

Hipofiz Adenomları: İşlevsel olmayan makroadenomlar

Prof. Dr. Erdoğru Ertürk
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı
ererturk@uludag.edu.tr

6. Hipofiz Sempozyumu
21-22 Kasım 2009, Ankara

İşlevsel olmayan hipofiz adenomu (İOHA) TANIM

Klinik ve biyokimyasal olarak aşırı hipofiz hormonu üretimine neden olmayan benign pitüiter bez neoplazmları.

İOHA

SIKLIK

- Mikroadenom
 - İnsidentaloma % 4-20
 - Postmortem % 10-20
- Makroadenom
 - MR-CT % 0,6
 - Postmortem % 0,6

İOHA

TANI

- Hipofiz adenomu
- İşlevsel olmaması

İOHA

KLİNİK

- Kitle etkisi
 - Baş ağrısı
 - Görme alanı daralması
 - Hipopitüitarizm
 - Diğer nadir

İOHA

LABORATUAR

- Kitle etkisi
 - Hiperprolaktinemi
- β -FSH subunit
- α -subunit

İOHA

TEDAVİ

- Risksiz olgular izlem
- Etkin medikal tedavi yok
- Kitle etkisi olanlar cerrahi
- Yetersiz tedavi durumunda radyoterapi

TEMD - Hipofiz hastalıkları rehberi (Taslak)

İşlevsel olmayan hipofiz
makroadenomları

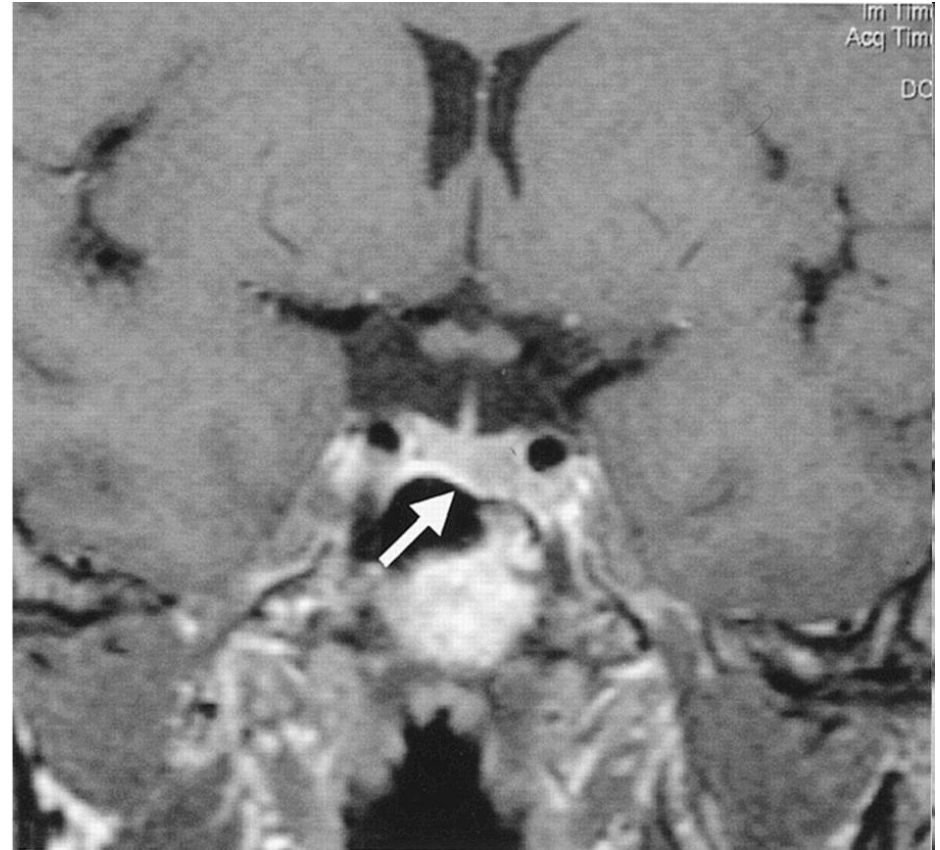
- Genel bilgiler
- Klinik Uygulama rehberi



Görüntüleme ile saptanan hipofiz kitlesi hangi durumda işlevsel olmayan hipofiz adenomu olarak kabul edilmelidir?

- *Sella MR ile kitlenin, hipofiz adenomu dışında bir kitle olmadığına karar verildiğinde,*
- *Pitüiter hiperfonksiyon olmadığı gösterildiğinde,*
- *Hiperprolaktinemi varsa prolaktinomaya bağlı olmadığı kanıtlandığında*

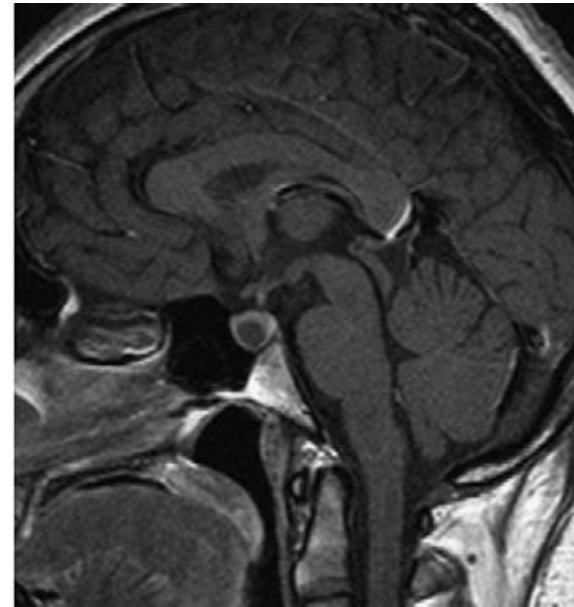
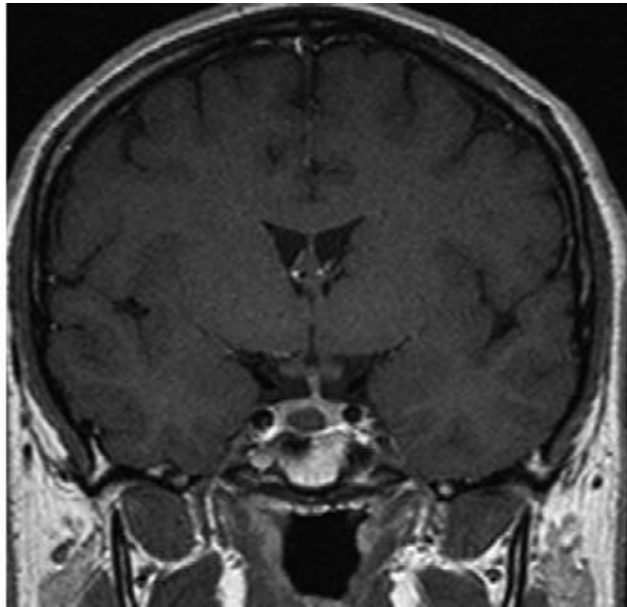
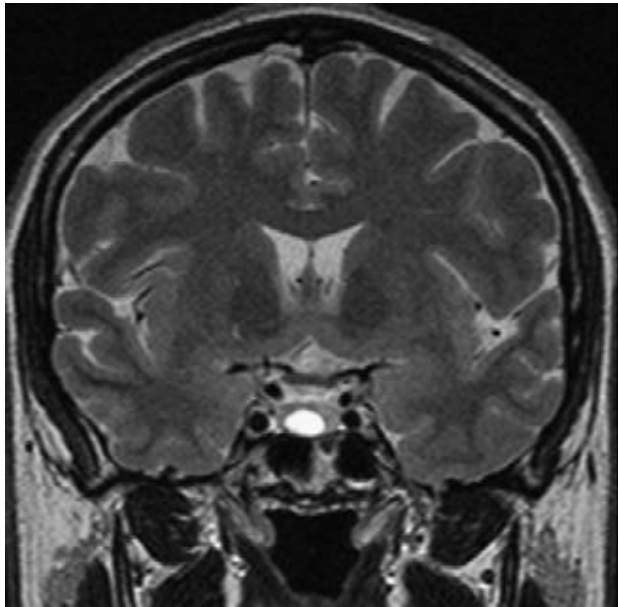
Hipofiz Adenomu



