7	na	na	0	0	yok
Sheehan ve ark., 2000(78)	43	GKN	20	39,1	100	63	12,1	SIK	2,5	16	21
Hoybye ve ark., 2001(63)	18	GKN	na	204	100	83	na	SIK	0	66	10 yıl içinde
Kobayashi ve ark 2002(80)	20	GKN	28,7	60	100	35	na	ACTH, bazal kortizol<10µg/dL	na	na	na
Pollock ve ark., 2002(93)	9	GKN	20	42,4	100	78	36	SIK	12,5	26	60,1
Jane ve ark,2003(84)	45	GKN	15	>12	na	73	16	SIK	na	28	10 yıl içinde
Tinnel ve ark., 2008(94)	12	GKN	25	37	83,3	50	10	SIK	0	50	na
Castinetti ve ark., 2007(73)	40	GKN	29,5	54	100	42,5	22	SIK, 1 mg DST	2,5	15	70
Jagannathan ve ark 2007(65)	90	GKN	23	45	93,8	54	13	SIK	5,5	22	16
Kobayashi ve ark., 2009(95)	25	GKN	40	63	100	85	na	ACTH, bazal kortizol	na	na	na
Sicignano ve ark., 2012(96)	15	GKN	23,8	60	97,7	64	na	na	na	12,3	na
Wein ve ark., 2012(55)	17	GKN	18	23	94,1	59	23	SIK	0	11,8	12
Zeiler ve ark., 2013(97)	4	GKN	23,6	35	100	100	na	na	3,9	13,2	na
Sheehan ve ark., 2013(66)	96	GKN	22	48	98	70	16,6	SIK, bazal kortizol	5,2	36	na
Marek ve ark.,2015(54)	26	GKN	28	98,5	100	80,7	25	ACTH, SIK, bazal kortizol	0	23	70
Grant ve ark., 2014	15	GKN	35	40,2	93,3	73	11,7	SIK	3,2	40	11,7

GKN, Gamma-knife; LINAC, lineer akseleratör; RT, radyoterapi; SIK, 24 saat idrar kortizolü; DST, deksametazon supresyon testi

Tablo 13: Literatürdeki Cushing Hastalığı dolayısıyla radyoterapi uygulanan hastalar (Devamı)

Çalışmalar	n	RT tipi	Ortalama doz(Gy)	Takip süresi(ay)	Tümör boyut kontrol(%)	Hormonal remisyon (%)	Remisyona girme süresi (ay)	Hormonal remisyon parametresi	Optik nöropati(%)	Hipopitiütarizm(%)	Hipopitiütarizm gelişme zamanı (ay)
Petit ve ark, 2008(59)	33	proton beam	19,7	62	100	52	14	SIK	0	52	27
Watson ve ark,2014(58)	74	proton beam	20	47	98	67	32	bazal kortizol	1,3	45	40
Mitsumori ve ark,1998(98)	5	LINAC	15	47	91	40	8,5	na	0	78,4	na
Wong ve ark,2003(99)	5	LINAC	17	38	na	80	8,4	SIK, 1 mg DST	0	20	24
Devin et al., 2004(100)	35	LINAC	14,7	15	91	49	7,5	ACTH, SIK	0	40	10 yıl içinde
Colin ve ark,2002(101)	12	LINAC	na	80	98	100	na	SIK, 1 mg DST	0	28,5	4 yıl içinde
Voges ve ark,2006(76)	17	LINAC	16,4	58,7	88,2	64,7	27,7	SIK, bazal kortizol	2,8	12,3	5 yıl içinde
Wilson et al., 2014(57)	36	LINAC	20	66	97	25	27	SIK/bazal kortizol	0	13,9	na
Murayama ve ark,1992(102)	20	Konvansiyonel RT	54	90,5	100	55	15,5	bazal kortizol, 1mg DST	na	na	na
Estrada J ve ark,1997(62)	30	Konvansiyonel RT	50	42	100	83	18	SIK, 1 mg DST, klinik yanıt	0	57	na
Minniti ve ark,2007(82)	40	Konvansiyonel RT	45	108	93	84	10 yıl içinde	SIK, 1 mg DST, bazal kortizol	2,5	52	10 yıl içinde
Wilson ve ark,2014(57)	13	Konvansiyonel RT	90	66	100	25	27	SIK/bazal kortizol	0	7,6	na

