

Endoskopik transsfenoidal cerrahi sonrası rekürren non-fonksiyone pitüiter nöroendokrin tümör (PitNET) olguları

Recurrent nonfunctioning pituitary neuroendocrine tumor (PitNET) cases following endoscopic transsphenoidal surgery

Sertaç Ayyıldız^{1,2}, Anıl Ergen^{1,2}, Melih Çaklılı^{1,2}, İhsan Anık^{1,2}, Savaş Ceylan^{1,2}

¹Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Kocaeli, Türkiye

²Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hipofiz Araştırmaları Merkezi, Kocaeli, Türkiye

Öz

Amaç: Endoskopik transsfenoidal cerrahi kafa tabanı patolojilerine yaklaşım için en sık tercih edilen cerrahi yöntemdir. Hastaların %95'inde transsfenoidal yöntemler uygulanır. Cerrahi rezeksiyon sonrası, nüks görülebilmektedir. Bu konuda literatürde olgu sunumları ve sistematik taramalar şeklinde sınırlı sayıda yayın bulunmaktadır. Çalışmamızın amacı, endoskopik transsfenoidal yaklaşım kullanılarak merkezimizde opere edilen non-fonksiyone pitüiter nöroendokrin tümör vakalarının nüks sonuçlarını paylaşmaktır.

Yöntem ve Gereç: Ocak 2017 ile Şubat 2025 arasında, üçüncü basamak tek merkezde rekürren endoskopik transsfenoidal cerrahi geçiren non-fonksiyone vakalarının demografik, patolojik ve radyolojik verileri ve ameliyat videoları geriye dönük olarak tarandı.

Bulgular: Çalışma 115 vakayı içermekte olup kadın hasta sayısı 39, erkek hasta sayısı 76'dır. Yaş ortalaması 54 olarak değerlendirildi. 21 vaka 3 kere, 5 vaka 4 kere, 3 vaka 5 kere, 2 vaka ise 6 kere rekürren non-fonksiyone Pitüiter Nöroendokrin Tümör (Pit-NET) nedeniyle opere edildiği değerlendirildi.

Sonuç: Endoskopik transsfenoidal cerrahide nüks görülebilmektedir. Rekürren non-fonksiyone vakalarda, hastanın yaşı, cinsiyeti, tümör boyutu ve patolojik indeksler nüks yüzdesini etkilemektedir. Pitüiter nöroendokrin tümör vakalarında ilk ameliyat çok önemlidir. Deneyimli ellerde yapılan ilk ameliyatlar rekürrens riski için önem arz etmektedir.

Anahtar kelimeler: hipofiz adenomu, rekürren, makroadenom, non-fonksiyonel, kavernöz sinüs, Ki-67

✉ Anıl Ergen ▪ anilergen@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 23.06.2025 **Kabul tarihi / Accepted:** 25.08.2025 **Yayın tarihi / Published:** 31.08.2025

Telif hakkı © 2025 Yazar(lar). Sinir Sistemi Cerrahisi Derneği tarafından yayımlandı. Açık erişimli bu makale, orijinal çalışmaya uygun şekilde atıfta bulunulması koşuluyla, herhangi bir ortamda veya formatta sınırsız kullanım, dağıtım ve çoğaltmaya izin veren [Creative Commons Atıf Lisansı \(CC BY\)](#) ile dağıtılmıştır.

Copyright © 2025 The Author(s). Published by Nervous System Surgery Society. This is an open access article distributed under the [Creative Commons Attribution License \(CC BY\)](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium or format, provided the original work is properly cited.

ABSTRACT

Objective: Endoscopic transsphenoidal surgery is the most frequently preferred surgical approach for skull base pathologies. Approximately 95% of patients undergo transsphenoidal techniques. Despite surgical resection, recurrence may occur. In the literature, there are only a limited number of publications on this topic, primarily in the form of case reports and systematic reviews. The aim of our study is to present the recurrence outcomes of nonfunctioning pituitary neuroendocrine tumor (PitNET) cases operated in our center using the endoscopic transsphenoidal approach.

Materials and Methods: Between January 2017 and February 2025, demographic, pathological, and radiological data, as well as surgical videos of patients with recurrent nonfunctioning PitNETs who underwent endoscopic transsphenoidal surgery at a single tertiary center, were retrospectively reviewed.

Results: The study included 115 patients, of whom 39 were female and 76 were male. Twenty-one patients underwent surgery three times, five patients underwent surgery four times, three patients underwent surgery five times, and two patients underwent surgery six times due to recurrent nonfunctioning PitNET.