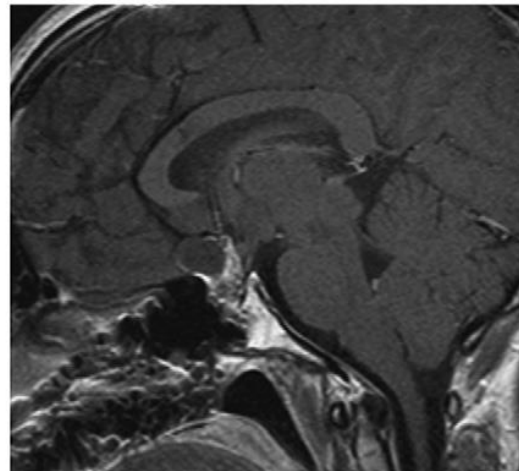
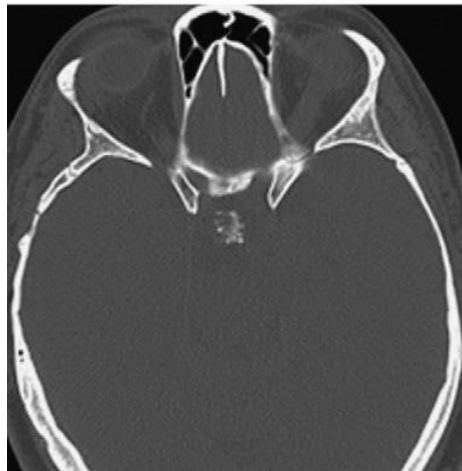
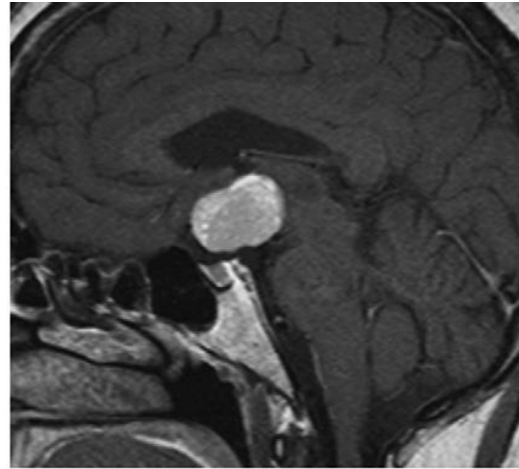
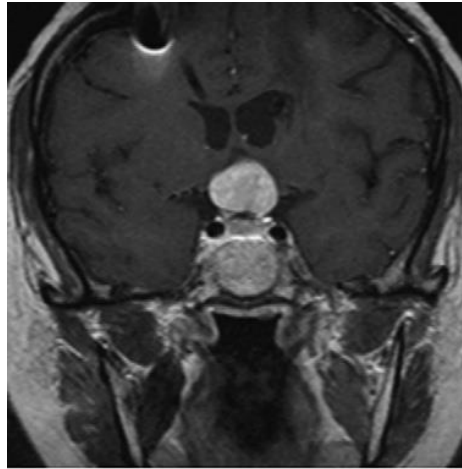
Hipofiz Adenomumu



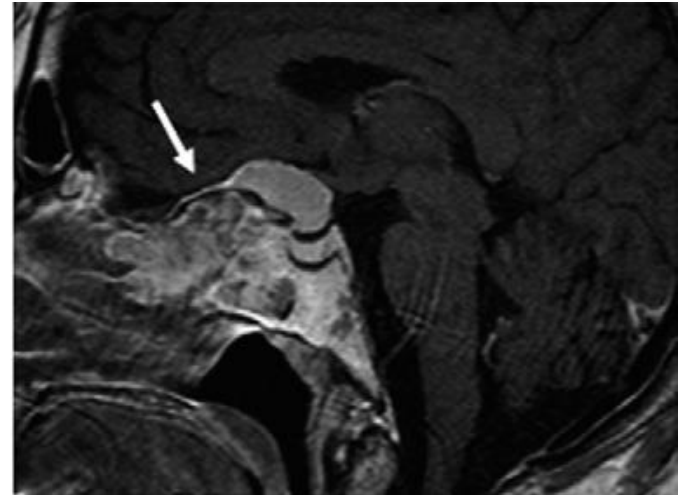
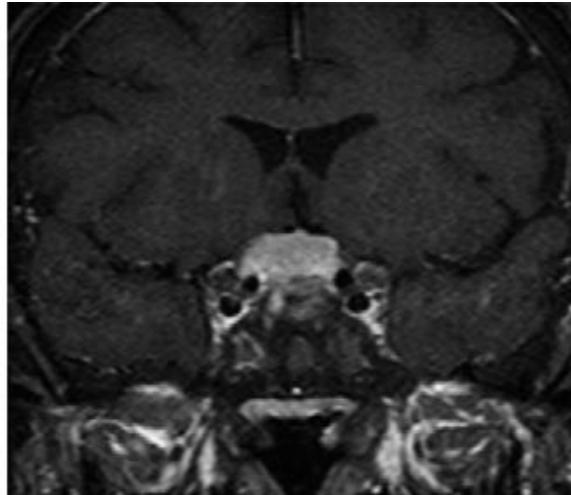
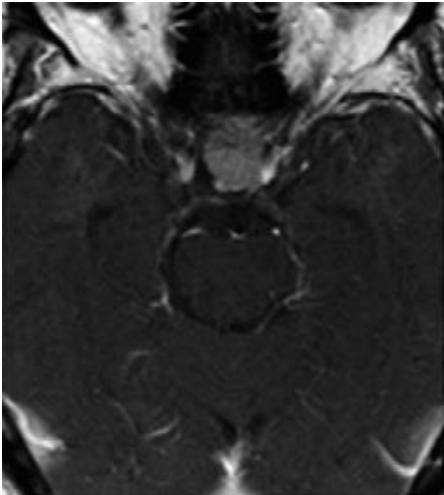
Rathke kisti



