

Akromegalik Hastaların Yönetiminde Geçerli Olan Düşünceler

Current Thinking on the Management of the Acromegalic Patient

Laurence KATZNELSON^a

^aStanford University School of Medicine, Stanford, California, USA

Yazışma Adresi/Correspondence:
Laurence KATZNELSON
Stanford University School of Medicine,
875, Blake Wilbur Drive, Stanford, CA
94305-5826, USA
Tel: +1 650 725 0701
fax: +1 650 498 4686
LKatznelson@stanford.edu

Current Opinion in Endocrinology, Diabetes
& Obesity 2007, 14:311–316

Kısaltmalar
IGF insülin benzeri büyüme faktörü
SRS stereotaktik radyocerrahi

© 2007 Lippincott Williams & Wilkins
1752-296X

ÖZET Derlemenin amacı Akromegalinin artmış kardiyovasküler riskle ilişkili olduğuna dair konsept yeni olmamasına rağmen, bu hastalıkla birçok risk faktörlerinin bağlantılı olduğu belirgin hale geldi ve spesifik tedavi modalitelerinin bu risk faktörleri üzerinde değişik etkileri olabilir. İlave olarak, akromegali için mevcut bulunan ilaçla tedavilerin ve onların akromegali yönetimindeki rollerinin anlaşılması önemlidir. **Son bulgular** Akromegali; glukoz homeostazisi ve lipidlerdeki, ayrıca vasküler fonksiyon belirteçlerindeki bozulmaları kapsayan artmış kardiyovasküler riskle ilişkilidir. Son çalışmalar bu belirteçler üzerindeki tedaviye spesifik etkileri ortaya çıkardı. İlave olarak son çalışmalar, özellikle growth hormon reseptör antagonisti olan pegvisomant gibi çeşitli tedavi seçeneklerinin yararlılığını ve güvenliğini detaylandırdı. Primer, de novo tedavi olarak ilaçla tedavinin rolü ele alındı nitekim son çalışmalar bu tür kullanımı desteklemektedir. **Özet** Akromegali tedavisinin amacı; fazla miktarda olan büyüme hormonu salınımını kontrol etmek ve eğer tersine dönmezse uzun dönemdeki tıbbi sonuçları ve akromegaliyle ilişkili prematür mortaliteyi sınırlandırmaktır. Kardiyovasküler hastalıkla ilişkili risklerden ve artmış mortaliteden korumak için growth hormon hipersekresyonunu ve bağlantılı kardiyovasküler risk faktörlerini kontrol etmek önemlidir. Akromegali ilaçla medikal tedavi önemli bir adjuvan role sahiptir ve spesifik hasta gruplarında ilk sıra tedavisi olarak somatostatin kullanımı düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: Akromegali, büyüme hormonu, primer ilaçla tedavi, radyocerrahi, somatostatin analogları

ABSTRACT Purpose of review Although the concept that acromegaly is associated with heightened cardiovascular risk is not new, it has become apparent that there are a number of risk factors associated with this disease and that specific therapeutic modalities may have variable effects on these risk factors. In addition, it is important to understand the medical therapies available for acromegaly and their role in acromegaly management. **Recent findings** Acromegaly is associated with heightened cardiovascular risk, including derangements in glucose homeostasis and lipids, but also in markers of vascular function. Recent studies have demonstrated treatment-specific effects on these markers. In addition, recent studies have detailed further the efficacy and safety of various therapeutic options, in particular that of pegvisomant, the growth hormone receptor antagonist. A role for medical therapy as primary, de-novo therapy has been considered and recent studies support such use. **Summary** The goals of acromegaly therapy are to control excess growth hormone secretion and limit, if not reverse, the long-term medical consequences and risk of premature mortality associated with acromegaly. It is critical to control both the growth hormone hypersecretion and associated cardiovascular risk factors to prevent the associated risks of cardiovascular disease and enhanced mortality. Medical therapy has an important adjuvant role in the management of acromegaly and use of somatostatin analogs as first-line therapy for specific groups of patients should be considered.

Key Words: Acromegaly, growth hormone, primary medical therapy, radiosurgery, somatostatin analogs

