

## بررسی و مقایسه پیامد یک ساله استفاده از آنالوگ طولانی اثر سوماتواستاتین و جراحی مجدد در بیماران آکرومگالی عود کرده و بهبود نیافته مراجعه کننده به کلینیک چند تخصصی هیپوفیز بیمارستان سینا در سال‌های 1392 - 1397

دکتر سعید دلفاردي\*، دکتر پیمانہ حیدریان\*\*، دکتر کوروش کریمی یارندی\*\*\*، دکتر محمد شیرانی\*\*\*\*  
دکتر عباس امیرجمشیدی\*\*\*\*\*

### چکیده:

**زمینه و هدف:** در بیماران آکرومگال تازه شناخته شده، مقالات متعددی جهت بررسی دو روش آنالوگ سوماتواستاتین و جراحی مجدد موجود می‌باشند، اما در موارد آکرومگالی عود کرده و بهبود نیافته مطالعات اندکی انجام شده است. هدف این طرح مقایسه پیامد یکساله روش‌های جراحی و استفاده از آنالوگ طولانی اثر سوماتواستاتین در بیماران آکرومگالی عود کرده و بهبود نیافته می‌باشد.

**مواد و روش‌ها:** این یک مطالعه همگروهی تاریخی (کوهورت هیستوریکال) است. جمعیت مورد مطالعه شامل بیماران مبتلا به آکرومگالی عود کرده و آکرومگالی بهبود نیافته مراجعه کننده به کلینیک هیپوفیز بیمارستان سینا بین سال‌های 97-92 می‌باشد. به تمام بیماران فوق دو روش درمانی جراحی مجدد و درمان مدیکال (آنالوگ سوماتواستاتین) ارائه شد. هر دو روش برای تمام بیماران این مطالعه مناسب بوده و هیچ کدام کنترااندیکاسیون مطلق نداشته‌اند، در مورد اینکه روش جراحی روش درمان ارجح است توضیح داده شد. بر حسب خواست بیماران روش درمانی انتخاب گردید. بیماران در بازه‌های زمانی منظم (3، 6 و 12 ماه) تحت بررسی قرار گرفته و پاسخ درمانی آنها مورد مقایسه قرار گرفت (MRI، GH، OGTT-GH، IGF1 هیپوفیز و میدان دید). داده‌های کمی با تی - تست و داده‌های کیفی با آزمون کای اسکوار توسط نرم افزار SPSS 26 مقایسه شدند.

**یافته‌ها:** در گروه جراحی با 14 بیمار، تعداد ماکروآدنوم‌ها 6 عدد (43%) و میکروآدنوم‌ها 8 عدد (57%) بودند، بهبودی کل در 8 نفر (57%) و پیامد مطلوب در 9 نفر (64%) مشاهده گردید. در گروه دارویی با 16 بیمار، میزان بهبودی در 10 نفر (62%) از افراد گزارش شد که از این تعداد 8 بیمار میکروآدنوم و 2 نفر ماکروآدنوم بودند. پیامد مطلوب در 4 نفر از افراد (25%) گزارش شد. پیامد مطلوب با اختلاف معناداری ( $P\text{-value} = 0/030$ ) در گروه جراحی بیشتر مشاهده شد.

**نتیجه‌گیری:** در موارد آکرومگالی مونوهورمونال خالص غیرمتاستاتیک عود کرده و بهبود نیافته که توده قابل شناسایی و قابل دسترسی جراحی در تصویربرداری دارند به نظر می‌رسد، درمان جراحی به عنوان روش انتخابی بهتر باشد و این مطلب نیازمند بررسی بیشتر با مطالعات دارای حجم نمونه بالاتر و دوره پیگیری بیشتر است. در مواردی که ترجیح بیمار درمان دارویی است و یا ریسک جراحی بالا بوده یا دسترسی به تومور امکان‌پذیر نیست توصیه به درمان دارویی با آنالوگ‌های سوماتواستاتین قابل انجام است.

### واژه‌های کلیدی: آکرومگالی، آنالوگ سوماتواستاتین، جراحی مجدد، آدنوم، هیپوفیز

نویسنده پاسخگو: دکتر عباس امیرجمشیدی  
تلفن: 66701045

E-mail: [abamirjamshidi@yahoo.com](mailto:abamirjamshidi@yahoo.com)

\* دستیار گروه جراحی مغز و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان سینا  
\*\* دانشیار گروه داخلی (اندوکرینولوژی)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان سینا  
\*\*\* استادیار گروه جراحی مغز و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان سینا  
\*\*\*\* دانشیار گروه جراحی مغز و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان سینا  
\*\*\*\*\* استاد گروه جراحی مغز و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان سینا

تاریخ وصول: 1399/10/17

تاریخ پذیرش: 1400/01/10

## زمینه و هدف

آکرومگالی با ترشح بیش از حد هورمون رشد مشخص می‌شود که تقریباً همیشه این ترشح از آدنوم هیپوفیز می‌باشد.<sup>1</sup> جراحی ترانس اسفنوئید هنوز بهترین خط اول درمان در آکرومگالی است، اما موارد عود کرده و بهبود نیافته به دنبال جراحی اولیه هنوز یک چالش است.<sup>2,3</sup> آکرومگالی با شیوع 5-6 مورد در هر 100000 جمعیت و بروز 3-4 مورد در هر یک میلیون نفر یک اختلال ناشایع است.<sup>3</sup> اما با نرخ مرگ و میر بیش از دو برابر جمعیت معمول درمان مؤثر آکرومگالی حیات بخش می‌باشد.<sup>4,5</sup>