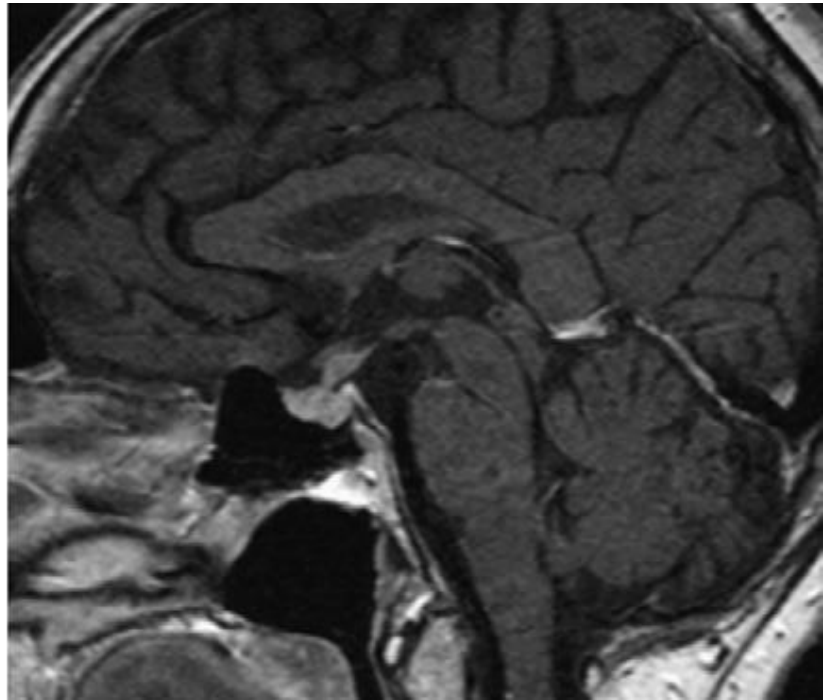
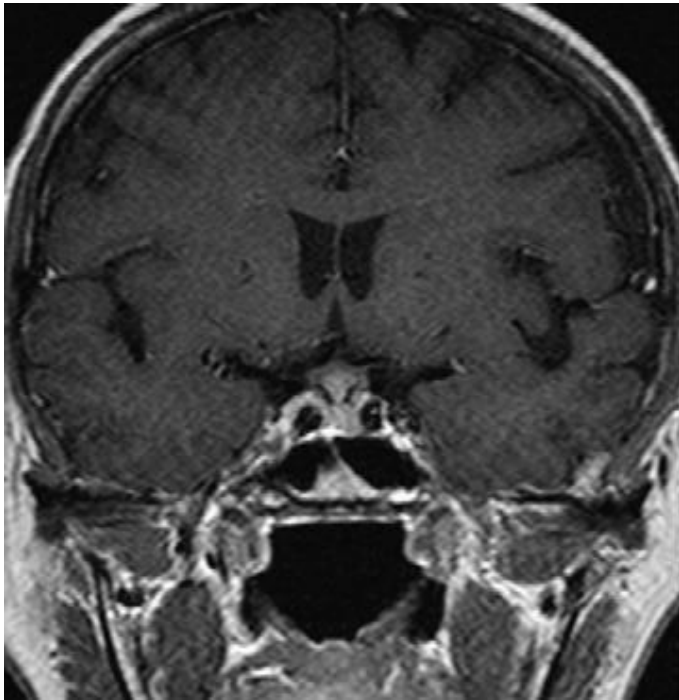
Craniopharyngioma



Meningioma



Lenfositik Hipofizit



Sella MRG da bir kitlenin hipofiz adenomu olmayabileceğini gösteren özellikleri nelerdir?

- *Lezyonun kistik olması*
- *Lezyon santralinin parasellar olması*
- *T1 imajlarda hiperintens olması*
- *Kitlede kalsifikasyon varlığı,*
- *Stalkta belirgin hipertrofi varlığı*
- *Kavernöz invazyonu varsa arterlerde lümen daralması yapmış olması*

MRG de standart olması gereken protokol

- *Koronal kesit 3 mm*
 - *T1 Kontrastsız*
 - *T1 Kontrastlı*
 - *T2 Kontrastsız*
- *Sagital kesit 3 mm*
 - *T1 kontrastsız*
 - *T1 Kontrastlı*
 - *T2/FLAIR*

Görüntüleme ile saptanan hipofiz adenomu hangi durumda işlevsel olmayan hipofiz adenomu olarak kabul edilmelidir?

- *Sella MR ile kitlenin, hipofiz adenomu dışında bir kitle olmadığı görüldüğünde,*
- *Pitüiter hiperfonksiyon olmadığı gösterildiği,*
- *Hiperprolaktinemi varsa prolaktinomaya bağlı olmadığı kanıtlandığında*

Pitüiter hiperfonksiyon olmadığını göstermek için hangi testler yapılmalıdır?

- *Prolaktin ölçümü*
- *IGF-1 seviyesi/Büyüme hormonu*
- *1 mg overnight dekzametazon baskılama testi*
- *TSH ve serbest T4 ölçümü*
- *FSH-LH, Estrojen/Testosteron*

Görüntüleme ile saptanan hipofiz adenomu hangi durumda işlevsel olmayan hipofiz adenomu olarak kabul edilmelidir?

- *Sella MR ile kitlenin, hipofiz adenomu dışında bir kitle olmadığı görüldüğünde,*
- *Pitüiter hiperfonksiyon olmadığı gösterildiği,*
- *Hiperprolaktinemi varsa prolaktinomaya bağlı olmadığı kanıtlandığında*

Hiperprolaktinemi varsa prolaktinoma olmadığına nasıl karar verilir?