Akromegali; büyüme hormonu hipersekresyonu ve artmış insülin benzeri büyüme faktör (IGF)-I seviyeleriyle karakterize, kronik, zayıflatıcı bir hastalıktır. Bu, sık olmayan bir bozukluktur. Büyük Britanya'nın Newcastle bölgesindeki prevalansı yaklaşık olarak milyonda 53 kişi ve insidensi 11 yılda milyonda 3-4 yeni vakadır.¹ Vakaların %95'i pitüiter, somatotrop adenoma bağlıdır, ancak nadir olgularda ektopik olarak büyüme hormonu ya da büyüme hormonu serbestleştirici hormon üreten neoplazmlara bağlıdır.² Akromegalinin yavaş ilerleyen, sinsi yapısı nedeniyle tanı konması 10 yıla kadar gecikebilir.^{3,4} Tanıdaki bu gecikme tümör büyümesini (tanıda tümörlerin çoğu 1 cm'den büyük makroadenomlardır), tümör hacmine bağlı komplikasyonları ve büyüme hormonu hipersekresyonunu artırabilir. Bu hastalığın uzun dönem tıbbi ve ölümcül sonuçlarından korumak için erken tanı önemlidir. Büyüme hormonu hipersekresyonunun kardiyovasküler komplikasyonlarını ve bu riski artırabilen potansiyel risk faktörlerini gösteren çalışmaların ışığında bu oldukça önemlidir.

■ NİÇİN TEDAVİ ETMEK? TIBBİ SONUÇLAR VE MORTALİTE SONUÇLARI

Akromegali, baş ağrısı ve destrüktif artropati gibi belirgin komorbiditelerle birlikte. Akromegalide prevalansı yüksek olan uyku apne sendromu gibi bu tür birçok sonuca ilgi gösterilmektedir. Akromegalili 13 hastada yapılan yeni bir çalışmada, 6 hastada ilk tanıda uyku apne sendromu mevcuttu ve cerrahi sonrasında serum IGF-1 seviyesinin normalizasyonu ile iyileştiler.⁵ Bu veriler, bu hastalıkta sık karşılaşılan bu durumun iyileşmesi için biyokimyasal kontrol ihtiyacını göstermektedir. Diğer önemli komorbidite malignitedir. Premalign kolon poliplerine bu hastalıkta sık rastlanır ve kolon kanseri riskini artırdığı düşünülmektedir.⁶ 76 kontrolle 19 hastanın karşılaştırıldığı bir vaka-kontrol çalışmasında akromegalilerde hiperplastik polip, adenom ve karsinom prevalansı belirgin yüksekti (odds oranları sırasıyla 8.3, 4.2 ve 9.8).⁷ İlave olarak hiperplastik polip ve karsinom varlığı yüksek serum büyüme hormonu seviyeleriyle ilişkilidir. Önceki çalışmalarla birlikte bu veriler, aktif akromegalilerde kolon poliplerini izlemek için kolonoskopi yapılmasını düşündürmekte-

dir.⁸ Kontrolsüz büyüme hormonu salınımına bağlı olarak özellikle kolon kanseri gibi çeşitli tipteki kanserlerin artmış insidensini ortaya koyan bazı çalışmalar olmasına rağmen, akromegaliye bağlı kanser riski tartışma konusudur ve henüz tüm çalışmalarda gösterilmemiştir.⁹⁻¹¹ Buna ek olarak biyokimyasal kontrolün kolon poliplerinden ve sonuçta kanserden koruyacağına dair kısıtlı bilgiler mevcuttur.

■ KARDİYOVASKÜLER HASTALIK

Akromegalinin kardiyovasküler komplikasyonları konusuna son zamanlarda büyük ilgi bulunmaktadır. Kardiyak komplikasyonlar hipertansiyondan bağımsız olarak, erken ve ileri evrelerde egzersizle azalmış diyastolik fonksiyon ve kardiyak outputla karakterize kardiyomiyopatiyi ve daha ileri evrelerde dilate kardiyomiyopatiyle birlikte ileri konjestif kalp yetmezliğini içerir.^{12,13} İlave olarak, akromegali aterosklerotik hastalıkları hızlandırabilecek artmış hipertansiyon, hiperlipidemi ve tip 2 diabetes mellitus prevalansı ile ilişkilidir.¹⁴⁻¹⁶ Son çalışmalar şunu gösterdi ki bu sağlığa zararlı kardiyovasküler profil diğer risk faktörleriyle de beraberdir. Örneğin akromegalide homosistein seviyeleri yüksektir ve platelet nitrik oksit konsantrasyonları düşüktür,^{17,18} her iki risk faktörü de kardiyovasküler hastalıklara katkıda bulunabilir. Ronconi ve ark.¹⁸ platelet nitrik oksit konsantrasyonlarının her iki büyüme hormonu ve IGF-1 seviyeleriyle ve hastalık gidişatıyla ters olarak ilişkili olduğunu gösterdi. Bu, azalmış nitrik oksit düzeylerinin büyüme hormonu fazlalığıyla bağlantılı olduğunu ve hastalarda vasküler değişikliklere katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