هدف از درمان در بیماران آکرومگال کنترل علائم و نشانه‌های بیماری و کاهش سطح سرمی هورمون رشد و IGF1 و توقف رشد یا کوچک شدن آدنوم هیپوفیز است.<sup>6</sup> گزینه‌های درمانی متعدد برای آکرومگالی موجود است (مثل: جراحی از نوع ترانس کرانیال یا ترانس اسفنوئید، رادیوتراپی و آنالوگ‌های سوماتواستاتین). در بیماران آکرومگال تازه شناخته شده مقالات متعددی جهت مقایسه دو روش آنالوگ سوماتواستاتین و جراحی موجود می‌باشد، اما در موارد آکرومگالی عود کرده (Recurrent) و بهبود نیافته (Persistent) مطالعات اندکی انجام شده است.<sup>7,8</sup> در این مطالعه تصمیم بر این داریم که در موارد آکرومگالی عود کرده و بهبود نیافته دو روش جراحی و آنالوگ سوماتواستاتین طولانی اثر را از نظر تأثیر بر مهار هورمون رشد و IGF1 و کنترل سایز آدنوم و جلوگیری در ایجاد نقص بینایی جدید با هم مقایسه کنیم.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه یک مطالعه همگروهی تاریخی (کوهورت هیستوریکال) است. جمعیت مورد مطالعه شامل بیماران مبتلا به آکرومگالی عود کرده و آکرومگالی بهبود نیافته بودند. طبق تعریف، موارد عود کرده به بیماران آکرومگالی اطلاق می‌شود که تحت جراحی قرار گرفته‌اند و بهبودی (Remission) حاصل شده است (IGF1 نرمال و  $GH > 2/5 \text{ ng/mL}$ ) اما مجدداً مقادیر  $GH$  پاتولوژیک پیدا کردند ( $GH < 5 \text{ ng/mL}$ ) یا IGF1 خارج از محدوده نرمال) و در ام آر آی آنها نیز عود تومور گزارش شده باشد. آکرومگالی بهبود نیافته به مواردی اشاره می‌گردد که پس از جراحی اول به بهبودی هورمونی نرفته و در ام آر آی آنها نیز عود تومور گزارش شده باشد. به کلیه مراجعه‌کنندگان به

کلینیک هیپوفیز بیمارستان سینا در بین سال‌های 92-97 انتخاب میان دو روش درمانی جراحی مجدد یا درمان مدیکال شامل تزریق ماهانه عضلانی آنالوگ‌های طولی الاثر سوماتواستاتین، Sandostatin LA (اکترئوتاید) شرکت نوارتیس پیشنهاد شد. هر دو روش برای تمام بیماران این مطالعه مناسب بوده و هیچ یک کنتراندیکاسیون مطلق ندارد و در مورد اینکه روش جراحی روش درمان ارجح است، توضیح داده شد. بر حسب خواست بیماران روش درمانی انتخاب گردید. بیماران در بازه‌های زمانی منظم (3 و 6 و 12 ماه) تحت بررسی قرار گرفتند و پاسخ درمانی آنها مورد مقایسه قرار گرفت (OGTT-GH, IGF1, GH و MRI و هیپوفیز و علایم بالینی). در این مطالعه پاسخ درمانی به صورت سطح  $GH > 2/5 \text{ ng/mL}$  و IGF1 در محدوده نرمال بر اساس سن و جنس بیمار تعریف گردید. بیماران گروه آنالوگ طولانی اثر سوماتواستاتین به صورت ماهانه 20mg آنالوگ طولانی اثر سوماتواستاتین عضلانی دریافت کردند. دو گروه در فاصله 3 ماه پس از شروع سوماتواستاتین و انجام جراحی تحت بررسی هورمونی قرار گرفتند (GH, IGF1). داده‌ها ثبت گردید و میانگین داده‌های دو گروه با هم مقایسه شد. در آنهایی که در ویزیت پس از سه ماه  $GH < 2/5 \text{ ng/mL}$  و IGF1 بیش از محدوده نرمال داشتند دوز سوماتواستاتین به 30 mg عضلانی ماهانه تغییر یافت. در فاصله شش ماه پس از جراحی و شروع سوماتواستاتین مجدداً آزمایشات هورمونی (GH, IGF1)، پریمتری و ام آر آی انجام گردید. در صورت نقص میدان بینایی جدید در پریمتری و افزایش سایز آدنوم در ام آر آی در گروه سوماتواستاتین توصیه به جراحی شد و این افراد به عنوان عدم پاسخ ثبت گردیدند. درصدی از اعضای دو گروه که نقص میدان بینایی جدید و افزایش سایز آدنوم داشتند با هم مقایسه شدند و در این مقطع زمانی مجدد میانگین داده‌های هورمونی دو گروه محاسبه و مقایسه گردید.

در فاصله 12 ماه پس از جراحی مجدد و یا شروع آنالوگ طولانی اثر سوماتواستاتین مجدد آزمایشات هورمونی، پریمتری و ام آر آی انجام گردید و اقدامات انجام شده در مقطع شش ماهه جهت بررسی و مقایسه داده‌ها مجدد تکرار شد. در این مرحله نهایتاً درصدی از دو گروه که بهبود نیافته و یا مجدد دچار عود شده‌اند، نیز مشخص گردید.

14- نابینایی دوطرفه (به علت عدم امکان بررسی نقص میدان بینایی جدید).

15- سابقه مشکلات مغزی و سکتة مغزی شدید (به علت اشکال در شرح حال گیری و پیگیری)

16- بیمارانی که به هر علت پیگیری نداشتند.

### روش تصویر برداری

ام آر آی توسط دستگاه 1/5 تسلا زمینس بیمارستان سینا انجام و در نماهای T1 و T2 و T1 با تزریق گادولینیوم و مقاطع آگزیکال و کروئال و ساژیتال توسط یک جراح اعصاب تفسیر شد.

### تست های هورمونی

اندازه گیری هورمون رشد به روش رادیوایمونواسی با کیت Spectraia انجام شد. محدوده پایین دست تشخیص IGF1, GH 0/01 ng/ml بود.