GKN, Gamma-knife;LINAC, lineer akseleratör; RT, radyoterapi; SIK, 24 saat idrar kortizolü; DST, deksametazon supresyon testi

6. ÖZET

AMAÇ: Çalışmamızın amacı radyoterapi uygulanan Cushing hastalığında biyokimyasal yanıtı, tümör büyüme kontrolünü, remisyonda etkili olabilecek faktörleri değerlendirmek ve olası komplikasyonları belirlemektir.

HASTALAR VE YÖNTEM: Çalışmaya, merkezimizde 1996-2017 tarihleri arasında takipli, Cushing Hastalığı nedeniyle radyoterapi uygulanan 42 hasta alınmıştır. Radyoterapi sonrası hastaların klinik özelliklerine, 24 saat idrar kortizolüne ve 1 mg deksametazon supresyon testine göre hormonal remisyona kararı verilmiştir. Tümör boyut kontrolü ise MR’da boyut azalması veya stabil kalma kabul edilmiştir. İstatistiksel analiz için SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

BULGULAR: Kırk iki Cushing hastasının radyoterapi sonrası takip süresi ortanca 54,5 aydı. Hastalara Gamma-knife, Cyberknife, Konvansiyonel radyoterapi sırasıyla %73,8; %16,7; %9,5 oranında uygulanmıştı. Ortalama RT dozu Gamma-knife’da 25,7 Gy; Cyberknife’da 28 Gy; Konvansiyonel RT’de ise 45 Gy idi. %54,8’inde hormonal remisyona ortanca 13 ay (IQR: 3,75-27,75) sonra izlendi. Tüm hastalarda tümör boyut kontrolü sağlandı. Preoperatif 24 saat idrar kortizolü ve 1 mg DST yüksek olan hastalarda remisyona girme süresi uzundu. Postoperatif 24 saat idrar kortizolü yüksek olanlarda remisyona oranı daha düşüktü. %33,3 hastada radyoterapiden ortanca 10,5 ay (IQR: 3-19,75) sonra yeni hipofizer yetersizlik gelişti. Bir hastada menenjiom, 4 hastada serebrovasküler hastalık gelişti. Hiçbir hastada kranial sinir veya optik sinir nöropatisi gelişmedi.

SONUÇ: Radyoterapi veya radyocerrahi hem Cushing hastalığında tümör boyut kontrolü ve biyokimyasal remisyona sağlamada etkilidir. Gecikmiş hipopitiütarizm en sık görülen komplikasyondur. Hem olası komplikasyon hem de nüks açısından uzun dönem takip gerekmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: Cushing Hastalığı, Radyocerrahi, Radyoterapi

7. ABSTRACT

OBJECTIVES: The aim of our study is to assess tumor growth control, the biochemical response, factors that might be effective in remission, and to identify possible complications in Cushing's disease treated with radiotherapy.

PATIENTS AND METHODS: Forty-two patients who had undergone radiotherapy due to Cushing's Disease during the period 1996-2017 were included in the study. Hormonal remission decision after radiotherapy, has been made according to clinical characteristics of patients, 24-hour urinary cortisol and 1 mg dexamethasone suppression test. Tumor size control is considered to be either diminished or stabilized in MR. SPSS 22.0 program was used for statistical analysis.

RESULTS: The median follow-up time for 42 Cushing patients after radiotherapy was 54.5 months. Gamma-knife, Cyberknife, Conventional radiotherapy were applied respectively; 73.8%; 16.7%; 9.5%. The mean RT dose was 25.7 Gy in Gamma-knife; 28 Gy in Cyberknife; In the conventional radiotherapy, it was 45 Gy. Hormonal remission in 54.8% of patients were observed, 13 (IQR: 3,75-27,75) months after radiotherapy. Tumor size control was provided in all patients. Patients with high preoperative 24-hour urinary cortisol and 1 mg DST had a longer time to enter the remission. The remission rate is lower in those with high urinary cortisol after 24 hours postoperatively. In 33.3% of patients, a new hypophyseal deficiency developed within 10.5 (IQR: 3-19,75) months of radiotherapy. Meningioma was developed in one patient and cerebrovascular disease in 5 patients. None of the patients developed cranial nerve or optic nerve neuropathy.

