

비기능성 뇌하수체 선종 환자에게서 뇌하수체 기능 저하와 자기공명영상검사 소견과의 상관 관계

김현민¹ · 구철룡¹ · 이은영¹ · 이우경¹ · 임정수¹ · 황세나¹ · 이미정¹ · 이승구⁴ · 김선호^{2,3,5} · 이은직^{1,2,3}

연세대학교 의과대학 내분비내과¹, 내분비연구소², 뇌하수체종양센터³, 영상의학과⁴, 신경외과⁵

Correlation between Pituitary Insufficiency and Magnetic Resonance Imaging Finding in Non-Functioning Pituitary Adenomas

Hyun Min Kim¹, Cheol Ryong Ku¹, Eun Young Lee¹, Woo Kyung Lee¹, Jung Soo Lim¹, Sena Hwang¹, Mi Jung Lee¹, Seung Ku Lee⁴, Sun Ho Kim^{2,3,5}, Eun Jig Lee^{1,2,3}

Department of Endocrinology¹, Institute of Endocrine Research², Pituitary Tumor Clinic³, Departments of Radiology⁴ and Neurosurgery⁵, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Non-functioning pituitary adenomas (NFPAs) are characterized by the absence of clinical and biochemical evidence of pituitary hormone hypersecretion, and these tumors constitute approximately one third of all the tumors of the anterior pituitary. Recently, hormonal deficiencies have gradually evolved to become the leading presenting signs and symptoms in patients with NFPAs. We investigated pituitary hormonal insufficiencies according to the magnetic resonance imaging (MRI) findings in patients with NFPA.

Methods: We evaluated the patients who were newly diagnosed with NFPA from 1997 through 2009. Among them, we analyzed 387 patients who were tested for their combined pituitary function and who underwent MRI. The severity of the hypopituitarism was determined by the number of deficient axes of the pituitary hormones. On the MRI study, the maximal diameter of the tumor, Hardy's classification, the thickness of the pituitary gland and the presence of stalk compression were evaluated.

Results: The mean age was 46.85 ± 12.93 years (range: 15-86) and 186 patients (48.1%) were male. As assessed on MRI, the tumor diameter was 27.87 ± 9.93 mm, the thickness of the normal pituitary gland was 1.42 ± 2.07 mm and stalk compression was observed in 201 patients (51.9%). Hypopituitarism was observed in 333 patients (86.0%). Deficiency for each pituitary hormone was most severe in the patients with Hardy type IIIA. Hypopituitarism was severe in the older age patients ($P = 0.001$) and the patients with a bigger tumor size ($P < 0.001$) and the presence of stalk compression ($P < 0.001$). However, the patients who had a thicker pituitary gland showed less severe hypopituitarism ($P < 0.001$). Multivariate analysis showed that age, tumor diameter and the thickness of pituitary gland were important determinants for pituitary deficiency ($P = 0.004$, $P < 0.001$, $P = 0.022$, respectively).

Conclusion: The results suggest that the hormonal deficiencies in patient with NFPA were correlated with the MRI findings, and especially the tumor diameter and preservation of the pituitary gland. (*Endocrinol Metab* 25:310-315, 2010)

Key Words: Non-functioning pituitary adenomas, Hypopituitarism, Magnetic resonance imaging

서 론

뇌하수체 종양은 모든 원발성 뇌종양의 10-20%를 차지하며, 부검을 통한 조사에서도 25%에서 발견되는 상대적으로 흔한 질환이다 [1]. 그중 비기능성 뇌하수체 선종은 임상적, 그리고 생화학적으로

뇌하수체 호르몬의 과다 분비가 없다는 특성을 지니며[2,3], 뇌하수체 종양 중 가장 흔하여 뇌하수체 전엽에 발생하는 모든 종양의 1/3을 차지하는 것으로 알려져 있다[4]. 비기능성 뇌하수체 선종에서는 호르몬의 과잉 분비로 인한 증상이 드물기 때문에 조기 진단이 힘들어 주로 거대선종이 되어 주위 조직을 압박하여 증상을 일으켜 진단이 되는 경우가 많다. 그러나 1980년대 이후 자기공명영상이나 컴퓨터단층촬영과 같은 영상 기술과 보다 정확하고 미세한 내분비적 검사가 발달함에 따라 조기진단이 용이하게 되었고, 최근에는 진단 당시에 시야장애와 같은 압박 증상보다는 뇌하수체 기능 저하증

Received: 25 June 2010, Accepted: 12 September 2010

Corresponding author: Eun Jig Lee

Department of Endocrinology, Yonsei University College of Medicine,
262 Seongsan-no, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea

Tel: +82-2-2228-1983, Fax: +82-2-393-6884, E-mail: ejlee423@yuhs.ac

을 보이는 경우가 점차 많아지고 있는 추세이다[5].