اندازه گیری IGF1 به روش رادیوایمونواسی با محدوده پایین دست تشخیص 2/06 ng/ml و محدوده نرمال IGF1 (120-407 ng/ml) صورت گرفت.

پایش بیماران در هر ویزیت توسط گروه متشکل از متخصص جراح اعصاب، متخصص غدد، متخصص گوش و حلق و بینی و دستیار جراحی اعصاب با بررسی سه محور بالینی، هورمونی و تصویر برداری در کلینیک تخصصی هیپوفیز بیمارستان سینا انجام شد. برای توصیف داده ها از میانگین، میانه، دامنه و درصد استفاده شد. بسته به نوع متغیرهای مد نظر، آزمون های تی زوجی و آزمون کای مربع برای مقایسه نتایج مورد استفاده قرار گرفت (سطح معناداری  $P\text{-value} < 0/05$ ). تمامی آنالیزها توسط SPSS 26 صورت گرفت.

### یافته ها

#### گروه درمان جراحی مجدد

در گروه جراحی در فرآیند جمع آوری داده ها بیماران با پیگیری ناقص از مطالعه حذف شدند، نهایتاً در گروه جراحی مجدد داده های 14 مورد جمع آوری و آنالیز شد که از این تعداد 6 نفر (43%) مرد و 8 نفر (57%) زن بودند و میانه سنی آنها 46/5 سال و میانگین سنی 46/9 سال با انحراف معیار 10/24 بود. در این گروه تعداد میکروآدنومها (سایز  $1 \leq$  سانتیمتر) 6 عدد و میکروآدنومها

دو گروه در پایان پیگیری یک ساله از نظر پیامد مطلوب (سطح  $OGTT\ GH > 1\ ng/mL$  و عدم افزایش ابعاد آدنوم و عدم ایجاد نقص بینایی جدید) مقایسه شدند.

### معیارهای ورود به مطالعه

- بیماران بین 18-70 سال

- بیماران آکرومگال عود کرده (توضیح در بالا آمده است) و بهبود نیافته (قبل از این جراحی شده، اما بهبودی حاصل نشده)

- مونوهورمونال بودن آدنوم (آدنوم سلول های سوماتوتروف مترشحه هورمون رشد)

### معیارهای خروج از مطالعه

1- بیماران با سابقه سایکوز و اختلال شناختی که شرح حال گیری و پیگیری را دشوار می کند.

2- بیمارانی که هر گونه منعی جهت انجام ام آر آی داشته باشند (نظیر کلاستروفوبیا، ایمپلنت فلزی).

3- بیمارانی که به علت مشکلات زمینه ای متعدد ریسک بالا برای جراحی دارند.

4- ایجاد نقص میدان بینایی جدید که درمان غیر جراحی برای آنها مطلوب نباشد (عدم ثبات علایم بینایی مرتبط).

5- آپوبلکسی هیپوفیز

6- آکرومگالی مهاجم یا Invasive (مواردی که علت عود یا عدم پاسخ به درمان ناشی از تهاجم به سینوس کاورنوس یا ساختارهای اطراف آن باشد و امکان جراحی به عنوان درمان قطعی و کامل جهت آنها مطرح نباشد).

7- موارد نقص عصبی جدید به علت اثر فشاری توده که درمان انتخابی آنها فقط جراحی باشد.

8- بیمارانی که به علت مشکلات مالی پیگیری نداشتند.

9- کله لیتیاژیس سمپتوماتیک: مورد منع مصرف درمان با آنالوگ سوماتواستاتین است.

10- بیمارانی که مقادیر هورمونی بالا دارند ولیکن توده قابل رویت واضح در ام آر آی ندارند.

11- بارداری بیمار به علت مشکلات پیشرو جهت جراحی و منع مصرف آنالوگ طولانی اثر سوماتواستاتین

12- آکرومگالی متاستاتیک

13- تومورهای شناخته شده مترشحه GHRH

IGF1 نرمال (طبق رفرنس آزمایشگاهی) در ماه‌های 3، 6 و 12 به ترتیب در 3، 9 و 13 نفر از بیماران، نرمال گزارش شد.

تعداد افرادی که OGTT (GH) نرمال یک ساله ( $1 \text{ ng/ml}$ ) داشتند 4 نفر بود. در گروه درمان دارویی با آنالوگ سوماتواستاتین افزایش سایز و اختلال میدان بینایی جدید در مدت پیگیری یک ساله گزارش نشد.

بهبودی هورمونی (Remission) در ماه 12 در 10 نفر (62%) از افراد گروه دارویی گزارش شد که از این تعداد 8 بیمار میکروآدنوم و 2 نفر ماکروآدنوم بودند.

پیامد مطلوب در 4 نفر (25%) از افراد گزارش شد. طبق آزمون کای اسکوار میکرو یا ماکرو بودن آدنوم ارتباطی با میزان بهبودی در گروه درمان دارویی نداشت ( $P\text{-value} = 0/868$ ).

طبق آزمون کای اسکوار با تقسیم‌بندی بیماران به دو گروه زیر 50 سال و بالای 50 سال، مشاهده شد که سن زیر 50 سال در این گروه دارویی با میزان بهبودی (Remission) ارتباط معناداری ندارد ( $P\text{-value} = 0/182$ ).

در مقایسه پیامد مطلوب موارد عود کرده و بهبود نیافته گروه دارویی تفاوت معناداری مشاهده نشد ( $P\text{-value} = 0/0550$ ).

دو گروه از نظر سن ( $P\text{-value} = 0/094$ )، جنسیت ( $P\text{-value} = 0/695$ )، تعداد میکروآدنوم / میکروآدنوم ( $P\text{-value} = 0/150$ )، تعداد موارد عود کرده / بهبود نیافته ( $P\text{-value} = 0/295$ ) و سطح GH اولیه ( $P\text{-value} = 0/127$ ) تفاوت معناداری نداشتند (جدول 1).