CONCLUSION: Radiotherapy or radiosurgery is effective in maintaining tumor size control and biochemical remission in Cushing disease. Delayed hypopituitarism is the most common complication. Long-term follow-up is necessary for both recurrence and possible complications.

KEYWORDS: Cushing's Disease, Radiotherapy, Radiosurgery

8. KAYNAKLAR

1. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1526-1540
2. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, Fava GA, Findling JW, Gaillard RC, Grossman AB, Kola B, Lacroix A, Mancini T, Mantero F, Newell-Price J, Nieman LK, Sonino N, Vance ML, Giustina A, Boscaro M. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5593-5602
3. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, Tabarin A, Endocrine S. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:2807-2831
4. Juszczak A, Grossman A. The management of Cushing's disease - from investigation to treatment. *Endokrynol Pol* 2013; 64:166-174
5. Bulow B, Jansson S, Juhlin C, Steen L, Thoren M, Wahrenberg H, Valdemarsson S, Wangberg B, Ahren B. Adrenal incidentaloma - follow-up results from a Swedish prospective study. *Eur J Endocrinol* 2006; 154:419-423
6. Libe R, Dall'Asta C, Barbetta L, Baccarelli A, Beck-Peccoz P, Ambrosi B. Long-term follow-up study of patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 2002; 147:489-494
7. Terzolo M, Reimondo G, Bovio S, Angeli A. Subclinical Cushing's syndrome. *Pituitary* 2004; 7:217-223
8. Catargi B, Rigalleau V, Poussin A, Ronci-Chaix N, Bex V, Vergnot V, Gin H, Roger P, Tabarin A. Occult Cushing's syndrome in type-2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5808-5813
9. Reimondo G, Pia A, Allasino B, Tassone F, Bovio S, Borretta G, Angeli A, Terzolo M. Screening of Cushing's syndrome in adult patients with newly diagnosed diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67:225-229
10. Ness-Abramof R, Nabriski D, Apovian CM, Niven M, Weiss E, Shapiro MS, Shenkman L. Overnight dexamethasone suppression test: a reliable screen for Cushing's syndrome in the obese. *Obes Res* 2002; 10:1217-1221
11. Anderson GH, Jr., Blakeman N, Streeten DH. The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients. *J Hypertens* 1994; 12:609-615
12. Omura M, Saito J, Yamaguchi K, Kakuta Y, Nishikawa T. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res* 2004; 27:193-202