Conclusion: Recurrence may occur following endoscopic transsphenoidal surgery. In recurrent nonfunctioning cases, patient age, sex, tumor size, and pathological indices affect the recurrence rate. The first surgery plays a critical role in pituitary neuroendocrine tumors. Initial operations performed by experienced surgeons are of paramount importance in reducing the risk of recurrence.

Keywords: pituitary adenoma, recurrent, macroadenoma, non-functional, cavernous sinus, Ki-67

Giriş

Hipofiz adenomları, beynin tabanında yer alan hipofiz bezinden kaynaklanan iyi huylu lezyonlar olup, tüm intrakraniyal tümörlerin %10 ila %25'ini oluşturmaktadır.¹ Bu tümörlerin prevalansı literatürde 100.000 kişi başına 80 ila 100 olarak bildirilmiş olup, otopsi ve radyolojik çalışmalarda beklenenden daha yaygın olduğu (%14-23) tespit edilmiştir.¹ Boyutlarına göre mikroadenom (<1 cm), makroadenom (>1 cm) ve dev adenom (>4 cm) olarak sınıflandırılırlar.²

Pitüiter Nöroendokrin tümörler, aktif hormon salgılayıp salgılamamalarına göre fonksiyonel veya non-fonksiyonel olarak ayrılır.³ Tüm pitNET'lerin %65-70'i hormon salgılamasıyla karakterizeyken⁴, non-fonksiyonel hipofiz adenomları (NFPA'lar) tüm vakaların %15 ila %35'ini oluşturmaktadır.² Bu tümörler genellikle klinik olarak sinsi bir şekilde büyüyerek, kitle etkisine bağlı semptomlar

ortaya çıkana kadar fark edilmeyebilir. En sık görülen semptomlar arasında optik kiazma basısına bağlı görme bozuklukları (bitemporal hemianopsi gibi) ve sellanın genişlemesine bağlı baş ağrıları yer almaktadır. Ayrıca, normal hipofiz bezinin basısı sonucu hipopitüitarizm (hormonal yetmezlikler), yorgunluk, iştah azalması, letarji ve kilo kaybı gibi belirtiler de görülebilir.

Hipofiz adenomlarının tedavisinde ana yöntem endoskopik transsfenoidal cerrahidir.¹ Bu cerrahi yaklaşım, nörolojik semptomların hızla giderilmesinde ve tümörün mümkün olduğunca tamamen çıkarılmasında önemli bir başarı oranına sahiptir.^{3,5} Özellikle endoskopik endonazal teknikler, Knosp derecesi 3-4 veya medial/lateral koridor tutulumu olan vakalarda daha iyi görüş alanı ve total rezeksiyon imkanı sunmaktadır. Ancak, tüm iyi huylu doğalarına rağmen, bazı hipofiz adenomları agresif davranışlar sergileyebilir ve nükse yol açabilir.

Cerrahi sonrası tümör nüksü veya progresyonu, özellikle NFPA'lar için önemli bir klinik zorluk teşkil etmektedir. Literatürde, rezidü tümörü olan hastalarda %12 ila %58 oranında nüks görülebildiği, tam rezeksiyon yapılan vakalarda bile 5-10 yıl içinde %10-20 oranında nüks yaşanabileceği belirtilmektedir.¹ Non-fonksiyonel adenomlar için ameliyat sonrası erken progresyon/ nüks oranları %12-46 arasında değişebilmektedir, bazı çalışmalarda bu oran %15-66 arasında rapor edilmiştir.² Bu durum, nüks riskini önceden belirleyebilecek güvenilir prognostik faktörlere olan ihtiyacı artırmaktadır. Kliniğimizde non-fonksiyone pitüiter adenomlarda gözlemlenen %9.5'lik nüks oranı, bu literatür aralığı içerisinde yer almaktadır.⁵

Gereç ve Yöntemler

Bu retrospektif klinik çalışmada, kliniğimizde Ocak 2017-Şubat 2025 yılları arasında hipofiz adenomu tanısıyla cerrahi tedavi uygulanan toplam 4117 hastanın tıbbi kayıtları geriye dönük olarak taranmıştır. Bu büyük kohort içerisinde, non-fonksiyonel pitNET tanısı almış hastaların klinik, radyolojik ve patolojik verileri detaylı olarak incelenmiştir (Tablo 1).

Hasta Seçimi ve Demografik Veriler

Çalışmaya dahil edilen NFPA hastaları, yaş ve cinsiyetlerine göre değerlendirilmiştir. Hastaların genel bilgileri (yaş, cinsiyet) ayrıntılı anamnezleri alınarak kaydedilmiştir (Tablo 2).