دو گروه از نظر پیامد مطلوب طبق آزمون کای اسکوار اختلاف معناداری داشتند ( $P\text{-value} = 0/030$ ).

در مقایسه GH سه ماهه دو گروه جراحی و دارویی با آزمون Paired Sample t Test، برتری درمان جراحی مشاهده گردید ( $P\text{-value} = 0/037$ ).

در مقایسه GH ماه 12 دو گروه جراحی و دارویی، طبق آزمون Paired sample t Test اختلاف معناداری رویت نشد ( $P\text{-value} = 0/558$ ).

در مقایسه IGF1 ماه 12 دو گروه جراحی و دارویی طبق آزمون Paired sample t Test اختلاف معناداری رویت نشد ( $P\text{-value} = 0/297$ ).

(سایز  $>$  آسانتیمتر) 8 عدد بودند. مقادیر GH نرمال ( $2/5 \text{ ng/ml}$ ) در ماه 3، 6 و 12 پیگیری به ترتیب در 6، 8 و 9 نفر از بیماران رویت شد.

مقادیر نرمال IGF1 (مطابق منابع آزمایشگاه) در ماه 12 پیگیری، در 11 نفر از بیماران گروه جراحی رویت شد. در این گروه تعداد بیماران عود کرده 7 نفر و تعداد بیماران بهبود نیافته 7 نفر بود. در این گروه رویکرد (اپروچ) جراحی اولیه در 13 نفر ترانس اسفنوئید و در یک نفر ترانس کرانیال بود در جراحی مجدد همگی بیماران با رویکرد ترانس اسفنوئید جراحی شدند. تعداد افرادی که در ماه 12 OGTT (GH) نرمال ( $1 \text{ ng/ml}$ ) داشتند 9 نفر (64% موارد) بود. تعداد موارد تخلیه کامل یا [Gross Total Resection (GTR)] در گروه جراحی 12 نفر بود (85% موارد). نقص میدان بینایی جدید به دنبال جراحی مجدد مشاهده نشد. میزان بهبودی هورمونی 57% (8 نفر) و میزان پیامد مطلوب 64% (9 نفر) بود. طبق آزمون کای اسکوار سایز آدنوم (میکرو / ماکرو) ارتباطی با میزان بهبودی هورمونی آدنوم نداشت ( $P\text{-value} = 0/639$ ). طبق آزمون کای اسکوار با تقسیم‌بندی بیماران به دو گروه زیر 50 سال و بالای 50 سال، مشاهده شد که سن زیر 50 سال در این گروه جراحی با میزان بهبودی هورمونی (Remission) ارتباط معناداری ندارد ( $P\text{-value} = 0/872$ ).

در مقایسه پیامد مطلوب موارد عود کرده و بهبود نیافته گروه جراحی تفاوت معناداری مشاهده نشد ( $P\text{-value} = 0/094$ ).

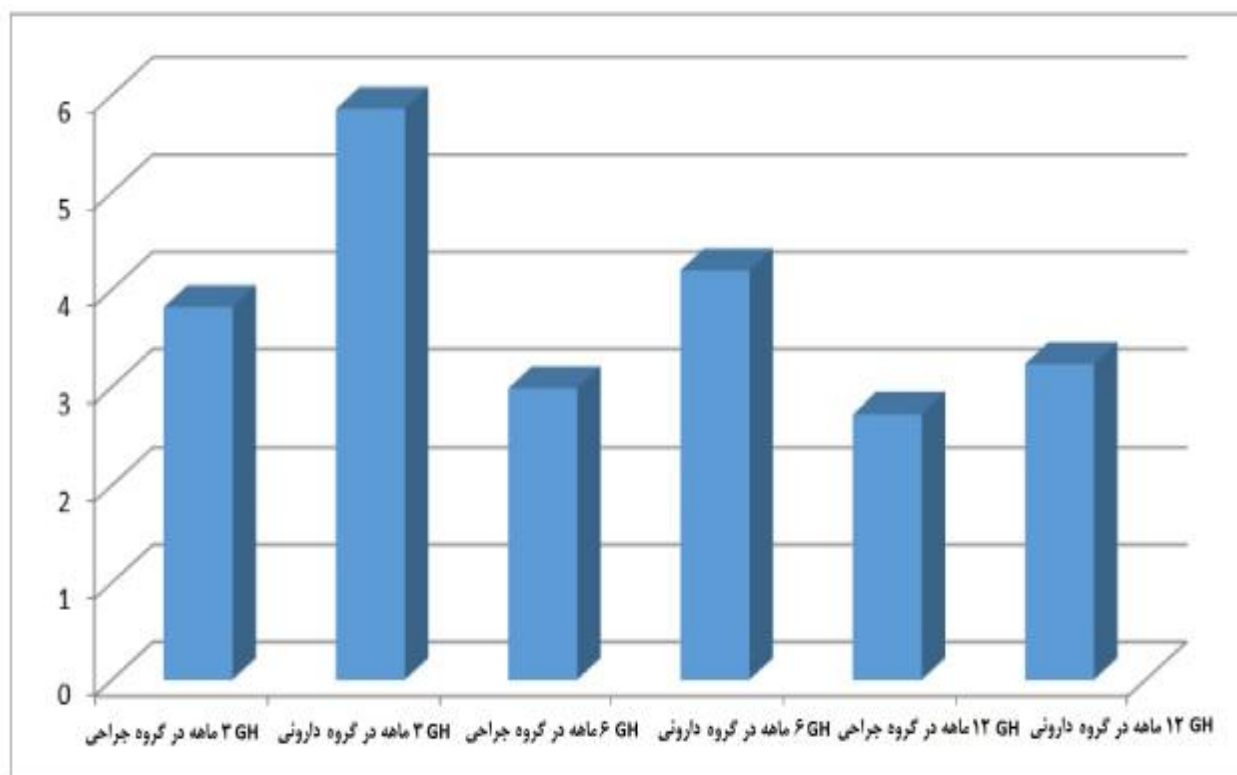
### گروه درمان دارویی (Somatostatin Analogue)