13. Chiodini I, Mascia ML, Muscarella S, Battista C, Minisola S, Arosio M, Santini SA, Guglielmi G, Carnevale V, Scillitani A. Subclinical hypercortisolism among outpatients referred for osteoporosis. *Ann Intern Med* 2007; 147:541-548
14. Pecori Giraldi F, Pivonello R, Ambrogio AG, De Martino MC, De Martin M, Scacchi M, Colao A, Toja PM, Lombardi G, Cavagnini F. The dexamethasone-suppressed corticotropin-releasing hormone stimulation test and the desmopressin test to distinguish Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66:251-257
15. Qureshi AC, Bahri A, Breen LA, Barnes SC, Powrie JK, Thomas SM, Carroll PV. The influence of the route of oestrogen administration on serum levels of cortisol-binding globulin and total cortisol. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66:632-635
16. Meikle AW. Dexamethasone suppression tests: usefulness of simultaneous measurement of plasma cortisol and dexamethasone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1982; 16:401-408
17. Meinardi JR, Wolffenbuttel BH, Dullaart RP. Cyclic Cushing's syndrome: a clinical challenge. *Eur J Endocrinol* 2007; 157:245-254
18. Dorn LD, Lucke JF, Loucks TL, Berga SL. Salivary cortisol reflects serum cortisol: analysis of circadian profiles. *Ann Clin Biochem* 2007; 44:281-284
19. Liu H, Bravata DM, Cabaccan J, Raff H, Ryzen E. Elevated late-night salivary cortisol levels in elderly male type 2 diabetic veterans. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63:642-649
20. Poll EM, Kreitschmann-Andermahr I, Langejuergen Y, Stanzel S, Gilsbach JM, Gressner A, Yagmur E. Saliva collection method affects predictability of serum cortisol. *Clin Chim Acta* 2007; 382:15-19
21. Lindsay JR, Jonklaas J, Oldfield EH, Nieman LK. Cushing's syndrome during pregnancy: personal experience and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:3077-3083
22. Ma RC, Chan WB, So WY, Tong PC, Chan JC, Chow CC. Carbamazepine and false positive dexamethasone suppression tests for Cushing's syndrome. *BMJ* 2005; 330:299-300
23. Oguz Y, Oktenli C, Ozata M, Ozgurtas T, Sanisoglu Y, Yenicesu M, Vural A, Bulucu F, Kocar IH. The midnight-to-morning urinary cortisol increment method is not reliable for the assessment of hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency in patients with end-stage kidney disease. *J Endocrinol Invest* 2003; 26:609-615
24. Tsagarakis S, Vassiliadi D, Thalassinou N. Endogenous subclinical hypercortisolism: Diagnostic uncertainties and clinical implications. *J Endocrinol Invest* 2006; 29:471-482

25. Sarlis NJ, Chanock SJ, Nieman LK. Cortisolemic indices predict severe infections in Cushing syndrome due to ectopic production of adrenocorticotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:42-47
26. Alexandraki KI, Kaltsas GA, Isidori AM, Storr HL, Afshar F, Sabin I, Akker SA, Chew SL, Drake WM, Monson JP, Besser GM, Grossman AB. Long-term remission and recurrence rates in Cushing's disease: predictive factors in a single-centre study. *Eur J Endocrinol* 2013; 168:639-648
27. Danet-Lamasou M, Asselineau J, Perez P, Vivot A, Nunes ML, Loiseau H, San-Galli F, Cherifi-Gatta B, Corcuff JB, Tabarin A. Accuracy of repeated measurements of late-night salivary cortisol to screen for early-stage recurrence of Cushing's disease following pituitary surgery. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 82:260-266
28. Bou Khalil R, Baudry C, Guignat L, Carrasco C, Guibourdenche J, Gaillard S, Bertagna X, Bertherat J. Sequential hormonal changes in 21 patients with recurrent Cushing's disease after successful pituitary surgery. *Eur J Endocrinol* 2011; 165:729-737
29. Patronas N, Bulakbasi N, Stratakis CA, Lafferty A, Oldfield EH, Doppman J, Nieman LK. Spoiled gradient recalled acquisition in the steady state technique is superior to conventional postcontrast spin echo technique for magnetic resonance imaging detection of adrenocorticotropin-secreting pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1565-1569
30. Lefournier V, Martinie M, Vasdev A, Bessou P, Passagia JG, Labat-Moleur F, Sturm N, Bosson JL, Bachelot I, Chabre O. 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. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:196-203
31. Liu C, Lo JC, Dowd CF, Wilson CB, Kunwar S, Aron DC, Tyrrell JB. Cavernous and inferior petrosal sinus sampling in the evaluation of ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61:478-486
32. Gazioglu N, Ulu MO, Ozlen F, Albayram S, Islak C, Kocer N, Oz B, Tanriover N, Yetkin DO, Gundogdu S, Acbay O, Kadioglu P. Management of Cushing's disease using cavernous sinus sampling: effectiveness in tumor lateralization. *Clin Neurol Neurosurg* 2008; 110:333-338
33. Valassi E, Biller BM, Swearingen B, Pecori Giralardi F, Losa M, Mortini P, Hayden D, Cavagnini F, Klibanski A. Delayed remission after transsphenoidal surgery in patients with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:601-610
34. 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* 2008; 108:9-18