뇌하수체 선종 환자에서 선종의 크기, 형태 및 연령에 따른 뇌하수체 기능 저하증의 정도를 확인한 연구는 있었으나[5], 정상 뇌하수체의 크기나 형태에 따른 뇌하수체 기능 부전의 정도에 대해서는 아직 알려진 바가 없다. 따라서 본 연구에서는 비기능성 뇌하수체 선종을 진단받은 환자들을 대상으로 진단 당시의 자기공명영상 소견, 특히 종양 자체의 특성 및 남아있는 뇌하수체의 형태에 따른 뇌하수체 기능 부전과의 연관성을 확인하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상 및 조사방법

1997년 2월부터 2009년 12월까지 연세대학교 의과대학 세브란스 병원에서 비기능성 뇌하수체 선종을 진단받은 환자들을 대상으로 후향적 의무기록 분석을 시행하였다. 모든 환자들은 비기능성 뇌하수체 선종에 대해 수술을 시행받았다. 수술 전에 뇌하수체 호르몬 자극 검사를 시행하지 않은 환자를 제외하고 총 387예의 환자를 분석 대상으로 하였으며, 의무 기록을 통하여 성별, 연령, 진단 당시 임상 증상을 조사하였다. 본 연구는 헬싱키 선언을 준수하여 진행하였다.

2. 뇌하수체 기능의 평가

뇌하수체 기능을 평가하기 위해 모든 환자에서 복합 뇌하수체 자극 호르몬 검사를 시행하였다. 다음의 프로토콜을 따랐으며[6], 적합한 저혈당의 유도는 당뇨의 과거력이 없는 환자에서는 혈당이 40 mg/dL 이하, 당뇨의 과거력이 있는 환자에서는 혈당이 기저치보다 50% 이상 감소된 경우로 하였다. 복합 뇌하수체 자극 검사 시 정상 반응의 평가는 Table 1을 기준으로 하였다[6-8].

3. 자기공명영상 검사

뇌하수체 종양의 크기는 두정부 자기공명영상을 통해 관상단면 혹은 시상단면에서의 장경을 측정하였고, modified Hardy's classification

에 따라서 분류하였다[7,9] (Fig. 1). 고식적인 Hardy's classification에 추가하여, type III를 다시 2개의 군으로 구분하여 선종이 터어키안 상부 침범을 한 경우를 IIIA로 분류하였고, 선종이 해면정맥동을 침범하고 내경정맥동맥과 접형동 침범을 한 경우를 IIIB로 분류하였다[10-12].

뇌하수체 줄기의 편위 혹은 압박은 관상단면에서 확인하였을 때 정중앙에서의 편위만 존재하는 경우를 뇌하수체 줄기의 편위로 정의하였고, 뇌하수체 줄기의 구조를 관찰할 수 없는 경우를 뇌하수체 줄기의 압박으로 정의하였다[13] (Fig. 2). 뇌하수체의 크기는 관상단면 혹은 시상단면에서의 장경으로 측정하였다(Fig. 3).

4. 통계 및 분석

모든 결과 값은 평균 \pm 표준편차로 표시하였고 정규분포를 따르지 않는 변수는 정중 값과 범위로 표시하였다. 모든 통계 분석은 SPSS software 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였다. 연령 및 자기공명영상에서 관찰되는 종양의 특징에 따른 뇌하수체 기능 부전 정도의 차이에 대한 통계 분석은 one-way ANOVA를 사용하였고, Tukey의 방법으로 사후 검정을 시행하였다. 뇌하수체 기능 부전에 영향을 미치는 독립적인 인자들을 알아보기 위해 다중 선형 회귀분석을 이용하여 분석하였다. P 값이 0.05 미만일 때 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다.