در گروه درمان دارویی بیماران با پیگیری ناقص از مطالعه کنار گذاشته شدند، نهایتاً داده‌های 16 مریض در این گروه جمع‌آوری شد که از این تعداد 8 نفر (50%) مرد و 8 نفر (50%) زن بودند. تعداد میکروآدنوم‌ها 13 عدد (81%) و ماکروآدنوم‌ها 3 عدد (19%) بود. میان سن بیماران 40 سال، میانگین سن بیماران 38 سال و واریانس 164/51 و انحراف معیار 12/82 بود. تعداد بیماران عود کرده 11 نفر و تعداد موارد بهبود نیافته 5 نفر بود.

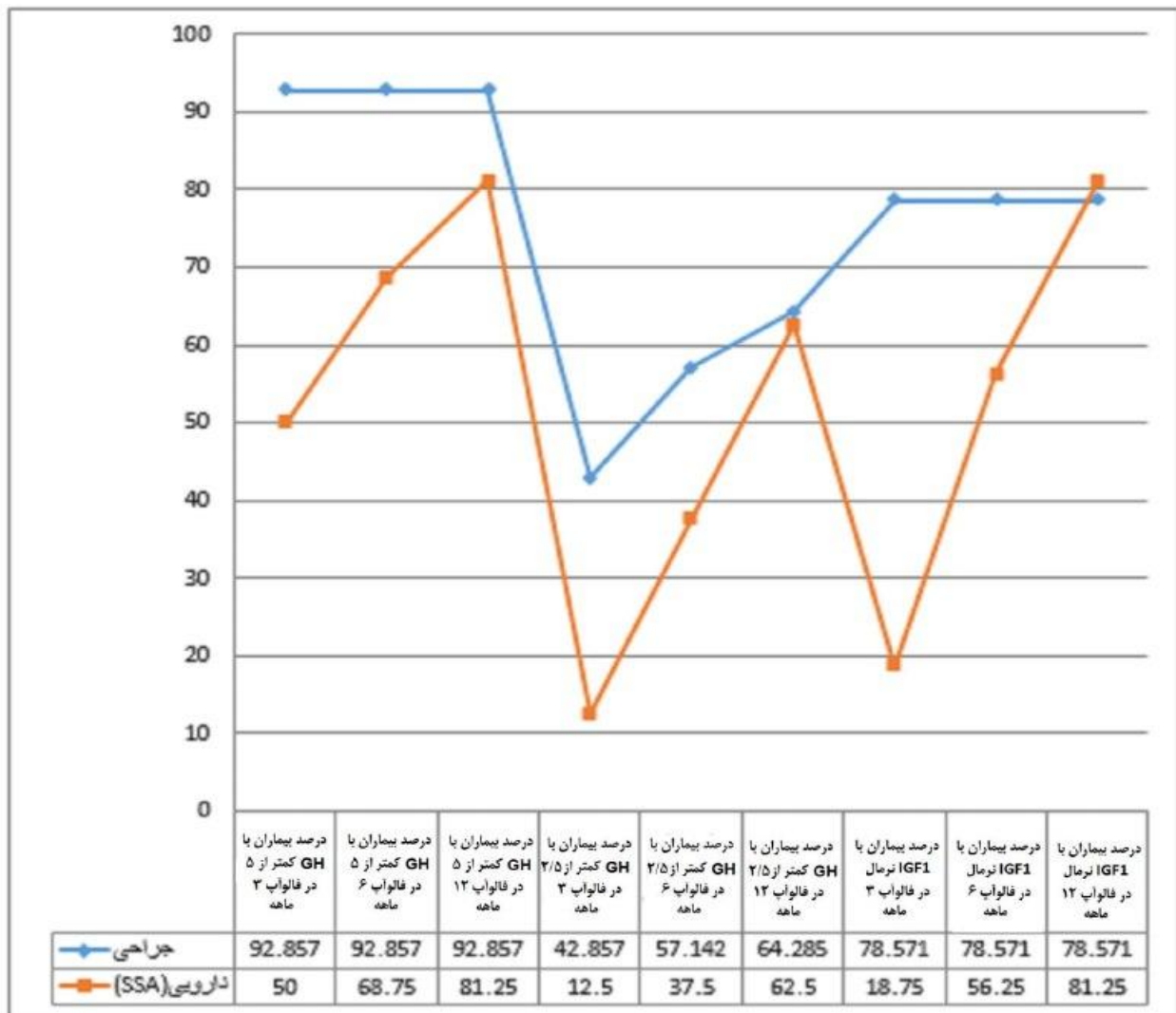
مدت پیگیری بیماران 12 ماه بود. GH نرمال ( $2/5 \text{ ng/ml}$ ) در ماه 3، 6 و 12 به ترتیب در 2، 6 و 10 نفر از بیماران مشاهده شد.