- *Serum prolaktin seviyesi 100 ug/L aştığı zaman her zaman prolaktinoma düşünülmelidir*
- *Serum prolaktin seviyesi ile adenom boyutları korele değilse dilüsyonlu çalışıldıktan sonra karar verilmelidir*
- *Dopamin agonisti tedavisi ile prolaktin seviyesinin normale gelmesine karşın, adenom boyutunda küçülme olmaması prolaktinoma dışı adenomu düşündürür*
(Prolaktin seviyesi düşmeyen bir hastada, boyutta küçülme olmaması dopamin agonisti direnci göstergesidir)

Treatment and Follow-Up of Clinically Nonfunctioning Pituitary Macroadenomas

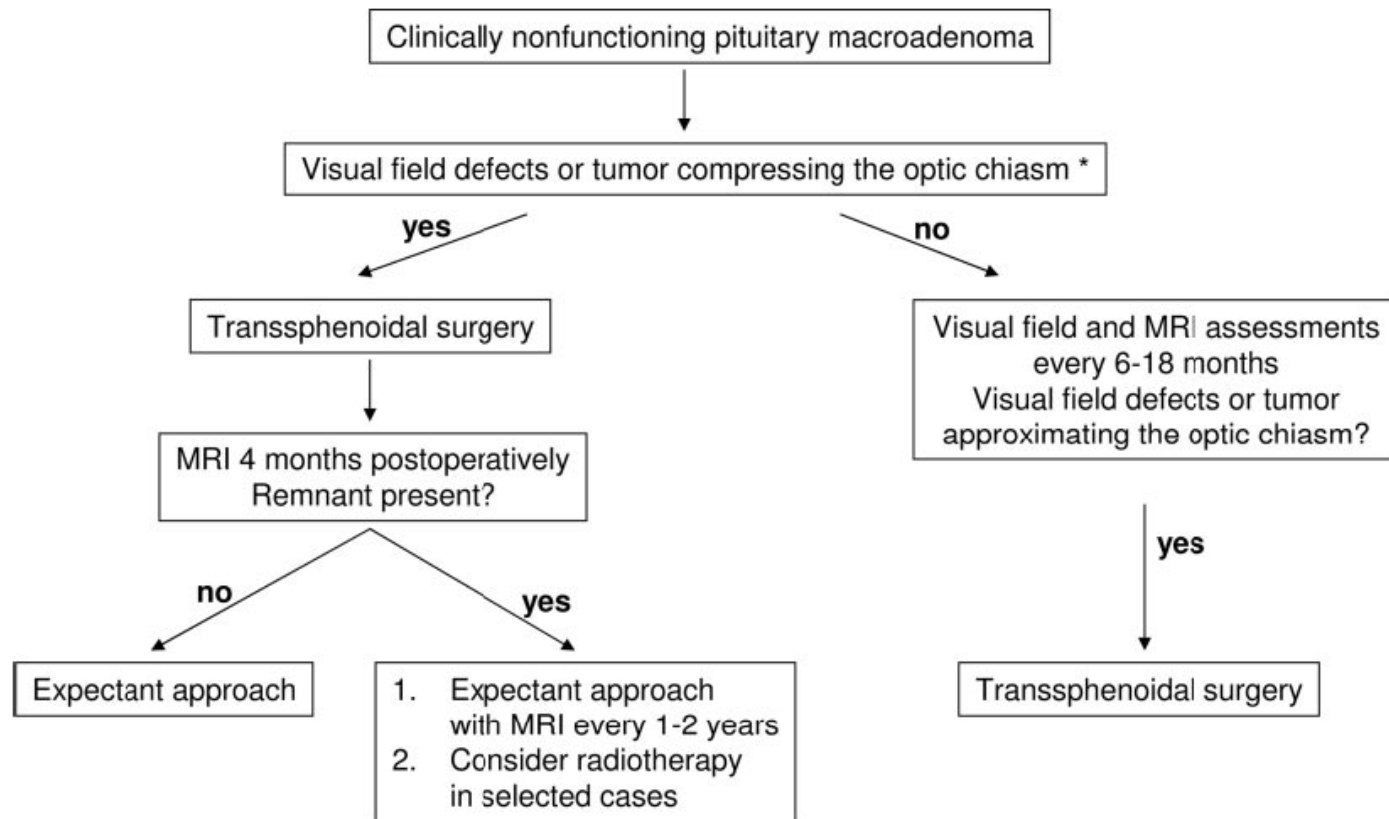


FIG. 1. Treatment algorithm for nonfunctioning pituitary macroadenomas. *, In individual cases, headache can also be considered an indication for surgical treatment.

İşlevsel olmayan makroadenomlarda operasyon sonrası beklentiler nelerdir ?

- *Görme alanının daha iyi olması oranı % 90*
- *Pitüiter fonksiyonlarda iyileşme oranı % 33 (gonadal), %36 (tiroid), %42(adrenal)*
- *Pitüiter fonksiyonlarda daha kötü olma olasılığı % 5,8 (gonadal), %5,6 (tiroid), %7,5 (adrenal)*
- *Peroperatif mortalite oranı % 0,8*
- *Postoperatif major komplikasyon oranı % 4,7*
- *Postoperatif minör komplikasyon oranı % 14,7*
- *Postoperatif diyabetes insipitus oranı % 5,4, kalıcı %1,6*
- *Postop rezidü oranı % 36*

Opere edilmeyen hastanın riskleri nelerdir?

- *Görme alanı daralması*
- *Hipopitüitarizm gelişmesi*
- *Adenom içine kanama ile apopleksi gelişmesi*

What is the natural history of nonoperated nonfunctioning pituitary adenomas?

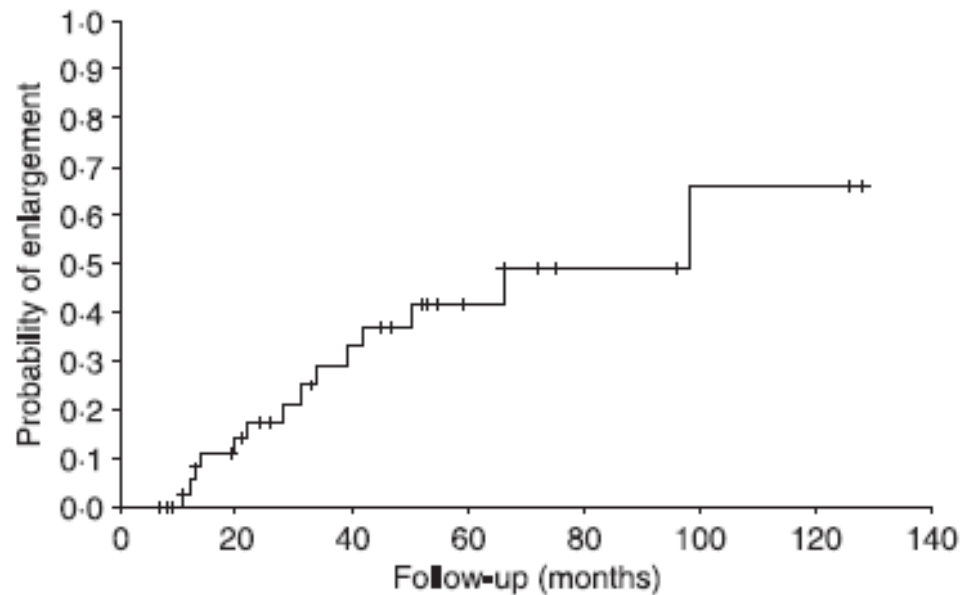


Fig. 1 Probability of tumour enlargement in all patients during the follow-up period.

What is the natural history of nonoperated nonfunctioning pituitary adenomas?