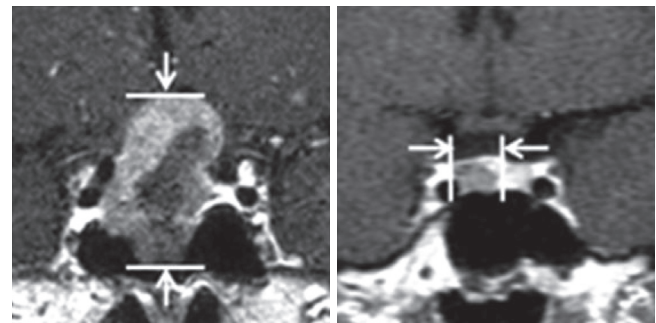


Fig. 1. Measurement of the tumor size as a maximal diameter in coronal plane.

Table 1. Interpretation of combined pituitary function test

Test	Blood sampling (min)	Hormone	Normal response
Insulin tolerance test (RI, 0.1 U/kg i.v.)	0, 30, 60, 90, 120	GH	Peak GH > 3 ng/mL
		Cortisol	Peak cortisol > 180 ng/mL or increase by 70 ng/mL
		ACTH	Response decision by cortisol response
TRH stimulation test (500 µg i.v.)	0, 15, 30, 60, 120	PRL	2 ng/mL < baseline PRL < 15 ng/mL, and peak PRL > 200% of baseline
		TSH	Peak TSH > basal TSH + 5 µIU/mL and free thyroxine in normal range
LHRH stimulation test (100 µg i.v.)	0, 15, 30, 60, 120	FSH	Peak FSH > basal FSH + 2 mIU/mL, elevated baseline in postmenopausal women
		LH	Peak LH > basal LH + 10 mIU/mL, elevated baseline in postmenopausal women

Nadir glucose should be less than 40 mg/dL in nondiabetics or less than 50% of basal level in diabetics for appropriate stress induction.

GH, growth hormone; ACTH, adrenocorticotropic hormone; i.v., intravenously; PRL, prolactin; TSH, thyroid-stimulating hormone; TRH, thyrotropin-releasing hormone; FSH, follicle-stimulating hormone; LH, luteinizing hormone; LHRH, luteinizing hormone-releasing hormone; RI, regular insulin.

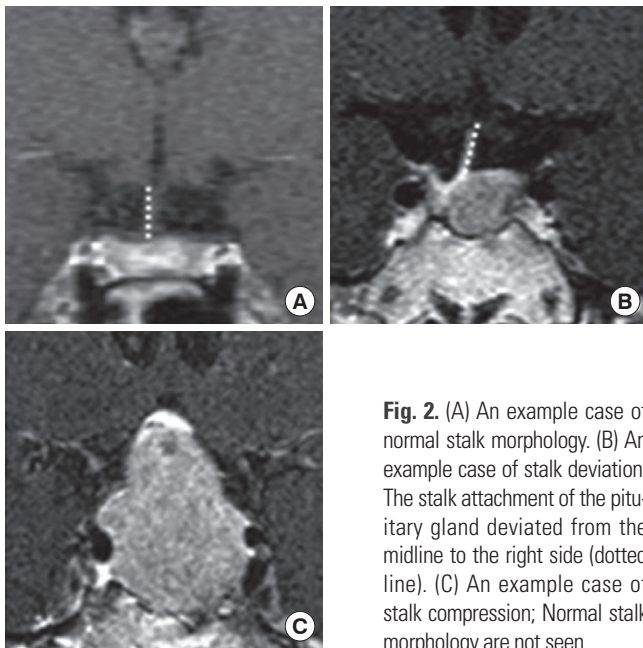


Fig. 2. (A) An example case of normal stalk morphology. (B) An example case of stalk deviation; The stalk attachment of the pituitary gland deviated from the midline to the right side (dotted line). (C) An example case of stalk compression; Normal stalk morphology are not seen.