جدول 1- بررسی همگونی دو گروه

گروه	میانگین سن $\pm$ 2 انحراف معیار	M/F	میکروآدنوم / ماکروآدنوم	عود کرده / بهبود نیافته	میانگین GH اولیه
جراحی	10/246 $\pm$ 46/928	6/8	8/6	7/7	26/18824
دارویی	12/826 $\pm$ 38/375	8/8	13/3	11/5	21/17143
مقدار احتمال	0/094	0/69	0/15	0/295	0/127



تصویر 1- مقایسه GH دو گروه



تصویر 2- درصد بیماران با GH و IGF1 نرمال

عوارض سیستمیک بیماری همانند تغییر در مشخصات چهره، اختلالات اندوکراین و ناهنجاری‌های قلبی عروقی به علت ترشح بیش از حد هورمون رشد (GH) و فاکتور رشد شبه انسولین (IGF1) می‌باشد. اعتقاد بر این است که این اختلالات قابل برگشت یا حداقل قابل بهبود نسبی به وسیله نرمال شدن این دو هورمون می‌باشند. درمان خط اول برای میکروآدنوم اینتراسلار، ماکروآدنوم غیر مهاجم و آدنوم مهاجم با وجود نقص عصبی جراحی است.<sup>9</sup>

مطالعات اندکی در مورد بیماران آکرومگالی عود کرده و بهبود نیافته یافت می‌شود.<sup>10-17</sup>

میزان بروز پیامد مطلوب در موارد عود در دو گروه جراحی و دارویی جداگانه مقایسه شد که بصورت معناداری ( $P\text{-value} = 0/007$ ) به نفع جراحی بود. پیامد مطلوب در موارد بهبود نیافته نیز در دو گروه جراحی و دارویی جداگانه مقایسه شد که این بار تفاوت معناداری ( $P\text{-value} = 0/724$ ) مشاهده نگردید.

#### بحث

آکرومگالی به عنوان بیماری که با ترشح بیش از حد هورمون رشد که عمدتاً به علت آدنوم هیپوفیز است، شناخته می‌شود.

جراحی ترانس اسفنوئیدال مجدد منجر به میزان درمان 58/5 درصدی در بیماران آکرومگالی عود کرده و بهبود نیافته در زمان یک ساله می‌شود.<sup>24</sup>

در مطالعه ما میزان بهبودی به دنبال جراحی مجدد 57% بود که با مطالعات قبلی انجام شده هم‌خوانی دارد. میزان پیامد مطلوب نیز 64% بود (تفاوت درصد در بهبودی و پیامد مطلوب به علت حذف مقوله IGF1 نرمال در تعریف پیامد مطلوب است).

آنالوگ سوماتواستاتین توسط ACG (Acromegaly and Consensus group) و AAACE (American Association of Endocrinologists) به عنوان خط اول درمان در بیماران زیر توصیه شده است:

### بیماران با ریسک جراحی بالا

- بیماران با تومور و درگیری اکستراسلار (بدون فشار روی کیاسما) و احتمال کم علاج با جراحی  
- بیمارانی که درمان دارویی را ترجیح می‌دهند.<sup>23</sup>

- درمان دارویی راه درمانی آینده جهت آکرومگالی عود کرده و بهبود نیافته است.

آنالوگ سوماتواستاتین با فرم تزریق ماهانه (LA) به عنوان خط اول درمان دارویی در موارد آکرومگالی عود کرده و بهبود نیافته می‌باشد. اکثریتاً با 67% نرمالیزاسیون IGF1 و 57% مهار کافی GH به عنوان یک درمان مؤثر شناخته می‌شود.<sup>24</sup>

نکته متمایز کننده مطالعه ما نسبت به سایر مطالعات این می‌باشد که بیماران گروه دارویی همگی دارای تومور قابل تشخیص در ام آر آی بودند که Amenable به جراحی بود و به عنوان روش ارجح درمان، جراحی مجدد به بیماران این گروه پیشنهاد شد، اما این بیماران درمان دارویی را ترجیح دادند و نهایتاً در این گروه دارویی قرار گرفتند.

در مطالعه ما در گروه دارویی بهبود هورمونی در 62% افراد و پیامد مطلوب در 25% افراد مشاهده شد، که همگی با مطالعات قبلی منتشر شده هم‌خوانی دارد. پیامد مطلوب به صورت معناداری در گروه جراحی بیشتر بود ( $P\text{-value} = 0/030$ ).

در این مطالعه ما به مطالعه و بررسی پیامدهای جراحی مجدد و درمان دارویی در بیماران آکرومگالی عود کرده و بهبود نیافته با مدت پیگیری یک ساله پرداختیم. تعداد نمونه‌ها در مطالعه ما کم بود که با توجه به شیوع کم آکرومگالی ریکارنت (0/2% موارد) توجیه می‌شود.<sup>18</sup> علاوه بر این، فرکانس عود تومور قویاً مرتبط با دقت کرایتریای مورد استفاده جهت تعیین بهبود هورمونی می‌باشد. هر چه کرایتریا سخت‌گیرانه‌تر باشد، میزان بهبود هورمونی کوتاه مدت و متعاقباً احتمال عود طولانی‌مدت نیز کمتر خواهد بود.<sup>18</sup> در ضمن تعداد نمونه‌های مطالعه ما با مقالات گزارش شده هم‌خوانی دارد (چند نمونه از این مطالعات در ادامه آورده می‌شود). معمولاً بیماران دچار آکرومگالی دارای ماکروآدنوم هستند،<sup>2</sup> اما در مطالعه ما تعداد میکروآدنوم‌ها بیشتر بوده است، این می‌تواند بدان علت باشد که بیماران ما از میان افرادی انتخاب شده‌اند که تحت پیگیری دقیق پس از جراحی اولیه بوده‌اند به محض رویت توده جدید روش درمانی دوم برایشان پیشنهاد و آغاز شده است و لذا فرصتی برای رشد بیشتر تومور به سمت ماکروآدنوم داده نشده است.