Akromegalinin biyokimyasal kontrolü, sonuçlar tedavi metodunun genişliğine bağlı olsa bile bu kardiyovasküler riskleri iyileştirebilir. Örneğin Ronchi ve ark.¹⁹ yaptığı bir çalışmada, akromegalili 36 hastaya 6 yıl kadar somatostatin analogları verildi, çalışma %80 vakada büyüme hormonu kontrolü ve IGF-1 normalizasyonu ile sonuçlandı. Daha önceden cerrahi ve veya radyasyonla tedavi edilmiş 33 olguyla kıyaslandığında, somatostatin analoglarıyla biyokimyasal kontrol, 6 yıl boyunca devamlılık gösteren açlık kan glukozunda artış ve oral glukoz tolerans testinin eğrisi altında kalan alanda artışla birlikteydi. Bunun tersine olarak, hem

insülin duyarlılığı hem de yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol seviyeleri somatostatin analoglarının tedavisiyle iyileşme gösterdi. Bu verilerin içeriği tam olarak net olmamasına rağmen, bu çalışma somatostatin analoglarıyla tedavide glukoz dengesinin yakın takibinin gerekliliğini vurgulamıştır. Bunun aksine, Colao ve ark.,²⁰ akromegalili 16 hastaya 12 ay boyunca büyüme hormonu reseptör antagonisti pegvisomant uyguladılar, sonuçta IGF-1 normalizasyonu %75'di. Glikozile hemoglobin seviyelerinde belirgin değişiklik olmadan; glukoz, insülin ve HOMA (homeostatic model assessment) indeksinde belirgin azalma mevcuttu. Biyokimyasal iyileşmeyi gösteren glukoz seviyelerinde azalma varken, diyabet ya da glukoz intoleranslı 6 hastada, insülin seviyeleri ve HOMA indeksi belirgin azalmıştı. Bu veriler somatostatin analoglarıyla kıyaslandığında pegvisomantla daha iyi glukoz homeostazis kontrolü sağlandığını öne sürmesine rağmen, pegvisomant çalışmasının az sayıda hasta içerdiğini ve kontrollü olmadığını dikkate almak gerekir. Bununla birlikte, bu çalışma pegvisomantın özellikle glukoz intoleranslı olgularda faydalı olabileceğini düşündürmüştür. Tüm çalışmalar, bu komorbiditelerden korumak ve mortalite riskini azaltmak için agresif biyokimyasal kontrol üzerinde yoğunlaşmaktadır. Büyüme hormonu yönetimine ek olarak lipidlerin ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin agresif yönetimi uzun dönem riskleri azaltmak için önemlidir.²¹

MORTALİTE RİSKİ

Akromegali, artmış prematür mortalite riskiyle ilişkilidir. Kardiyovasküler nedenli ölüm akromegalide

mortaliteyi artıran en önemli nedendir.²²⁻²⁴ Yakın zamanda yapılmış olan 1219 olgulu İspanyol Akromegali Kayıt çalışmasında, 56 ölüm mevcuttu ve en sık neden kardiyovasküler ölümdü (Tablo 1).²⁵ Bu çalışmada aktive hastalık ve daha önceden uygulanmış radyoterapi ölüm için en belirgin risk faktörüdür. Hipopitüitarizmle mortalite arasında ilişki gözlenmedi. Bu mortalitenin hormon replasman tedavisi yönetimine sekonder olmadığına işaret ediyordu. Tablo 1'de gösterildiği gibi, medikal tedavi sırasında bazı evrelerde somatostatin analoglarının daha fazla kullanımı daha az ölümlle ilişkiliydi (p=0.016), olguların sınırlı sayıda olması bu bulgunun klinik önemini kısıtlamasına rağmen bu sonuç bulundu. Serum büyüme hormonu ve IGF-1 seviyelerinin yeterli kontrolü bu mortalite riskini tersine çevirebilir, kalp kitlesi ve kardiyovasküler risk faktörlerinde fayda sağlayabilir.^{23,24} Bu çalışmalar, hastalarda kardiyovasküler risk profilinin azaltılmasının önemini ve bu hastalıkta daha uygun kardiyovasküler yönetim ihtiyacını ve büyüme hormonu/IGF-1 kontrolü zorunluluğunu gösterdiler.

TEDAVİ HEDEFLERİ VE TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Dört tane tedavi hedefi vardır: Büyüme hormonu ve IGF-1 hipersekresyonunun kontrol etmek, kontrolsüz büyüme hormonu sekresyonuna bağlı mortalite ve morbiditeyi azaltmak, bölgesel kitle etkisini önlemek için tümör hacmini küçültmek ve hastalık rekürrensini önlemektir. Primer tedavi modeli geleneksel olarak, adjuvan rol alan radyoterapi ve medikal tedavi eşliğinde cerrahidir.