Tablo 1. pitNET Sekretuar Alt Tipleri Yüzdelik Dağılımları

pitNET sekretuar alt tipleri	Yüzdelik Oran
Prolaktinoma	%54,2
BH-Salgılayan pitNET	%29,2
Gonadotropinoma	%8,3
ACTH-salgılayan pitNET	%4,2
TSH-salgılayan pitNET	%4,2

Tablo 2. Çalışma grubundaki pitNET Hastalarının Cinsiyete Göre Tümör Boyutları

Cinsiyet	Hasta Sayısı	Tümör Boyutu <40 mm	Tümör Boyutu ≥40mm
Kadın	39	28	11
Erkek	76	54	22

Klinik ve Radyolojik Değerlendirme

Preoperatif dönemde tüm hastaların paranazal bilgisayarlı tomografi (BT) ve hipofiz manyetik rezonans incelemesi (MRI) tetkikleri yapılmıştır. Hipofiz adenomları, preoperatif tümör büyüklüğüne göre tümör boyutu 40 mm'den küçük ve tümör boyutu 40 mm'den büyük veya eşit (dev adenom) olarak gruplandırılmıştır. Post operatif dönemde de tümör boyutları ölçülerek kaydedilmiştir (Tablo 2).

Patolojik Değerlendirme

Hastaların tümör örnekleri patolojik olarak incelenmiştir. Bu incelemelerde, tümörlerin histopatolojik tiplendirmesi yapılmış ve Ki-67 proliferasyon indeksi belirlenmiştir. Bu indeks değerlerine göre hastalar sınıflandırılmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Kavernöz Sinüs İnvasyonu ile Ki-67 Değerleri Arasındaki Korelasyon

Kavernöz Sinüs İnvasyonu (KSi)	Vaka Sayısı	Vaka Yüzdesi	Ki-67 %1	Ki-67 %1-10	Ki-67 >%10
Tek Taraflı	65	%56.5	21	15	1
Bilateral	7	%6.1	11	24	3
KSi Yok	43	%37.4	29	11	0

Tablo 4. Rekürren Cerrahi İhtiyacı Olan Hasta Sayısının Yüzdelik Dağılımı

Hasta Sayısı	Re-Operasyon Sayısı	Yüzde
81	X1	70.4%
21	X2	18.2%
5	X3	4.3%
3	X4	2.5%
2	X5	1.7%

Postoperatif Takip

Postoperatif 1-3. günde hastalardan hormon profili (TSH, BH, Prolaktin, Testosteron, ACTH, Kortizol) için kan alınmıştır. Hormon tetkikleri 1-3 ay sonra tekrarlanmış ve endokrinoloji kliniği tarafından değerlendirilmiştir. Tüm hastalara kontrol amaçlı postoperatif 3. ayda hipofiz MRI tetkiki yaptırılmıştır.

Bulgular

Ocak 2017–Şubat 2025 arasında kliniğimizde toplam 4117 endoskopik transsfenoidal hipofiz cerrahisi gerçekleştirildi. Olguların 1202'si (%29,2) non-fonksiyonel, 2915'i (%70,8) sekretuar adenomdu. Sekretuar alt tip yüzdelerinde ise %54,2 prolaktinoma, %29,2 BH-salgılayan pitNET, %8,3 gonadotropinoma, %4,2 ACTH-salgılayan pitNET, %4,2 TSH-salgılayan pitNET olarak yer aldı. Kliniğinizdeki vakalarda non-sekretuar adenomların %30 oranında olması, literatürdeki genel dağılım ile uyumluluk göstermektedir.⁵

Non-sekretuar grupta nüks nedeniyle endoskopik endonazal cerrahi uygulanan 115 hasta tanımlandı; bu, opere edilen kliniğimizde opere edilen non-fonksiyone tüm vakaların %9,6'sına karşılık gelmektedir (115/1202). Rekürren kohortta 39 kadın (%33,9) ve 76 erkek (%66,1) vardı; yaş ortalaması 54 yıl olarak saptandı.

İlk ameliyat öncesi görüntülemelerde ortalama tümör çapı 16,44 mm olarak kaydedildi. Sınıflamaya göre <40 mm olanlar n=82 (%71,3), ≥40 mm (dev adenom) olanlar n=33 (%28,7) idi.

İlk ameliyat öncesi Knosp temelli değerlendirmede KSi yok n=43 (%37,4), tek taraflı KSi n=65 (%56,5), bilateral KSi n=7 (%6,1) bulundu.

Raporlanan Ki-67 dağılımı, 62 vakada “<%1”, 50 vakada “%1–10”, 3 vakada “>%10” şeklindedir.