35. Keskin FE, Ozkaya HM, Bolayirli M, Erden S, Kadioglu P, Tanriover N, Gazioglu N. The Outcomes of Primary Transsphenoidal Surgery in Cushing's Disease: Experience of a Tertiary Center. *World Neurosurg* 2017;
36. Baudry C, Coste J, Bou Khalil R, Silvera S, Guignat L, Guibourdenche J, Abbas H, Legmann P, Bertagna X, Bertherat J. Efficiency and tolerance of mitotane in Cushing's disease in 76 patients from a single center. *Eur J Endocrinol* 2012; 167:473-481
37. Benecke R, Keller E, Vetter B, de Zeeuw RA. Plasma level monitoring of mitotane (o,p'-DDD) and its metabolite (o,p'-DDE) during long-term treatment of Cushing's disease with low doses. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 41:259-261
38. Fleseriu M, Molitch ME, Gross C, Schteingart DE, Vaughan TB, 3rd, Biller BM. A new therapeutic approach in the medical treatment of Cushing's syndrome: glucocorticoid receptor blockade with mifepristone. *Endocr Pract* 2013; 19:313-326
39. Nieman LK. Medical therapy of Cushing's disease. *Pituitary* 2002; 5:77-82
40. Castinetti F, Guignat L, Giraud P, Muller M, Kamenicky P, Drui D, Caron P, Luca F, Donadille B, Vantyghem MC, Bihan H, Delemer B, Raverot G, Motte E, Philippon M, Morange I, Conte-Devolx B, Quinquis L, Martinie M, Vezzosi D, Le Bras M, Baudry C, Christin-Maitre S, Goichot B, Chanson P, Young J, Chabre O, Tabarin A, Bertherat J, Brue T. Ketoconazole in Cushing's disease: is it worth a try? *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:1623-1630
41. Shaw JA, Pearson DW, Krukowski ZH, Fisher PM, Bevan JS. Cushing's syndrome during pregnancy: curative adrenalectomy at 31 weeks gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 105:189-191
42. Blanco C, Maqueda E, Rubio JA, Rodriguez A. Cushing's syndrome during pregnancy secondary to adrenal adenoma: metyrapone treatment and laparoscopic adrenalectomy. *J Endocrinol Invest* 2006; 29:164-167
43. Trainer PJ, Eastment C, Grossman AB, Wheeler MJ, Perry L, Besser GM. The relationship between cortisol production rate and serial serum cortisol estimation in patients on medical therapy for Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 39:441-443
44. Alexandraki KI, Kaltsas GA, le Roux CW, Fassnacht M, Ajodha S, Christ-Crain M, Akker SA, Drake WM, Edwards R, Allolio B, Grossman AB. Assessment of serum-free cortisol levels in patients with adrenocortical carcinoma treated with mitotane: a pilot study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72:305-311
45. Preda VA, Sen J, Karavitaki N, Grossman AB. Etomidate in the management of hypercortisolaemia in Cushing's syndrome: a review. *Eur J Endocrinol* 2012; 167:137-143