TABLO 1: Somatostatin analoglarıyla tedavi edilen ya da edilmeyen akromegalili hastalar arasındaki mortalite

Ölüm nedeni	n	%	% (bilinmeyenler dışlanmış)		
			Somatostatin analoglarıyla tedavi edilmiş	Somatostatin analoglarıyla tedavi edilmemiş	
Kaybolan veri	15	26.8	–	6	9
Bilinmeyen	3	5.4	–	0	3
Kardiyovasküler hastalık	15	26.8	39.4	4	11
Serebrovasküler hastalık	5	8.9	13.2	1	4
Respiratuar hastalık	3	5.4	7.9	2	1
Malign hastalık	9	16.1	23.7	3	6
Diğer	6	10.6	15.8	3	3
Toplam	56	100.0	100.0	19	37

İzinli adapte edildi.²⁵

CERRAHİ

Transsfenoidal cerrahi birçok hastada tercih edilen tedavidir çünkü serum büyüme hormonu seviyelerinde hızlı bir düşüş sağlar, bölgesel bası etkisi varsa tümör debulkingi (küçültümü) için gereklidir ve ilaçla tedavinin aksine biyokimyasal şifa (uzun dönem tıbbi 'kontrol') sağlar. Deneyimli bir nöro-cerrahla, mikroadenomluların yaklaşık %70-80'i ve makroadenomluların %50'den azı cerrahi sonrası büyüme hormonu kontrolüne ulaşabiliyor.^{26,27} Etkilenen bireylerin en azından %70'ini makroadenomlu hastalar oluşturduğundan, hastaların çoğunun transsfenoidal cerrahi sonrası hastalığı devam etmektedir ve adjuvan tedavi gerektirmektedir.²⁸

RADYASYON TEDAVİSİ

Radyasyon tedavisi genellikle, cerrahiye rağmen devam eden hastalık ve /veya ilaçla tedaviye yetersiz cevap veren hastalık için adjuvan terapi olarak kullanılır. Konvansiyonel fraksiyone radyoterapi kullanıldığında (ortalama 40-54 Gy toplam dozda) çeşitli büyüme hormonu kontrol oranları gözlenir. Bazı serilerde hastaların üçte ikisine kadar radyokimyasal kontrol yapılabildiği bilinmektedir.^{29,30} Diğer serilere göreyse etkisizdir.³¹ Radyasyon tedavisinin komplikasyonları hipopitüitarizm ve sekonder malignitedir.

Büyüme hormonu hipersekresyonunu kontrol etmede stereotaktik radyocerrahi(SRS) halen araştırılmaktadır. Castinetti ve ark.nın yeni bir çalışmasında³² 82 olguya GammaKnife SRS uygulandı, ortalama 50 ay takip edildi, bunların sadece %17'sinde biyokimyasal şifa tespit edildi. GammaKnife SRS'nin 96 olgu üzerindeki etkisini araştıran başka bir çalışmada Jezkova ve ark.,³³ 42 aylık süreçte olguların sadece %50'sininin 2.5 µg/dl altında ortalama büyüme hormonu seviyesine indiğini buldular ve serum IGF-1, 54 ayda normale döndü. Bu çalışmalar, GammaKnife'in konvansiyonel radyasyon tedavisine benzer oranda etkiye sahip olduğunu gösterdi. Frameless CyberKnife ile SRS uygulanan 9 olgunun dahil edildiği öncü bir çalışmada, hastaların %44'ünde biyokimyasal remisyon sağlandı ve ilave bir hastada eş zamanlı ilaçla tedavi (somatostatin analogu) uygulanarak biyokimyasal kontrol kazanıldı.³⁴ Bu çalışma da az sayıdaki olguyu içermesine rağmen CyberKnife'in başarılı olabilecek bir SRS seçeneği ol-

duğunu gösterdi. Genel olarak veriler, konvansiyonel radyasyon tedavisiyle kıyaslandığında SRS'nin faydalı etkilerinin kısıtlı olduğunu göstermekten uzaktır. Önceki bir çalışma SRS'nin, konvansiyonel radyasyon tedavisinden daha hızlı biyokimyasal kontrol sağladığını öne sürmesine rağmen,³⁵ bu bulguyu desteklemek için ileri araştırmalar gereklidir.

İLAÇLA TEDAVİ

Her ne kadar somatostatin analoglarıyla tıbbi tedavi primer tedavi olarak düşünülebilmesine rağmen, ilaçla tedavi genellikle cerrahiden fayda görmeyen hastalar için adjuvan tedavi olarak kullanılmaktadır