Rekürren kohort için bildirilen toplam operasyon sayısı dağılımı (raporlanan n=115): 2 kez opere n=81 (%72,3), 3 kez n=24 (%18,8), 4 kez n=5 (%4,5), 5 kez n=3 (%2,7), 6 kez n=2 (%1,8).

Tartışma

Bu tek merkezli, 115 hasta barındıran seride, non-fonksiyone kohort içinde yeniden cerrahi gerektiren non fonksiyone pitNET oranı %9,6 olarak saptandı . Bu değer, transsfenoidal hipofiz cerrahisi literatüründe GTR sonrası bildirilen uzun dönem rekürrens oranlarının çoğu seride tek haneli kaldığı; STR/NTR durumlarında ise belirgin biçimde yükseldiği bulgularıyla uyumludur. Örneğin, Dallapiazza ve ark. GTR sonrası ortalama 53 ayda %12 rekürrens bildirirken; sistematik özetlerde GTR sonrası rekürrens aralığı %7–33 olarak verilmiştir.^{4,6}

Kavernöz sinüs invazyonu (KSi) ve “dev adenom” yükünün rekürren seride yüksek oluşu (sırasıyla tek taraf %56,5, bilateral %6,1; dev adenom %28,7) beklenen bir patern olup, tam rezeksiyon olasılığının Knosp derecesiyle ters korele olduğuna dair güçlü kanıtlarla paraleldir. ³Endoskopik seriler, Knosp/Revize-Knosp sınıflaması ile GTR arasındaki negatif ilişkiyi tutarlı biçimde göstermiştir. Knosp 4 olgularda dahi agresif/amaçlı rezeksiyon stratejilerinin sınırlılıkları ve rezidüye bağlı rekürrens eğilimi vurgulanmıştır. Bu bağlamda, bizim rekürren kohort profilimiz literatürdeki cerrahi-teknik zorluk spektrumuyla uyumludur.

Dev adenomlarda endoskopik yaklaşımın görselleştirme üstünlüğüne karşın, GTR oranlarının sınırlı kaldığı ve sıklıkla çoklu tedavi

gereksinimi doğduğu literatüre geçmiştir. Örneğin geniş serilerde dev adenomlarda GTR ~%35 civarında raporlanmış; hacimsel $\geq$ %75 rezeksiyon, görsel ve endokrin düzelme sağlayabilse de rekürrens kontrolünde adjuvan tedaviler sıklıkla gündemegelmektedir. Çalışmamızdaki devadenom yükü, bu uluslararası deneyimle uyumlu bir hasta karmasını işaret etmektedir. Proliferasyon indeksi (Ki-67) rekürrensle ilişkili önemli fakat eşik değeri tartışmalı bir biyobelirteçtir.⁷ Çok sayıda çalışma %3 ve üzerini artmış riskle ilişkilendirirken; bazı seriler >%5 için daha belirgin bir ilişki bildirmiştir. Bununla birlikte, tahmin doğruluğu çalışmadan çalışmaya değişmekte ve tek başına Ki-67'ye dayalı öngörü güvenilir değildir; anatomik (Knosp/kompartman), cerrahi (rezeksiyon derecesi) ve klinik değişkenlerle çok değişkenli olarak ele alınması önerilir.³

Dev adenom (≥ 40 mm) oranımızın rekürren alt kümede yüksek oluşu, lateral/parasellar kompartmanlara uzanımına eşlik ettiği geniş hacimli pitNET'lerde "tam rezeksiyon + kalıcı kontrol" hedefinin sınırlı kaldığını düşündürmüştür. Kavernöz sinüs kompartman invazyonu üzerine odaklanan yakın tarihli diziler, çok katmanlı (medial/lateral, süperior/inferior) yayılımın cerrahi planlamayı ve kalıcı kontrol olasılığını belirgin biçimde etkilediğini göstermektedir. Bu bağlamda dev + KSi fenotipinin yoğunlaştığı rekürren havuz, literatürde betimlenen zor cerrahi biyomekaniği ile uyumludur.⁸

Bu veriler ışığında, rekürren non-sekretuar adenomların yönetiminde risk faktörleri üç eksene oturmalıdır: (i) anatomik karmaşıklık (Knosp derecesi), (ii) patoloji (Ki-67), (iii) adenom boyutu.⁹