46. Fleseriu M, Biller BM, Findling JW, Molitch ME, Schteingart DE, Gross C, Investigators SS. Mifepristone, a glucocorticoid receptor antagonist, produces clinical and metabolic benefits in patients with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:2039-2049
47. Godbout A, Manavela M, Danilowicz K, Beauregard H, Bruno OD, Lacroix A. Cabergoline monotherapy in the long-term treatment of Cushing's disease. *Eur J Endocrinol* 2010; 163:709-716
48. Pivonello R, De Martino MC, Cappabianca P, De Leo M, Faggiano A, Lombardi G, Hofland LJ, Lamberts SW, Colao A. The medical treatment of Cushing's disease: effectiveness of chronic treatment with the dopamine agonist cabergoline in patients unsuccessfully treated by surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:223-230
49. Vilar L, Naves LA, Azevedo MF, Arruda MJ, Arahata CM, Moura ESL, Agra R, Pontes L, Montenegro L, Albuquerque JL, Canadas V. Effectiveness of cabergoline in monotherapy and combined with ketoconazole in the management of Cushing's disease. *Pituitary* 2010; 13:123-129
50. Feelders RA, de Bruin C, Pereira AM, Romijn JA, Netea-Maier RT, Hermus AR, Zelissen PM, van Heerebeek R, de Jong FH, van der Lely AJ, de Herder WW, Hofland LJ, Lamberts SW. Pasireotide alone or with cabergoline and ketoconazole in Cushing's disease. *N Engl J Med* 2010; 362:1846-1848
51. Batista DL, Zhang X, Gejman R, Ansell PJ, Zhou Y, Johnson SA, Swearingen B, Hedley-Whyte ET, Stratakis CA, Klibanski A. The effects of SOM230 on cell proliferation and adrenocorticotropin secretion in human corticotroph pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4482-4488
52. Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, Findling JW, Gu F, Maldonado M, Schoenherr U, Mills D, Salgado LR, Biller BM, Pasireotide BSG. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. *N Engl J Med* 2012; 366:914-924
53. Minniti G, Clarke E, Scaringi C, Enrici RM. Stereotactic radiotherapy and radiosurgery for non-functioning and secreting pituitary adenomas. *Rep Pract Oncol Radiother* 2016; 21:370-378
54. Marek J, Jezkova J, Hana V, Krsek M, Liscak R, Vladyka V, Pecen L. Gamma knife radiosurgery for Cushing's disease and Nelson's syndrome. *Pituitary* 2015; 18:376-384
55. Wein L, Dally M, Bach LA. Stereotactic radiosurgery for treatment of Cushing disease: an Australian experience. *Intern Med J* 2012; 42:1153-1156
56. Tritos NA, Biller BM. Update on radiation therapy in patients with Cushing's disease. *Pituitary* 2015; 18:263-268

57. Wilson PJ, Williams JR, Smee RI. Cushing's disease: a single centre's experience using the linear accelerator (LINAC) for stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy. *J Clin Neurosci* 2014; 21:100-106
58. Wattson DA, Tanguturi SK, Spiegel DY, Niemierko A, Biller BM, Nachtigall LB, Bussiere MR, Swearingen B, Chapman PH, Loeffler JS, Shih HA. Outcomes of proton therapy for patients with functional pituitary adenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 90:532-539
59. Petit JH, Biller BM, Yock TI, Swearingen B, Coen JJ, Chapman P, Ancukiewicz M, Bussiere M, Klibanski A, Loeffler JS. Proton stereotactic radiotherapy for persistent adrenocorticotropin-producing adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:393-399
60. Loeffler JS, Shih HA. Radiation therapy in the management of pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1992-2003
61. Starke RM, Williams BJ, Vance ML, Sheehan JP. Radiation therapy and stereotactic radiosurgery for the treatment of Cushing's disease: an evidence-based review. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010; 17:356-364
62. Estrada J, Boronat M, Mielgo M, Magallon R, Millan I, Diez S, Lucas T, Barcelo B. The long-term outcome of pituitary irradiation after unsuccessful transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *N Engl J Med* 1997; 336:172-177
63. Hoybye C, Grenback E, Rahn T, Degerblad M, Thoren M, Hulting AL. Adrenocorticotrophic hormone-producing pituitary tumors: 12- to 22-year follow-up after treatment with stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery* 2001; 49:284-291; discussion 291-282
64. Izawa M, Hayashi M, Nakaya K, Satoh H, Ochiai T, Hori T, Takakura K. Gamma knife radiosurgery for pituitary adenomas. *J Neurosurg* 2000; 93 Suppl 3:19-22
65. Jagannathan J, Sheehan JP, Pouratian N, Laws ER, Steiner L, Vance ML. Gamma Knife surgery for Cushing's disease. *J Neurosurg* 2007; 106:980-987
66. Sheehan JP, Xu Z, Salvetti DJ, Schmitt PJ, Vance ML. Results of gamma knife surgery for Cushing's disease. *J Neurosurg* 2013; 119:1486-1492
67. Leavitt JA, Stafford SL, Link MJ, Pollock BE. Long-term evaluation of radiation-induced optic neuropathy after single-fraction stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 87:524-527
68. Stafford SL, Pollock BE, Leavitt JA, Foote RL, Brown PD, Link MJ, Gorman DA, Schomberg PJ. A study on the radiation tolerance of the optic nerves and chiasm after stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55:1177-1181