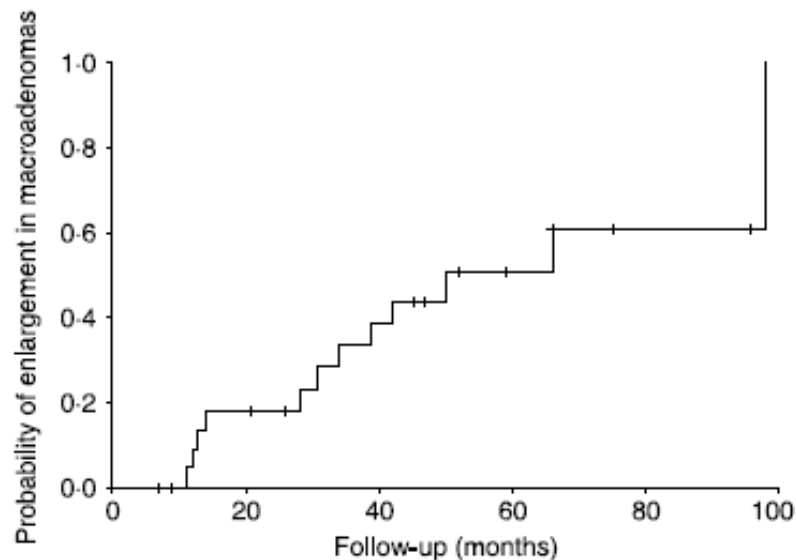


Fig. 3 Probability of tumour enlargement in patients with macroadenoma during the follow-up period.

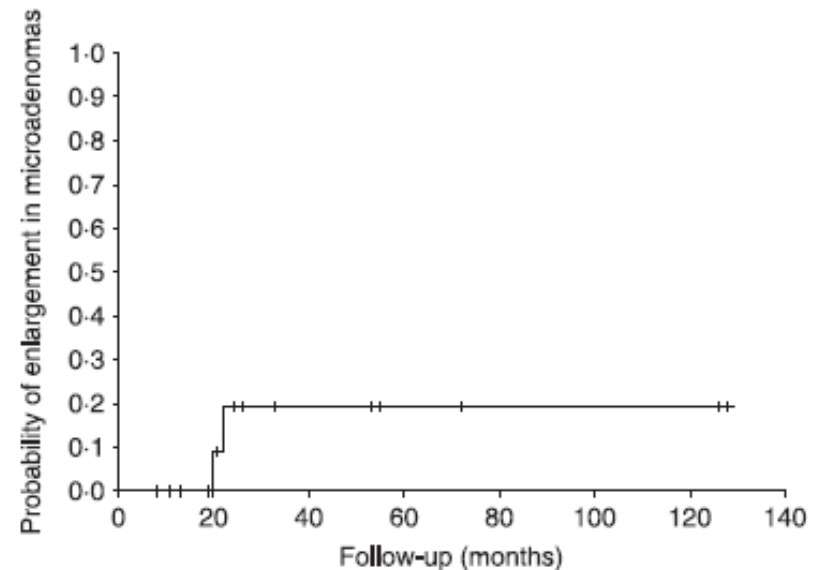


Fig. 2 Probability of tumour enlargement in patients with microadenoma during the follow-up period.

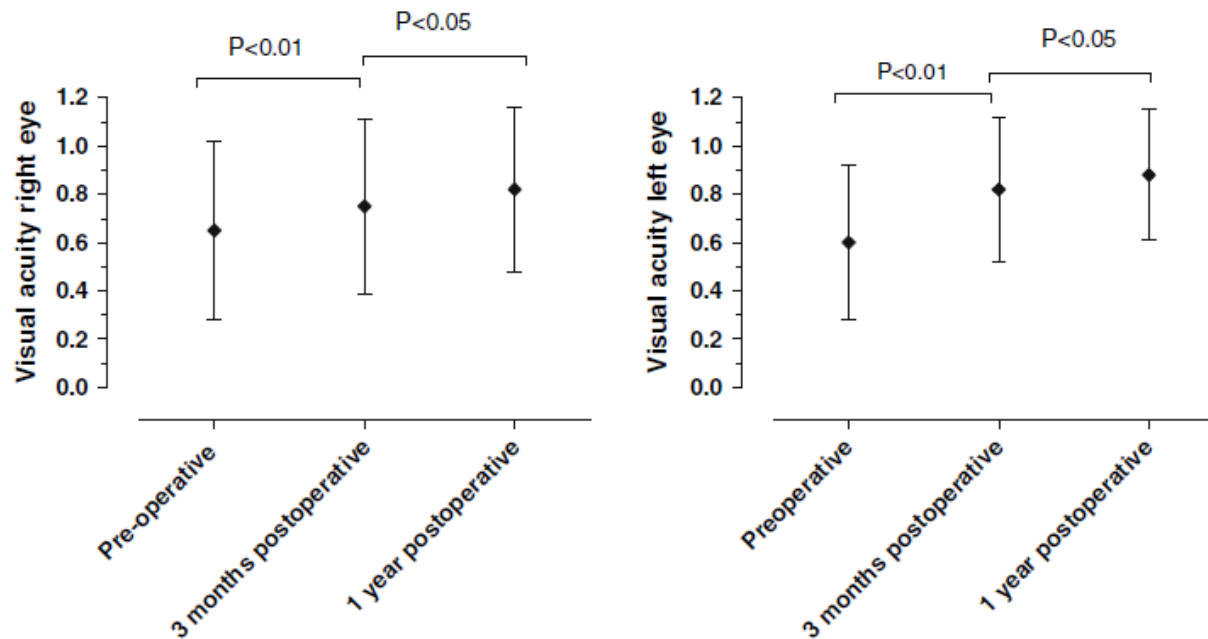
Opere edilmeden izlenen hastanın izlemi nasıl olmalıdır?

- *Pitüiter fonksiyonları 6 ayda bir değerlendirilmeli*
- *Görme alanı 6 ayda bir değerlendirilmeli*
- *MRG 1 yıl sonra tekrarlanmalı*
- *MRG sıklığı daha sonraki yıllarda hastaya göre değerlendirilmeli*

İşlevsel olmayan hipofiz adenomu ne zaman opere edilmelidir?