Nüks riskini tahmin etmek için postoperatif rezidü, yaş, immünohistolojik alt tipler, invazyon derecesi (Knosp sınıflaması), tümör boyutu, Ki-67 proliferasyon indeksi ve postoperatif

radoterapi gibi çeşitli klinik ve biyolojik faktörler incelenmektedir. Ancak, yapılan birçok çalışmaya göre, hiçbir tekli belirteç hipofiz adenomu nüksünü bağımsız olarak güvenilir bir şekilde tahmin edememektedir. Non-fonksiyone olgularda yeniden cerrahi gerektiren rekürrens yükünü niceliksel olarak ortaya koymak (115/1202 $\approx$ %9,6), rekürren kohortun morfolojik-klinik profilini tanımlamak ve yaş, cinsiyet, tümör boyutu, KSi ve Ki-67 ile rekürrens/tekrar cerrahi paternleri arasındaki ilişkileri değerlendirmek bu çalışmanın temelini oluşturmaktadır. Yüksek riskli hastaların erken dönemde belirlenmesine ve tedavi stratejilerinin buna göre ayarlanarak uzun vadeli başarı oranlarının iyileştirilmesine olanak tanımaktadır.^{6,10}

Etik kurul onayı

Bu çalışma Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (onay tarihi: 02.09.2025, numarası: 2025/332). Çalışmaya katılan tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Yazarlık katkısı

Çalışma konsepti ve tasarımı: AE; veri toplama: SA; sonuçların analizi ve yorumlanması: MÇ, İA, AE; makaleyi hazırlama: AE, SA. Yazar(lar) sonuçları gözden geçirmiş ve makalenin son halini onaylamıştır.

Finansman

Yazar(lar), çalışmanın herhangi bir finansal destek almadığını beyan etmiştir.

Çıkar çatışması

Yazar(lar) herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

Ethical approval

This study has been approved by the Kocaeli University Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee (approval date: 02.09.2025, number: 2025/332). Written informed consent was obtained from the participants.

Author contribution

Study conception and design: AE; data collection: SA; analysis and interpretation of results: MÇ, İA, AE; draft manuscript preparation: AE, SA. The author(s) reviewed the results and approved the final version of the article.

Source of funding

The authors declare the study received no funding.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Kaynakça

1. Machado LF, Elias PCL, Moreira AC, Dos Santos AC, Murta Junior LO. MRI radiomics for the prediction of recurrence in patients with clinically non-functioning pituitary macroadenomas. *Comput Biol Med* 2020; 124: 103966. [\[Crossref\]](#)
2. McClure JJ, Chatrath A, Robison TR, Jane JA. Conditioned recurrence-free survival following gross-total resection of nonfunctioning pituitary adenoma: a single-surgeon, single-center retrospective study. *J Neurosurg* 2023; 140: 1614-1619. [\[Crossref\]](#)
3. Lee MH, Lee JH, Seol HJ, et al. Clinical Concerns about Recurrence of Non-Functioning Pituitary Adenoma. *Brain Tumor Res Treat* 2016; 4: 1-7. [\[Crossref\]](#)
4. Lu L, Wan X, Xu Y, Chen J, Shu K, Lei T. Prognostic Factors for Recurrence in Pituitary Adenomas: Recent Progress and Future Directions. *Diagnostics (Basel)* 2022; 12: 977. [\[Crossref\]](#)
5. Zhong J, Chen Y, Wang M, et al. Risk factor analysis and prediction model to establish recurrence or progression of non-functioning pituitary adenomas in men after transnasal sphenoidal surgery. *Sci Rep* 2024; 14: 21607. [\[Crossref\]](#)
6. Ko CC, Chang CH, Chen TY, et al. Solid tumor size for prediction of recurrence in large and giant non-functioning pituitary adenomas. *Neurosurg Rev* 2022; 45: 1401-1411. [\[Crossref\]](#)
7. Chen W, Wang M, Duan C, et al. Prediction of the Recurrence of Non-Functioning Pituitary Adenomas Using Preoperative Supra-Intra Sellar Volume and Tumor-Carotid Distance. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12: 748997. [\[Crossref\]](#)
8. Dallapiazza RF, Grober Y, Starke RM, Laws ER, Jane JA. Long-term results of endonasal endoscopic transsphenoidal resection of nonfunctioning pituitary macroadenomas. *Neurosurgery* 2015; 76: 42-52; discussion 52-3. [\[Crossref\]](#)
9. Gong X, Zhuo Y, Yuan H, et al. Outcome of Endoscopic Transsphenoidal Surgery for Recurrent or Residual Pituitary Adenomas and Comparison to Non-Recurrent or Residual Cohort by Propensity Score Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 837025. [\[Crossref\]](#)
10. Yang F, Bi Y, Zhou Q, et al. Pituitary adenoma with cavernous sinus compartment penetration and intracranial extension: surgical anatomy, approach, and outcomes. *Front Oncol* 2023; 13: 1169224. [\[Crossref\]](#)