Somatostatin analogları

Somatostatin analogları oktreotid ve lanreotid (her ikisi de Avrupa'da kullanılmaktadır, ABD'de sadece oktreotid bulunmaktadır), somatostatin subtipleri 2 ve 5'e bağlanmaktadır, sonrasında intraselüler sinyallenme değişir, bu da büyüme hormonu hormon üretiminde azalma sağlar. Freda ve ark.nın yaptığı bir meta-analizde,³⁶ somatostatin analogları serum IGF-1 seviyelerini normalize etti ve büyüme hormonu seviyelerinin sırasıyla vakaların %67 ve %57'sinde kontrolünü sağladı.³⁶ Adjuvan tedavi olarak somatostatin analoglarının kullanımıyla ilgili çalışmalar irdelendiğinde, somatostatin analoglarına büyüme hormonu cevabı ele alınmaktadır böylece potansiyel fayda değerlendirmesi yapılmaktadır. Yukarıda bahsedilen meta-analizde,³⁶ önceki seçim IGF-1 normalizasyonunun pozitif belirticisiydi. Böylece, somatostatin analoglarının gerçek yararlılığı muhtemelen oranlarda belirtilenlerden daha düşüktür. Tümör boyutu göz önüne alındığında, somatostatin analogları olguların %30'unda %25-50 ve hastaların %18'inde %10-20 azalma yapabilir.³⁶ Böylece, adjuvan tedavi olarak somatostatin analoglarının kullanımı olguların az bir kısmında tümör boyutunda küçülmeye sonuçlanmaktadır.

■ SOMATOSTATİN ANALOGLARIYLA PRİMER İLAÇ TEDAVİSİNİN ROLÜ NEDİR?

Akromegalide cerrahi yerine primer tedavi seçeneği olarak ilaçla tedavi için somatostatin analoglarının rolü olması merak konusudur.³⁷ Yapılan birçok yeni çalışma bu konuda birleşmektedir. 34

olgulu 24 haftalık prospektif bir çalışmada, oktreotid (yavaş salınımlı) uygulanımı, makroadenomlu hastaların %35'inde serum IGF-1 düzeylerini normale getirdi, %45'inde büyüme hormonu seviyesini 2.5 µg/l'nin altına indirdi, bu de-novo ilaçla tedavinin rolünü gösterdi.³⁸ İlave olarak, birçok yeni çalışma primer tedavi hastalarında tümör küçülmesiyle ilgili verileri derledi.³⁹ Bevan'ın yaptığı bir derlemede,⁴⁰ 448 hastanın (somatostatin analogları ya da rejimleri dikkate alınmadan dahil edilen) 231'inde (%52) tümör küçülmesi mevcuttu. Bu bulgular, 248 hastadan 52'sinin(%21) tümörünün küçüldüğünü bildiren sekonder tedavi hastalarındaki düşük yarar oranlarıyla zıttı. Somatostatin analoglarıyla 12 aylık sürede tedavi edilen 99 olgulu bir çalışmada, Colao ve ark.⁴¹ hastaların %75'inde, %25 ya da daha fazla oranda tümörde küçülme olduğunu gösterdiler ve tümör küçülmesinin en iyi belirteci tedavi sonrası IGF-1 düzeyleriydi. Bu veriler şunu gösterdi ki; somatostatin analogları somatotropik adenomların küçülmesinde adjuvan tedavi olarak uygulandıklarından daha yüksek oranlarda etkilidir ve primer tedavi olarak faydalı olabilirler.

Kim primer ilaçla tedavi için hedeflenmeli? Somatostatin analoglarıyla primer ilaç tedavisi, kitle etkisi olmayan makroadenomlu olgularda ekstrasellar tümör genişlemesi nedenli cerrahi şifa şansı az olduğu için düşünülmelidir. Şunu dikkate almak gerekir ki, bu mesele halen çelişkilidir, genellikle bu tür olgularda cerrahi tümör debulkinginin daha sonra ilaçla tedavi ile kontrolü iyileştireceğine inanılmaktadır. 24 olgulu retrospektif bir çalışmada Petrossins ve ark.,⁴² preoperatif durumla karşılaştırdıklarında, cerrahi sonrası somatostatin analoglarının kullanılmasıyla daha yüksek oranda büyüme hormonu kontrolü (%29'a karşı %54) ve IGF-1 normalizasyonu (%46'ya karşı %74) kazanıldığını gösterdiler. Böylece, cerrahi debulking sonrası daha fazla biyokimyasal kontrol sağlandı. Bu çalışma, makroadenomlu hastaların adjuvan ilaç tedavisine cevabı artırmak için cerrahi debulkinge yönlendirilmesi görüşünü desteklemektedir. Bununla birlikte, bu tür vakalarda primer ilaçla tedavi geçerli bir seçenek olabilir.

Makroadenomu ve belirgin kitle etkisi olan vakalarda, somatostatin analogları tümörün küçül-

mesini ve lokal yapıların dekompresyonunu sağlamayacağı için cerrahi uygulanmalıdır. Mikroadenomlu hastalarda cerrahi ile yaklaşık olarak %70-80 oranında biyokimyasal kontrol sağlandığı için,^{24,26,27} bu tür vakalarda primer ilaçla tedavi, seçilmesi gereken tedavi yöntemi değildir. Bu nedenle, operasyona engel olacak zorlayıcı bir neden yoksa (kötü operasyon riskleriyle sonuçlanan belirgin komorbiditeler ya da cerrahinin ertelenmesinin seçilmesi) mikroadenomlu hastalarda cerrahi birinci basamak tedavisi olarak önerilmelidir.