- *Görme alanı daralması varsa*
- *Adenomun büyüme potansiyeli varsa ve büyümesi ile bası belirtileri oluşturabilecekse*

Progressive improvement of impaired visual acuity during the first year after transsphenoidal surgery for non-functioning pituitary macroadenoma



Clinical Article

Impact of primary surgery on pituitary function in patients with non-functioning pituitary adenomas – a study on 721 patients

Table 2. *Postoperative endocrinological outcome in patients presenting with some degree of hypopituitarism*

	Preoperative endocrine deficits	Postoperative endocrine deficits			
		Normalized	Improved	Unchanged	Worse
Transsphenoidal surgery N = 660	561 (85%)	110 (19.6%)	169 (30.1%)	274 (48.9%)	8 (1.4%)
Transcranial surgery N = 61	53 (86.8%)	0	6 (11.3%)	49 (73.7%)	8 (15%)

Table 5. *Preoperative hypopituitarism and recovery of pituitary function depending on tumour size*

Tumour size	Number of patients (n)	Preoperative hypopituitarism	Partial or complete recovery of pituitary function following surgery
>10 mm	22	16 (72.7%)	14 (87.5%)
10–20 mm	221	157 (71%)	114 (72.6%)
20–30 mm	334	298 (89.2%)	164 (55%)
30–40 mm	106	103 (97.1%)	25 (24.2%)
>40 mm	38	38 (100%)	4 (10.5%)

Clinical Article

Impact of primary surgery on pituitary function in patients with non-functioning pituitary adenomas – a study on 721 patients

Table 3. *Deterioration of pituitary function in patients with normal preoperative pituitary function*

	Normal preoperative pituitary function	New postoperative endocrine deficit
Transsphenoidal surgery N = 660	99 (15%)	4 (4%)
Transcranial surgery N = 61	8 (13.2%)	5 (62.5%)

Impact of primary surgery on pituitary function in patients with non-functioning pituitary adenomas – a study on 721 patients

Table 7. *Impact of surgery on preoperatively impaired pituitary function in patients harbouring nonfunctioning pituitary adenomas*

Author year of publication	No. of patients total/ endocrine deficiency	Surgical approach*	Improvement n (%)	No change n (%)	Deterioration n (%)
McLanachan <i>et al.</i> 1978 [32]	40/17	Ts	10 (58.8%)	4 (23.5%)	3 (17.7%)
Nelson <i>et al.</i> 1984 [35]	84/28	Ts	10 (35.7%)	9 (32.1%)	9 (32.1%)
Arafah <i>et al.</i> 1986 [3]	26/26	Ts	17 (65.3%)	8 (30.7%)	1 (4%)
Arafah <i>et al.</i> 1990 [5]	8/8 (pit. apoplexy)	Ts	5 (62.5%)	3 (37.5%)	
Marazuela <i>et al.</i> 1994 [30]	35/24	Ts	11 (45.8%)	13 (54.2%)	
Webb <i>et al.</i> 1999 [44]	234/93	Ts	45 (48%)		
This series	660/561	Ts	279 (49.7%)	274 (48.9%)	8 (1.4%)
	61/53	Tc	6 (11.3%)	49 (73.7%)	8 (15%)

İşlevsel olmayan hipofiz adenomu ne zaman opere edilmelidir?

- *Görme alanı daralması varsa*

Operasyon ile hipopitüitarizmin düzelmesi genellikle beklenmediğinden, tek başına operasyon endikasyonu değildir

İşlevsel olmayan hipofiz adenomu ne zaman opere edilmelidir?

- *Görme alanı daralması varsa*
Operasyon ile hipopitüitarizmin düzelmesi genellikle beklenmediğinden, tek başına operasyon endikasyonu değildir
- ***Adenomun büyüme potansiyeli varsa ve büyümesi ile bası belirtileri oluşturabilecekse***

*İşlevsel olmayan makroadenomlarda
rekürrensi belirleyen kriterler nelerdir?*

Early results of surgery in patients with nonfunctioning pituitary adenoma and analysis of the risk of tumor recurrence

*Unadjusted and adjusted hazard ratio for the risk of NFPA recurrence in 279 patients with no visible residual tumor on the first postoperative neuroimaging study**

Covariate	Unadjusted Hazard Ratio (95% CI)	Adjusted Hazard Ratio (95% CI) ^{†‡}
age (yrs)	0.97 (0.95–0.99)	0.95 (0.92–0.98)
female sex	1.33 (0.70–2.54)	1.17 (0.51–2.66)
max tumor diameter (mm) [§]	1.03 (0.99–1.07)	1.01 (0.95–1.07)
invasion of cavernous sinus	1.68 (0.74–3.91)	2.05 (0.76–5.52)
invasion of sphenoid sinus	1.70 (0.66–4.39)	1.95 (0.49–7.84)
no clinical symptoms at presentation	0.51 (0.16–1.66)	0.41 (0.11–1.52)
tumor apoplexy	0.71 (0.27–1.83)	0.62 (0.14–2.77)
pos staining for gonadotropins	1.23 (0.61–2.50)	1.06 (0.48–2.37)
pos staining for ACTH	0.32 (0.04–2.34)	0.40 (0.05–3.14)

Early results of surgery in patients with nonfunctioning pituitary adenoma and analysis of the risk of tumor recurrence

Unadjusted and adjusted hazard ratios for the risk of recurrence of nonfunctioning pituitary adenoma in 157 patients with postoperative residual tumor

Covariate	Unadjusted Hazard Ratio (95% CI)	Adjusted Hazard Ratio (95% CI)*†
age (yrs)	0.99 (0.97–1.02)	1.00 (0.97–1.02)
female sex	0.72 (0.39–1.33)	1.32 (0.61–2.84)
max tumor diameter (mm)‡	0.98 (0.95–1.02)	0.96 (0.90–1.01)
invasion of cavernous sinus	0.68 (0.37–1.23)	1.76 (0.87–3.56)
invasion of sphenoid sinus	0.84 (0.42–1.71)	1.33 (0.48–3.71)
pos staining for gonadotropins§	1.20 (0.64–2.26)	0.88 (0.43–1.80)
pos staining for ACTH§	2.35 (1.03–5.36)	2.87 (0.91–9.00)
postop radiation therapy	0.02 (0.002–0.12)	0.01 (0.002–0.09)

*İşlevsel İmayan makroadenomlarda
rekürrens belirleyen kriterler nelerdir?*

- *ACTH ile pozitif boyanma*

İşlevsel olmayan makroadenomlarda operasyon sonrası uzun dönemde rekürrens oranları nelerdir?

- *Total rezeksiyon sonrası rekürrens oranı % 13 (5 yıl), % 40 (10 yıl)*
- *Operasyon sonrası rezidü kalanlarda rekürrens oranı % 39 (5 yıl), % 85 (10 yıl)*
- *Operasyon sonrası rezidü kalanlarda radyoterapi sonrası rekürrens oranı % 0 (5 yıl), % 2 (10 yıl)*