راس و ویلسون در دانشگاه کالیفرنیا در سانفرانسیسکو بر روی 9 بیمار آکرومگالیک (در یک سری از 214 بیمار آکرومگالیک) عمل جراحی مجدد انجام دادند که اکثر آنها موارد بهبود نیافته بودند. از میان این افراد در 3 بیمار (33% موارد) GH به کمتر از 5 ng/ml رسید.<sup>16</sup> فالبوش و همکارانش یک سری از 224 بیمار آکرومگالیک را گزارش دادند که در میان آنها 90 نفر جراحی مجدد شدند (80 نفر ترانس اسفنوئید و 10 نفر ترانس کرانیال)  $GH > 5 \text{ ng/ml}$  در 28% این موارد و  $OGTT > 2 \text{ ng/ml}$  در 18% آنها رویت شد، اما داده‌های دقیق و زمان پیگیری آن مشخص نشده است، حتی با این نتایج، نویسندگان این مطالعه جراحی مجدد را در موارد بهبود نیافته با Circumscribed Residual Tumor به عنوان اولین قدم ذکر کرده‌اند.<sup>19</sup>

در مقابل چندین محقق نیز جراحی مجدد را به علت نتایج مایوس‌کننده توصیه نمی‌کنند.<sup>12 و 14 و 17 و 20</sup> میزان بهبودی به دنبال درمان جراحی اولیه در میکروآدنوم‌ها حدود 80% و در ماکروآدنوم‌ها حدود 50% گزارش شده است.<sup>21-23</sup>

## نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج مطالعه حاضر، در موارد آکرومگالی مونوهورمونال خالص غیر متاستاتیک عود کرده و بهبود نیافته (مخصوصاً عود کرده) که توده قابل شناسایی و قابل دسترسی (از نظر رویکردها [پروچ‌ها]ی موجود جراحی) در تصویربرداری دارند به نظر می‌رسد انتخاب روش جراحی به عنوان روش انتخابی بهتر باشد و این مطلب نیازمند بررسی بیشتر با مطالعات دارای حجم نمونه بالاتر و دوره پیگیری بیشتر است.

در مواردی که ترجیح بیمار درمان دارویی است و یا ریسک جراحی بالا بوده یا دسترسی به تومور امکان‌پذیر نیست، توصیه به درمان دارویی با آنالوگ‌های سوماتواستاتین قابل انجام است. کم بودن تعداد بیماران و کوتاه بودن مدت پیگیری محدودیت مطالعه ماست که لازم به تأکید است.

## محدودیت‌ها

با توجه به گذشته‌نگر بودن قسمتی از مطالعه (کوهورت تاریخی)، محدودیت‌های معمول مطالعات گذشته‌نگر (عدم ثبت و خطا در ثبت داده‌ها و...) مطرح است. تورش انتخاب با توجه به ریفرال بودن این مرکز (ارجاع موارد پیچیده) مطرح است که می‌تواند نمونه این مطالعه را متفاوت از جامعه آماری واقعی کند. با توجه به قیمت بالای داروی ساندوستاتین، بیماران انتخاب‌کننده این روش درمانی ممکن

است رفاه مالی بیشتری داشته باشند که اثر مخدوش‌کننده بالقوه در همگونی دو گروه دارد و از لحاظ سایکولوژیک در بیمارانی که به ناچار روش جراحی را به علت مشکلات مالی برگزیده‌اند ممکن است این فکر متصور شود که روش دیگر (آنالوگ سوماتواستاتین) بر جراحی برتری دارد. عدم پیگیری گروه سوماتواستاتین به علت گرانی دارو و عدم انجام Volumetry جهت بررسی رشد آدنوم به علت در دسترس نبودن ام آر آی بیماران در قسمت گذشته‌نگر از محدودیت‌های دیگر به شمار می‌روند. با توجه به نوع مطالعه (کوهورت) زمان انجام مطالعه اندک بوده است. ضمناً هنگامی که به علل اخلاقی از ابتدا به بیماران گفته شود که درمان مناسب انتخابی در کل به نظر درمان جراحی است این مطلب می‌تواند سبب بروز سوگرایی احتمالی در بیمار شود و از نظر تئوریک ممکن است بر موفقیت درمان اثر بگذارد (اثر روانی).

## تعارض منافع

نویسندگان این پایان نامه هیچ منافع مشترکی با شرکت نوارتیس ندارد.

## تقدیر و تشکر

سپاس فراوان از سرکار خانم مهندس مهسا دلفارادی که در بحث آنالیز آماری کمک شایانی نمودند.

**Abstract:**

**Comparison of the Outcome of Repeat Surgery versus Medical Treatment with Somatostatin Analogue in Persistent and Recurrent Cases of Acromegaly Referred to Pituitary Clinic of Sina Hospital between 2013 and 2018**

*Dalfardi S. MD<sup>\*</sup>, Peimaneh Heydarian. MD<sup>\*\*</sup>, Karimi Yarandi K. MD<sup>\*\*\*</sup>, Shirani M. MD<sup>\*\*\*\*</sup>  
Amirjamshidi A. MD<sup>\*\*\*\*\*</sup>*

(Received: 6 Jan 2021      Accepted: 30 March 2021)

**Introduction & Objective:** A lot of data exists in the literature about de novo acromegaly and the results of treatment with somatostatin analogue (SSA) and primary surgery. However, in recurrent and persistent acromegaly researches are sparse. The main subject of current study is evaluation of surgery and treatment with SSA in recurrent and persistent acromegalic patients.

**Materials & Methods:** In this historical cohort study, the target patients were the ones referred to pituitary clinic of Sina Hospital between 2013 and 2018. Two methods of repeat surgery (as preferred option) and medical treatment with SSA were advised to patients and the treatment was finally chosen according to the patient's will. Visual field, pituitary MRI, basal GH, IGF1, OGTT were assessed in months 3, 6 and 12 of follow-up. Finally, the rate of favorable outcome (OGTT < 1 ng/ml, without any new visual field deficit and tumor regrowth) and remission (normal GH and normal IGF1) were separately assessed.

**Results:** Of 14 patients collected in surgical group (6 microadenomas and 8 macroadenomas) remission was achieved in 57% (8 cases) and favorable outcome was found in 64% (9 patients). In 16 patients of medical group remission was achieved in 62% (10 cases), while favorable outcome was seen in 25% (4 patients).