69. Osswald A, Plomer E, Dimopoulou C, Milian M, Blaser R, Ritzel K, Mickisch A, Knerr F, Stanojevic M, Hallfeldt K, Schopohl J, Kuhn KA, Stalla G, Beuschlein F, Reincke M. Favorable long-term outcomes of bilateral adrenalectomy in Cushing's disease. *Eur J Endocrinol* 2014; 171:209-215
70. Assie G, Bahurel H, Coste J, Silvera S, Kujas M, Dugue MA, Karray F, Dousset B, Bertherat J, Legmann P, Bertagna X. Corticotroph tumor progression after adrenalectomy in Cushing's Disease: A reappraisal of Nelson's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:172-179
71. Kelly PA, Samandouras G, Grossman AB, Afshar F, Besser GM, Jenkins PJ. Neurosurgical treatment of Nelson's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:5465-5469
72. Gil-Cardenas A, Herrera MF, Diaz-Polanco A, Rios JM, Pantoja JP. Nelson's syndrome after bilateral adrenalectomy for Cushing's disease. *Surgery* 2007; 141:147-151; discussion 151-142
73. Castinetti F, Nagai M, Dufour H, Kuhn JM, Morange I, Jaquet P, Conte-Devolx B, Regis J, Brue T. Gamma knife radiosurgery is a successful adjunctive treatment in Cushing's disease. *Eur J Endocrinol* 2007; 156:91-98
74. Hayashi M, Izawa M, Hiyama H, Nakamura S, Atsuchi S, Sato H, Nakaya K, Sasaki K, Ochiai T, Kubo O, Hori T, Takakura K. Gamma Knife radiosurgery for pituitary adenomas. *Stereotact Funct Neurosurg* 1999; 72 Suppl 1:111-118
75. Thoren M, Hoybye C, Grenback E, Degerblad M, Rahn T, Hulting AL. The role of gamma knife radiosurgery in the management of pituitary adenomas. *J Neurooncol* 2001; 54:197-203
76. Voges J, Kocher M, Runge M, Poggenborg J, Lehrke R, Lenartz D, Maarouf M, Gouni-Berthold I, Krone W, Muller RP, Sturm V. Linear accelerator radiosurgery for pituitary macroadenomas: a 7-year follow-up study. *Cancer* 2006; 107:1355-1364
77. Feigl GC, Bonelli CM, Berghold A, Mokry M. Effects of gamma knife radiosurgery of pituitary adenomas on pituitary function. *J Neurosurg* 2002; 97:415-421
78. Sheehan JM, Vance ML, Sheehan JP, Ellegala DB, Laws ER, Jr. Radiosurgery for Cushing's disease after failed transsphenoidal surgery. *J Neurosurg* 2000; 93:738-742
79. Pollock BE, Nippoldt TB, Stafford SL, Foote RL, Abboud CF. Results of stereotactic radiosurgery in patients with hormone-producing pituitary adenomas: factors associated with endocrine normalization. *J Neurosurg* 2002; 97:525-530
80. Kobayashi T, Kida Y, Mori Y. Gamma knife radiosurgery in the treatment of Cushing disease: long-term results. *J Neurosurg* 2002; 97:422-428