Treatment and Follow-Up of Clinically Nonfunctioning Pituitary Macroadenomas

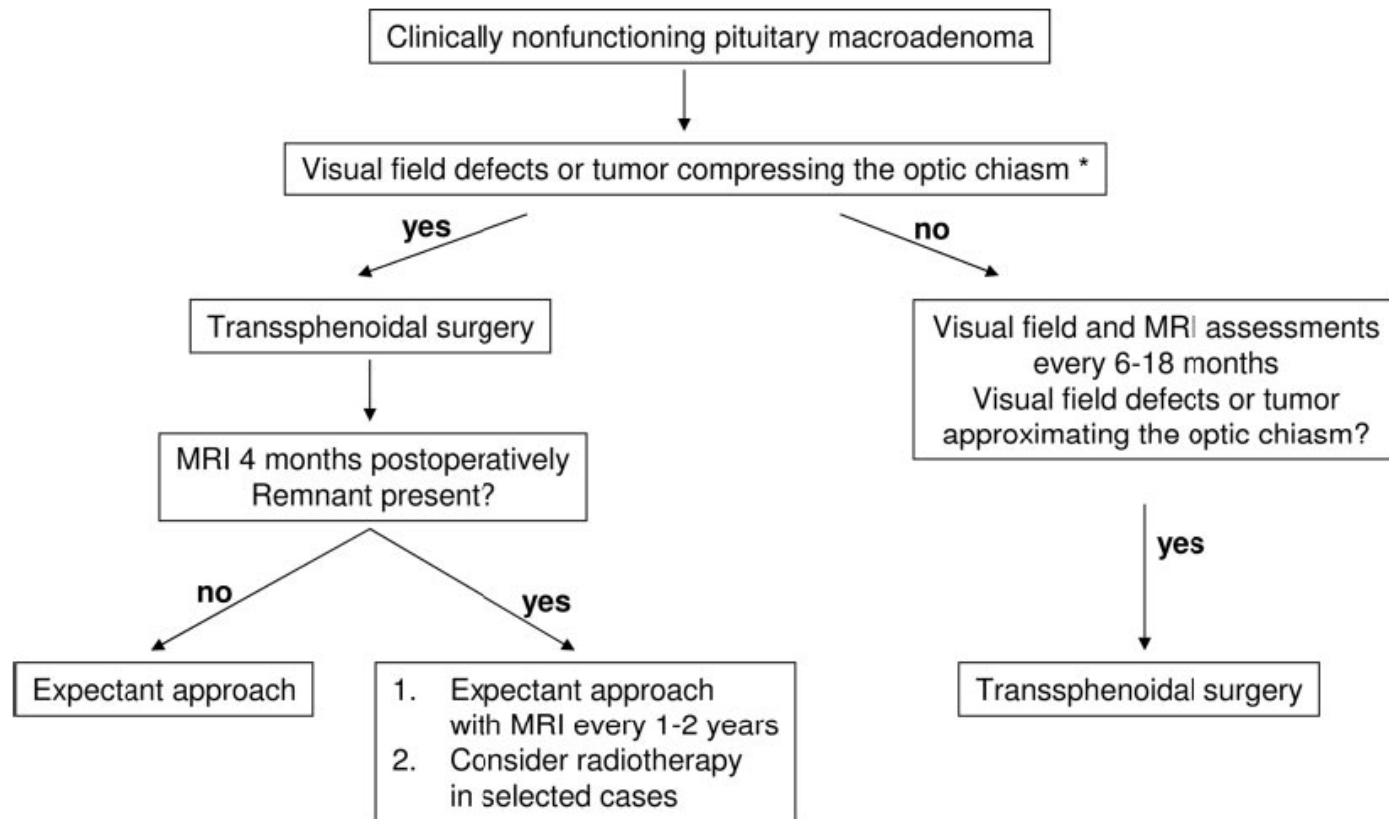


FIG. 1. Treatment algorithm for nonfunctioning pituitary macroadenomas. *, In individual cases, headache can also be considered an indication for surgical treatment.

*Operasyon sonrası kimlere radyoterapi
verilmelidir?*

THE ROLE OF RADIATION THERAPY AFTER SURGICAL RESECTION OF NONFUNCTIONAL PITUITARY MACROADENOMAS

TABLE 3. Recurrence rates as determined by Kaplan-Meier analysis

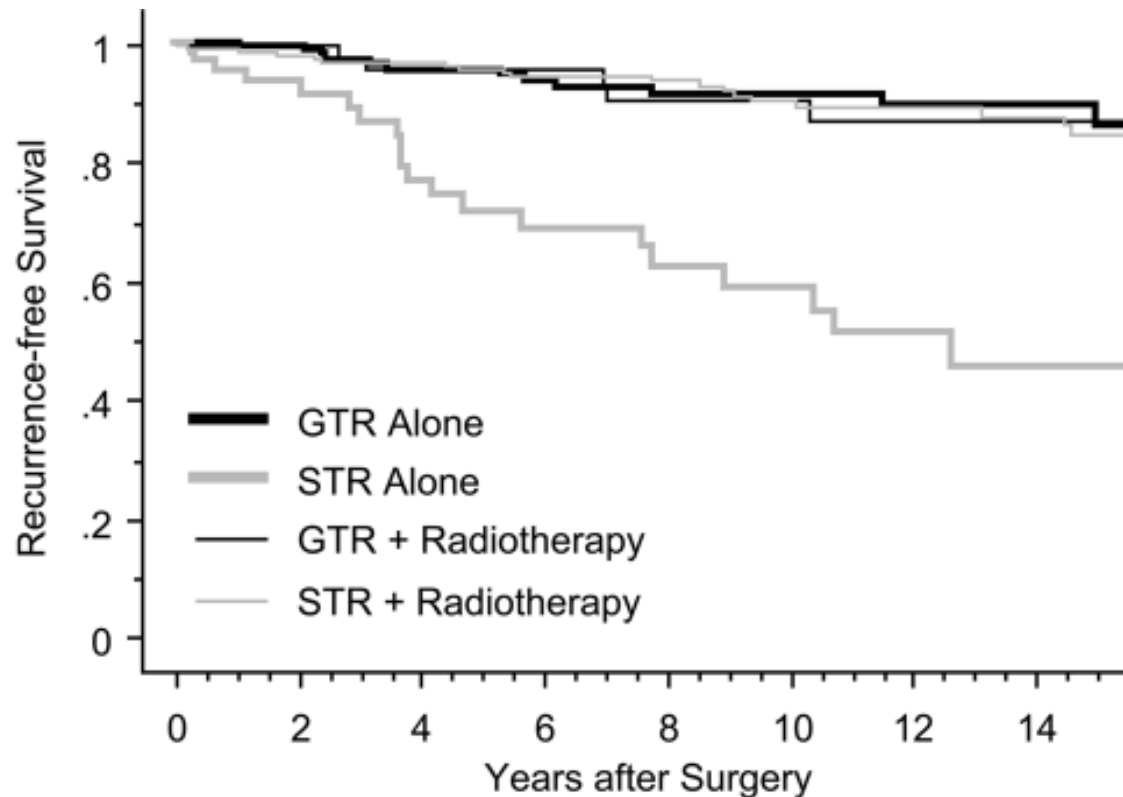
	5 years	10 years
Immediate postoperative radiotherapy group (n = 44)		
<i>Recurrence rate (%)</i>	2.3	2.3
<i>No. of patients remaining at risk</i>	23	12
Observation group (n = 132)		
<i>Recurrence rate (%)</i>	15.2	50.5
<i>No. of patients remaining at risk</i>	45	9