Maalesef, somatostatin analoglarının cerrahi sonuçları geliştirdiğine dair randomize kontrollü çalışmalar yoktur. Benzer çalışmalar kritiktir ve bunlar dışlandığında cerrahi sonuçları iyileştirmek için preoperatif somatostatin analoglarının rutin kullanımını öneren çalışmalar yetersiz düzeydedir.

DOPAMİN AGONİSTLERİ

Bromokriptin ve Kabergolin, akromegalide büyüme hormonu sekresyonunu azaltabilen kullanılabilir durumdaki dopamin agonistleridir. Az sayıdaki çalışmada, Kabergolinin akromegalili hastalardaki potansiyel faydalılığı gösterildi. Abs ve ark.⁴³ açık-etiketli, prospektif bir çalışmada akromegalili 64 olguya Kabergolin uyguladılar. Normal serum IGF-1 seviyelerine, serum IGF-1 seviyeleri (vakaların %53'ü) ve prolaktin salınımının birlikteliği (hastaların %50'si) ile tanımlanan ağır akromegali vakalarında daha yüksek orandaki kontrole, hastaların %39'unda ulaşıldı. Bu veriler şunu gösteriyor ki kabergolin akromegalide etkili olabilir ve özellikle ağır hastalığı olanlarda ve hiperprolaktinemililerde birinci sıra tedavisi olarak düşünülebilir.

BÜYÜME HORMONU RESEPTÖR ANTAGONİSTİ

Pegvisomant; fonksiyonel büyüme hormonu reseptör dimerizasyonunu önleyerek büyüme hormonu fonksiyonunu inhibe eden, yeni, genetik olarak üretilmiş insan büyüme hormonu analogudur. Kesitsel pegvisomant çalışması; akromegalili 112 hastadaki çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmaydı.⁴⁴ 12 haftalık pegvisomant uygulananından sonra, klinik semptomlar iyileşti ve en yüksek günlük subkutan doz (20 mg) uygulanan hastalarda normal serum IGF-1 seviyelerine olayların %90'ında ulaşıldı. Uzun dönemli bir çalışmada 152 olgu orta-

lama 14 ay tedavi edildi, olguların %90'ında hastalık aktivitesi kontrol altına alındı.⁴⁵ Pegvisomant uygulanan 118 hastayı içeren, çok merkezli, açık etiketli bir çalışmada Parkinson ve ark.⁴⁶ doz cevabında cinsiyet ve vücut ağırlığı eşitsizliğine dikkati çekti: Erkeklerde ve düşük vücut ağırlıklı olgularda serum IGF-1 seviyelerinin normalizasyonu için daha düşük pegvisomant dozu gerekiyordu. Cinsiyet eşitsizliğinin altında yatan neden açık değildir, fakat büyüme hormonu ve büyüme hormonu reseptör antagonistlerine doku duyarlılığının gonadal steroidlerin etkisiyle değişmesi neden olabilir. İlave olarak, pegvisomant, somatostatin analoglarının uygulananına dirençli olan vakalarda faydalı olabilir.^{20*} Yakın zamandaki bir konsensus açıklamasında; pegvisomantın somatostatin analoglarına cevapsız ya da toleranssız olan vakalarda ikincil seçenek ilaç olarak kullanılabilirliği öne sürüldü.⁴⁷ Pegvisomant ve somatostatin analoglarının kombine kullanımının etkili olduğu ve uyumu artıracığı, pegvisomant doz sıklığı akromegalili bazı hastalarda kısıtlanabilirse maddi tutarı ciddi biçimde azaltacağı öne bildirildi.⁴⁸

Pegvisomantın güvenlik profilini inceleyen birçok yeni çalışma bulunmaktadır. Genel olarak pegvisomant iyi tolere edilir. Pegvisomant kullanımıyla ilgili potansiyel bir çekince, vakaların az bir kısmında belirlenen tümör büyüme riskidir.^{45,49} 77 merkezde sürdürülen, 229 hastanın 2 yıllık yeni takip çalışmasında Schreiber ve ark.^{50**} yedi vakada (%3) bariz tümör büyümesi gösterdi. Bunların

üçünde pegvisomant kullanımı öncesi tümör büyümesi tespit edildi ve ikisi yakın zamanda somatostatin analogu tedavisini bırakmıştı. 24 aylık zaman diliminde sadece bir hasta altkümüsi mevcut verilere sahip olmasına rağmen, bu veriler pegvisomantla tümör büyümesinin sık olmadığını ve tümör büyümesinin güçlü bir şekilde daha agresif tümör varlığını ya da yakın zamanda somatostatin analogu tedavisinin bırakılmasının rebound etkisini yansıttığını düşündürmektedir. Yine bu çalışmada belirgin karaciğer transaminaz anormallliği %5'ti ve bu yükselmeler genellikle geçiciydi.^{50**} Bu çalışmalar, yan etkiler için takibin devam etmesi gerekliliğini vurgulamakta olup, bu ilacın tüm güvenirliliğini desteklemektedir.