81. Degerblad M, Rahn T, Bergstrand G, Thoren M. Long-term results of stereotactic radiosurgery to the pituitary gland in Cushing's disease. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1986; 112:310-314
82. Minniti G, Brada M. Radiotherapy and radiosurgery for Cushing's disease. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007; 51:1373-1380
83. 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:S79-89
84. Jane JA, Jr., Vance ML, Woodburn CJ, Laws ER, Jr. Stereotactic radiosurgery for hypersecreting pituitary tumors: part of a multimodality approach. *Neurosurg Focus* 2003; 14:e12
85. Grant RA, Whicker M, Lleva R, Knisely JP, Inzucchi SE, Chiang VL. Efficacy and safety of higher dose stereotactic radiosurgery for functional pituitary adenomas: a preliminary report. *World Neurosurg* 2014; 82:195-201
86. Brada M, Ajithkumar TV, Minniti G. Radiosurgery for pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61:531-543
87. Ganz JC, Backlund EO, Thorsen FA. The effects of Gamma Knife surgery of pituitary adenomas on tumor growth and endocrinopathies. *Stereotact Funct Neurosurg* 1993; 61 Suppl 1:30-37
88. Martinez R, Bravo G, Burzaco J, Rey G. Pituitary tumors and gamma knife surgery. Clinical experience with more than two years of follow-up. *Stereotact Funct Neurosurg* 1998; 70 Suppl 1:110-118
89. Lim YL, Leem W, Kim TS, Rhee BA, Kim GK. Four years' experiences in the treatment of pituitary adenomas with gamma knife radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 1998; 70 Suppl 1:95-109
90. Morange-Ramos I, Regis J, Dufour H, Andrieu JM, Grisoli F, Jaquet P, Peragut JC. Gamma-knife surgery for secreting pituitary adenomas. *Acta Neurochir (Wien)* 1998; 140:437-443
91. Witt TC. Stereotactic radiosurgery for pituitary tumors. *Neurosurg Focus* 2003; 14:e10
92. Shin M, Kurita H, Sasaki T, Kawamoto S, Tago M, Kawahara N, Morita A, Ueki K, Kirino T. Analysis of treatment outcome after stereotactic radiosurgery for cavernous sinus meningiomas. *J Neurosurg* 2001; 95:435-439
93. Pollock BE, Young WF, Jr. Stereotactic radiosurgery for patients with ACTH-producing pituitary adenomas after prior adrenalectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54:839-841

94. Tinnel BA, Henderson MA, Witt TC, Fakiris AJ, Worth RM, Des Rosiers PM, Edmondson JW, Timmerman RD, Lo SS. Endocrine response after gamma knife-based stereotactic radiosurgery for secretory pituitary adenoma. *Stereotact Funct Neurosurg* 2008; 86:292-296
95. Kobayashi T. Long-term results of stereotactic gamma knife radiosurgery for pituitary adenomas. Specific strategies for different types of adenoma. *Prog Neurol Surg* 2009; 22:77-95
96. Sicignano G, Losa M, del Vecchio A, Cattaneo GM, Picozzi P, Bolognesi A, Mortini P, Calandrino R. Dosimetric factors associated with pituitary function after Gamma Knife Surgery (GKS) of pituitary adenomas. *Radiother Oncol* 2012; 104:119-124
97. Zeiler FA, Bigder M, Kaufmann A, McDonald PJ, Fewer D, Butler J, Schroeder G, West M. Gamma knife in the treatment of pituitary adenomas: results of a single center. *Can J Neurol Sci* 2013; 40:546-552
98. Mitsumori M, Shrieve DC, Alexander E, 3rd, Kaiser UB, Richardson GE, Black PM, Loeffler JS. Initial clinical results of LINAC-based stereotactic radiosurgery and stereotactic radiotherapy for pituitary adenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42:573-580
99. Wong GK, Leung CH, Chiu KW, Ma R, Cockram CS, Lam MJ, Poon WS. LINAC radiosurgery in recurrent Cushing's disease after transsphenoidal surgery: a series of 5 cases. *Minim Invasive Neurosurg* 2003; 46:327-330
100. Devin JK, Allen GS, Cmelak AJ, Duggan DM, Blevins LS. The efficacy of linear accelerator radiosurgery in the management of patients with Cushing's disease. *Stereotact Funct Neurosurg* 2004; 82:254-262
101. Colin P, Delemer B, Nakib I, Caron J, Bazin A, Bernard MH, Peruzzi P, Scavarda D, Scherpereel B, Longuebray A, Redon C, Petel F, Rousseaux P. [Unsuccessful surgery of Cushing's disease. Role and efficacy of fractionated stereotactic radiotherapy]. *Neurochirurgie* 2002; 48:285-293
102. Murayama M, Yasuda K, Minamori Y, Mercado-Asis LB, Yamakita N, Miura K. Long term follow-up of Cushing's disease treated with reserpine and pituitary irradiation. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:935-942