Treatment and Follow-Up of Clinically Nonfunctioning Pituitary Macroadenomas

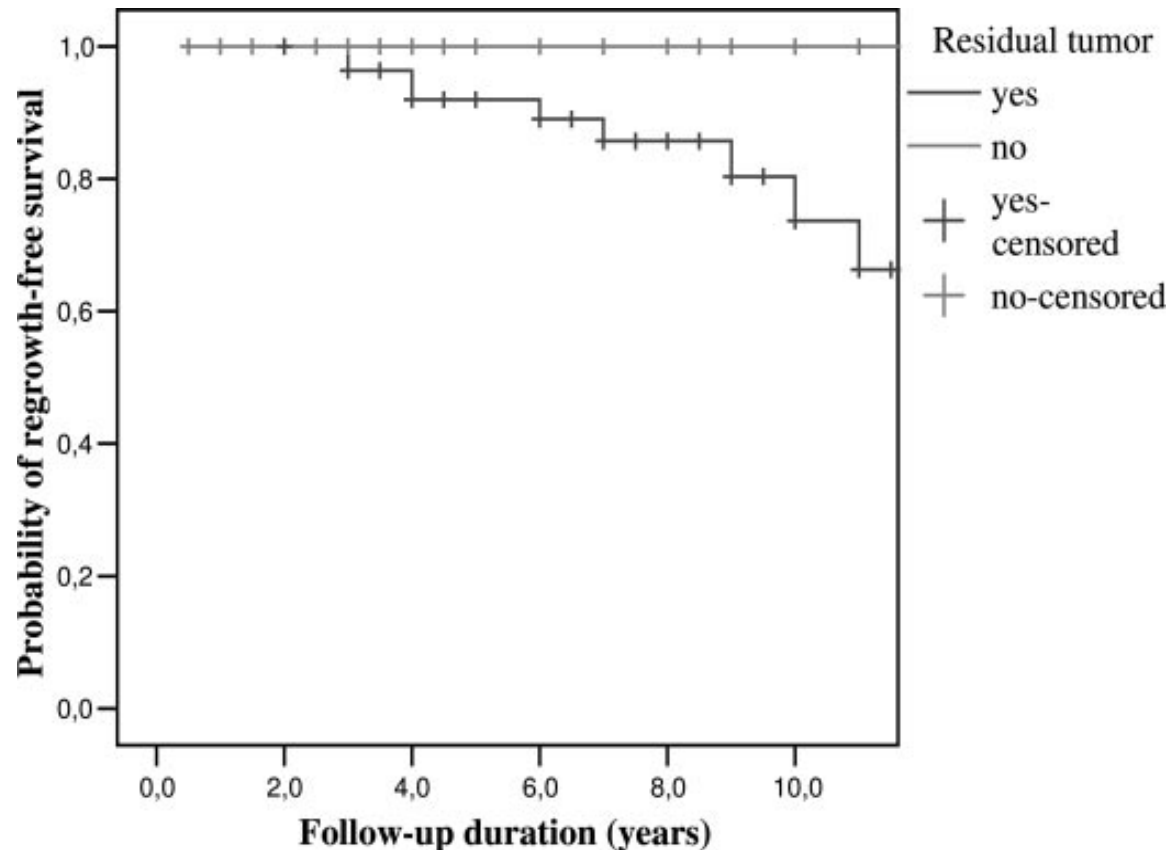
TABLE 3. Effect of transsphenoidal surgery and radiotherapy (RT) on tumor growth in clinically nonfunctioning macroadenomas

Study	No. of patients	Follow-up (yr)	Invasive tumor (%)	RT (%)	Tumor growth (%)		5-yr growth free survival (%)		10-yr growth free survival (%)	
					RT yes	RT no	RT yes	RT no	RT yes	RT no
Bradley <i>et al.</i> (121)	73 ^a	ND	^b	0		11		90		ND
Lillehei <i>et al.</i> (122)	32 ^c	5.5	ND	0		6		94		ND
Turner <i>et al.</i> (123)	65 ^d	6.3	^b	0		32		82		56
Scheithauer <i>et al.</i> (25)	23 ^e	4.9	30	48 ^f	54 ^g	54 ^g	ND	ND	ND	ND
Bradley <i>et al.</i> (105)	28 ^h	7.4	32	18	20	35	ND	ND	ND	ND
Ebersold <i>et al.</i> (124)	100	6.1	ND	58	18	12	ND	ND	ND	ND
Comtois <i>et al.</i> (33)	71	6.4	33	0		21		ND		ND
Woollons <i>et al.</i> (75)	72 ⁱ	5.3	38	69 ^j	26	46	72	34	ND	ND
Soto-Ares <i>et al.</i> (26)	51	5.6	59	0		26 ^k		74 ^l		ND
Greenman <i>et al.</i> (29)	122	4.3	64	12 ^m	36	43	48 ^o	48 ^o	ND	ND
Park <i>et al.</i> (73)	176	4.3	27	25 ⁿ	2	20	98	85	98	50
Dekkers <i>et al.</i> (22)	109	6.0	6	6	0	11	100	94	100	79

Long-term recurrence and mortality after surgery and adjuvant radiotherapy for nonfunctional pituitary adenomas



Observation Alone after Transsphenoidal Surgery for Nonfunctioning Pituitary Macroadenoma



Operasyon sonrası kimlere radyoterapi verilmelidir?

- *Rezidü kalan veya kavernöz sinüs infiltrasyonu olan olgulara verilmelidir*
- *Rezidü kalmayan olgularda rekürrens geliştiğinde verilmelidir*
- *Radyoterapi verme riski ile tümör rekürrensi riski değerlendirilerek karar verilir*
 - *ACTH pozitif boyanma gösterenlerde*
 - *Hipopitüitarizmi olanlarda*
 - *Fertilite beklentisi olmayanlarda*
 - *Yaşam beklentisi çok kısa olmayanlarda*
 - *Patolojik olarak agresivite gösterenlerde*

Opere edilen hastanın izlemi nasıl olmalıdır?

- *Postoperatif pitüiter fonksiyonları değerlendirilmeli*
 - *Hipopitüitarizm olanlarda replasman*
 - *Hipopitüitarizm olmayanlarda ve radyoterapi alanlarda 6 ay aralarla izlem*
- *4 ay sonra MRG kontrolü*
 - *Radyoterapi almayanlarda yıllık MRG, 5 yıl sonra 2 yılda bir MRG*
 - *Radyoterapi alanlarda seyrek kontrol*
 - *MRG sıklığı daha sonraki yıllarda hastaya göre değerlendirilmeli*
- *Rezidü-rekürrens olanlara görme alanı değerlendirmesi*

Hipofiz Adenomları: İşlevsel olmayan makroadenomlar

Prof. Dr. Erdiñç Ertürk
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı
ererturk@uludag.edu.tr

6. Hipofiz Sempozyumu
21-22 Kasım 2009, Ankara