SONUÇ

Akromegali; artmış kardiyovasküler risk profili içeren, belirgin tıbbi komorbiditelerle ilişkilidir. Akromegalinin agresif yönetimi kardiyovasküler riski iyileştirebilir ve prematür mortalite riskini azaltabilir. Tedavi konusunda, radyoterapi seçeneklerini göz önüne alan birçok çalışma yapılmakla birlikte, yararlılığı ve akromegalide stereotaktik radyoterahinin rolünü belirlemek için daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır. Yakın zamandaki çalışmalar tıbbi seçenekleri değerlendirmektedir ve hasta altkümelerinde primer tedavi olarak somatostatin analoglarının kullanılması konusunda zorlayıcı tartışmalar yapılmaktadır.

KAYNAKLAR VE OKUNMASI ÖNERİLENLER

- Özellikle ilgi çekici olduğu düşünülen araştırmalar
 * özel ilgi uyandıran
 ** önemli ve ilgi uyandıran olarak işaretlenmiştir.
- Alexander L, Appleton D, Hall R, et al. Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1980;12:71-9.
 - Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: Epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev* 2004;25: 102-52.
 - Katznelson L. Diagnosis and treatment of acromegaly. *Growth Horm IGF Res* 2005;15 (Suppl A):A31-A35.
 - Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med* 1990; 322:966-77.
 - Sze L, Schmid C, Bloch KE, et al. Effect of transphenoidal surgery on sleep apnoea in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2007;156: 321-9.
 - Grunstein RR, Ho KY, Sullivan CE. Sleep apnea in acromegaly. *Ann Intern Med* 1991; 115:527-32.
 - Matano Y, Okada T, Suzuki A, et al. Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly and its relationship with serum growth hormone levels. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:1154-60.
 - Delhougne B, Deneux C, Abs R, et al. The prevalence of colonic polyps in acromegaly: A colonoscopic and pathological study in 103 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:3223-6.
 - Jenkins PJ. Acromegaly and cancer. *Horm Res* 2004; 62 (Suppl 1):108-15.
 - Pollak MN, Schernhammer ES, Hankinson SE. Insulin-like growth factors and neoplasia. *Nat Rev Cancer* 2004; 4:505-18.
 - Ron E, Gridley G, Hrubec Z, et al. Acromegaly and gastrointestinal cancer. *Cancer* 1991;68: 1673-7.
 - Colao A, Marzullo P, Ferone D, et al. Cardiovascular effects of depot longacting somatostatin analog Sandostatin LAR in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3132-40.
 - Colao A, Vitale G, Pivonello R, et al. The heart: an end-organ of GH action. *Eur J Endocrinol* 2004;151 (Suppl 1):S93-S101.
 - Molitch ME. Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992;21:597-614.