**Conclusions:** It seems that in pure monohormonal non-metastatic recurrent acromegaly with a resectable and accessible mass in imaging the preferred approach can be surgery. In high risk patients and in cases who prefer medical therapy or cases with unresectable mass medical treatment with SSA can be advised.

***Key Words: Acromegaly, Somatostatin Analogue, Repeat surgery, Adenoma, Pituitary***

*\* Resident of Neurosurgery, Tehran University of Medical Sciences and Health Services, Sina Hospital, Tehran, Iran*

*\*\* Associate Professor of Endocrinology, Tehran University of Medical Sciences and Health Services, Sina Hospital, Tehran, Iran*

*\*\*\* Assistant Professor of Neurosurgery, Tehran University of Medical Sciences and Health Services, Sina Hospital, Tehran, Iran*

*\*\*\*\* Associate Professor of Neurosurgery, Tehran University of Medical Sciences and Health Services, Sina Hospital, Tehran, Iran*

*\*\*\*\*\* Professor of Neurosurgery, Tehran University of Medical Sciences and Health Services, Sina Hospital, Tehran, Iran*

## References:

1. Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical 'cure'. *European Journal of Endocrinology*. 2005; 152(3): 379-87.
2. Baumann G. Acromegaly. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 1987; 16(3): 685-703.
3. Alexander L, Appleton D, Hall R, Ross W, Wilkinson R. Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region. *Clinical endocrinology*. 1980; 12(1): 71-9.
4. Holdaway I, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary*. 1999; 2(1): 29-41.
5. Katznelson L. An update on treatment strategies for acromegaly. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2008; 9(13): 2273-80.
6. Sheppard MC. Primary medical therapy for acromegaly. *Clinical endocrinology*. 2003; 58(4): 387-99.
7. Cappabianca P, Alfieri A, Colao A, Cavallo L, Fusco M, Peca C, et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery in recurrent and residual pituitary adenomas. *min-Minimally Invasive Neurosurgery*. 2000; 43(01): 38-43.
8. Cavallo LM, Solari D, Tasiou A, Esposito F, de Angelis M, D'Enza AI, et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal removal of recurrent and regrowing pituitary adenomas: experience on a 59-patient series. *World neurosurgery*. 2013; 80(3-4): 342-50.
9. Van Rompaey K, Unuane D, Moens M, Duerinck J, Poppe K, Velkeniers B, et al. Long-term follow-up results of multimodal treatment with initial surgical approach for acromegaly in a single center. *Acta Neurologica Belgica*. 2013; 113(1): 49-54.
10. ARAFAH BUM, Brodkey JS, Kaufman B, Velasco M, Manni A, Pearson OH. Transsphenoidal microsurgery in the treatment of acromegaly and gigantism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1980; 50(3): 578-85.
11. Friedman RB, Oldfield EH, Nieman LK, Chrousos GP, Doppman JL, Cutler GB, et al. Repeat transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *Journal of Neurosurgery*. 1989; 71(4): 520-7.
12. Grisoli F, Leclercq T, Jaquet P, Guibout M, Winteler J-P, Hassoun J, et al. Transsphenoidal surgery for acromegaly long-term results in 100 patients. *Surgical neurology*. 1985. 9-513: (5) 23.
13. Laws ER, Fode NC, Redmond MJ. Transsphenoidal surgery following unsuccessful prior therapy: An assessment of benefits and risks in 158 patients. *Journal of neurosurgery*. 1985; 63(6): 823-9.
14. Long H, Beauregard H, Somma M, Comtois R, Serri O, Hardy J. Surgical outcome after repeated transsphenoidal surgery in acromegaly. *Journal of neurosurgery*. 1996; 85(2): 239-47.
15. Losa M, Oeckler R, Schopohl J, Müller OA, Alba-Lopez J, von Werder K. Evaluation of selective transsphenoidal adenomectomy by endocrinological testing and somatomedin-C measurement in acromegaly. *Journal of neurosurgery*. 1989; 70(4): 561-7.
16. Ross DA, Wilson CB. Results of transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenoma in a series of 214 patients. *Journal of neurosurgery*. 1988; 68(6): 854-67.
17. Tucker HSG, Grubb SR, Wigand JP, Watlington CO, Blackard WG, Becker DP. The treatment of acromegaly by transsphenoidal surgery. *Archives of internal medicine*. 1980; 140(6): 795-802.
18. Albarel F, Castinetti F, Morange I, Conte-Devolx B, Gaudart J, Dufour H, et al. Outcome of multimodal therapy in operated acromegalic patients, a study in 115 patients. *Clinical endocrinology*. 2013; 78(2): 263-70.
19. Fahlbusch R, Honegger J, Buchfelder M. Evidence supporting surgery as treatment of choice for acromegaly. *Journal of Endocrinology*. 1997; 155(1\_Suppl): S53-S55.
20. Barkan AL. Acromegaly. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 1992; 3(6): 205-10.
21. Hlavica M, Bellut D, Lemm D, Schmid C, Bernays RL. Impact of ultra-low-field intraoperative magnetic resonance imaging on extent of resection and frequency of tumor recurrence in 104 surgically treated nonfunctioning pituitary adenomas. *World neurosurgery*. 2013; 79(1): 99-109.
22. Schwartz TH, Stieg PE, Anand VK. Endoscopic transsphenoidal pituitary surgery with intraoperative magnetic resonance imaging. *Operative Neurosurgery*. 2006; 58 (suppl\_1): ONS-44-ONS-51.



23. Zhou T, Wang F, Meng X, Ba J, Wei S, Xu B. Outcome of endoscopic transsphenoidal surgery in combination with somatostatin analogues in patients with growth hormone producing pituitary adenoma. Journal

of Korean Neurosurgical Society. 2014; 56(5): 405.

24. Del Porto LA, Liubinas SV, Kaye AH. Treatment of persistent and recurrent acromegaly. Journal of Clinical Neuroscience. 2011; 18(2): 181-90.