15. Vitale G, Pivonello R, Auriemma RS, et al. Hypertension in acromegaly and in the normal population: prevalence and determinants. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:470-6.
16. Arosio M, Sartore G, Rossi CM, et al. LDL physical properties, lipoprotein and Lp(a) levels in acromegalic patients. Effects of octreotide therapy. Italian Multicenter Octreotide Study Group. *Atherosclerosis* 2000;151:551-7.
17. Hekimsoy Z, Ozmen B, Ulusoy S. Homocysteine levels in acromegaly patients. *Neuro Endocrinol Lett* 2005; 26:811-4.
18. Ronconi V, Giacchetti G, Mariniello B, et al. Reduced nitric oxide levels in acromegaly: cardiovascular implications. *Blood Press* 2005; 14:227-32.
19. Ronchi CL, Varca V, Beck-Peccoz P, et al. Comparison between six-year therapy with long-acting somatostatin analogs and successful surgery in acromegaly: effects on cardiovascular risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:121-8.
- * Somatostatin analoglarının kardiyovasküler risk faktörleri üzerine etkilerini inceleyen mükemmel prospektif çalışma.
20. Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, et al. Efficacy of 12-month treatment with the GH-receptor antagonist pegvisomant in patients with acromegaly resistant to long-term, high-dose somatostatin analog treatment: effect on IGF-I levels, tumor mass, hypertension and glucose tolerance. *Eur J Endocrinol* 2006; 154:467-77.
- * Bu çalışma pegvisomantın kardiyovasküler risk faktörleri üzerindeki faydasını ortaya çıkarmıştı.
21. Mishra M, Durrington P, Mackness M, et al. The effect of atorvastatin on serum lipoproteins in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:650-5.
22. Bengtsson BA, Eden S, Ernest I, et al. Epidemiology and long-term survival in acromegaly. A study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. *Acta Med Scand* 1988; 223:327-35.
23. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:667-74.
24. Swearingen B, Barker FG 2nd, Katznelson L, et al. Long-term mortality after transphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3419-26.
25. Mestron A, Webb SM, Astorga R, et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol* 2004;151:439-46.
26. Fahlbusch R, Honegger J, Buchfelder M. Surgical management of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992; 21:669-92.
27. Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical 'cure'. *Eur J Endocrinol* 2005;152: 379-87.
28. Sheaves R, Jenkins P, Blackburn P, et al. Outcome of transphenoidal surgery for acromegaly using strict criteria for surgical cure. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;45:407-13.
29. Biermasz NR, Van Dulken H, Roelfsema F. Long-term follow-up results of postoperative radiotherapy in 36 patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2476-82.
30. Powell JS, Wardlaw SL, Post KD, Freda PU. Outcome of radiotherapy for acromegaly using normalization of insulin-like growth factor I to define cure. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2068-71.
31. Barkan AL, Halasz I, Dornfeld KJ, et al. Pituitary irradiation is ineffective in normalizing plasma insulin-like growth factor I in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3187-91.
32. Castinetti F, Taieb D, Kuhn JM, et al. Outcome of gamma knife radiosurgery in 82 patients with acromegaly: correlation with initial hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90: 4483-8.
33. Jezkova J, Marek J, Hana V, et al. Gamma knife radiosurgery for acromegaly – long-term experience. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;64: 588-95.
34. Roberts BK, Ouyang DL, Lad SP, et al. Efficacy and safety of CyberKnife radiosurgery for acromegaly. *Pituitary* 2007;10:19-25.
35. Landolt AM, Haller D, Lomax N, et al. Stereotactic radiosurgery for recurrent surgically treated acromegaly: Comparison with fractionated radiotherapy. *J Neurosurg* 1998;88: 1002-8.
36. Freda PU, Katznelson L, Van der Lely AJ, et al. Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4465-73.
37. Katznelson L. Drug insight: primary medical therapy of acromegaly. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2:109–117; quiz following 117.
38. Colao A, Pivonello R, Rosato F, et al. First-line octreotide-LAR therapy induces tumour shrinkage and controls hormone excess in patients with acromegaly: results from an open, prospective, multicentre trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64:342-51.
- * Bu çalışma, somatostatin analoglarının, primer tedavi olarak (de novo), biyokimyasal parametrelerin düzeltilmesi ve tümör küçültülmesindeki etkinliklerini kanıtlamıştır.
39. Melmed S, Sternberg R, Cook D, et al. A critical analysis of pituitary tumor shrinkage during primary medical therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:4405-10.
40. Bevan JS. Clinical review: the antitumoral effects of somatostatin analog therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90: 1856-63.
41. Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, et al. Predictors of tumor shrinkage after primary therapy with somatostatin analogs in acromegaly: A prospective study in 99 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91: 2112-8.
42. Petrossians P, Borges-Martins L, Espinoza C, et al. Gross total resection or debulking of pituitary adenomas improves hormonal control of acromegaly by somatostatin analogs. *Eur J Endocrinol* 2005;152:61-6.
43. Abs R, Verhelst J, Maiter D, et al. Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83: 374-8.
44. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med* 2000;342:1171-7.
45. Van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ, et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet* 2001;358: 1754-9.
46. Parkinson C, Burman P, Messig M, Trainer PJ. Gender, body weight, disease activity, and previous radiotherapy influence the response to pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:190-5.
47. Melmed S, Casanueva F, Cavagnini F, et al. Consensus statement: medical management of acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2005;153:737-40.
48. Feenstra J, De Herder WW, Ten Have SM, et al. Combined therapy with somatostatin analogues and weekly pegvisomant in active acromegaly. *Lancet* 2005; 365:1644-6.
49. Van der Lely AJ, Muller A, Janssen JA, et al. Control of tumor size and disease activity during cotreatment with octreotide and the growth hormone receptor antagonist pegvisomant in an acromegalic patient. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:478-81.
50. Schreiber I, Buchfelder M, Droste M, et al. Treatment of acromegaly with the GH receptor antagonist pegvisomant in clinical practice: safety and efficacy evaluation from the German Pegvisomant Observational Study. *Eur J Endocrinol* 2007;156:75-82.
- ** Pegvisomant olan hastaların izlendiği geniş çaplı, çok merkezli bir çalışma olup, güvenlik riskleri değerlendirilmiştir.