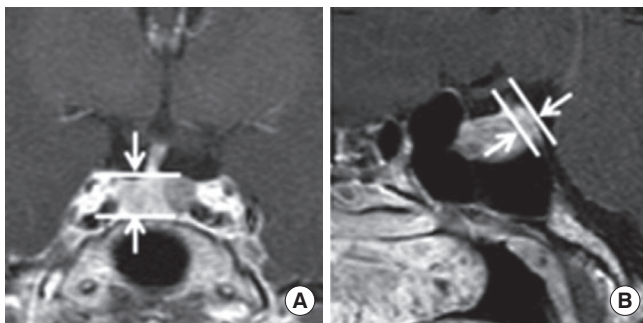


Fig. 3. Measurement sites of the pituitary gland. (A) Maximal height were measured in coronal plane. (B) Maximal height were measured in sagittal plane.

결 과

총 387예의 환자 중 남성은 186예(48.1%), 여성은 201예(51.9%), 연령은 평균 46.85 ± 12.93 세(15-86세)였다. 평균 추적관찰 기간은 64.38 ± 41.54 개월(6-148개월)이었다. 333예(86.0%)의 환자에 게서 한 가지 호르몬 이상의 뇌하수체 기능 부전이 발견되었으며, 성장호르몬 결핍이 가장 흔하였다(273명, 70.5%). 성선자극호르몬 결핍은 242예(62.5%), 부신피질자극호르몬 결핍은 184예(47.5%), 갑상선자극호르몬 결핍은 182예(47.0%), 프로락틴 결핍은 76예(19.6%)에서 관찰되었으며, 고프로락틴혈증을 가진 환자는 188예(48.6%)였다. 자기공명영상검사에서 평균 종양의 크기는 27.87 ± 9.93 mm (5.35-60.31 mm), 평균 뇌하수체 크기는 1.42 ± 2.07 mm (0-11.68 mm)였으며, 뇌하수체 줄기의 편위는 146예(37.7%), 압박은 201예(51.9%)에서 관찰되었다. Hardy's classification에 따른 분류에서는

Table 2. Baseline characteristics of 387 patients

Characteristics	Value
No. of patients	387
Mean age (years)	46.85 ± 12.93 (15-86)
Male (%)	186 (48.1%)
Pituitary function	
Pituitary insufficiency (%)	333 (86.0%)
GH	273 (70.5%)
LH/FSH	242 (62.5%)
ACTH	184 (47.5%)
TSH	182 (47.0%)
PRL	76 (19.6%)
Hyperprolactinemia	188 (48.6%)
MRI findings	
Tumor diameter (mm)	27.87 ± 9.93 (5.35-60.31)
Thickness of pituitary gland (mm)	1.42 ± 2.07 (0-11.68)
Presence of stalk compression (%)	
Normal stalk morphology	40 (10.3%)
Stalk deviation	146 (37.7%)
Stalk compression	201 (51.9%)
Hardy's classification (%)	
I	21 (5.4%)
II	58 (15.0%)
IIIA	101 (26.1%)
IIIB	153 (39.5%)
IV	54 (14.0%)

GH, growth hormone; FSH, follicle-stimulating hormone; LH, luteinizing hormone; ACTH, adrenocorticotrophic hormone; TSH, thyroid-stimulating hormone; PRL, prolactin.

Table 3. Pituitary insufficiency in different age groups

Age	Number of patients	Number of deficient hormone
< 20	4	1.75 ± 2.06
20 - 29	44	1.93 ± 1.60
30 - 39	66	2.33 ± 1.53
40 - 49	101	2.29 ± 1.46
50 - 59	107	2.69 ± 1.53
60 - 69	52	2.73 ± 1.49
≥ 70	13	$3.85 \pm 1.57^*$

* $P < 0.05$, P values were calculated by one-way ANOVA.

type IIIB가 153예(39.5%)로 가장 흔하였다(Table 2). 뇌하수체 기능 부전의 정도는 결핍된 뇌하수체 호르몬의 축의 개수로 분석하였으며, 연령이 높아질수록 뇌하수체 기능 부전은 심해지는 소견을 보였다($P = 0.001$) (Table 3). 또한 종양의 크기가 증가할수록 뇌하수체 기능 부전의 정도는 악화되는 소견을 보였으며($P < 0.001$), Hardy's classification에 따라서는 type IIIA 환자에게서 기능부전을 보이는 호르몬 축이 2.88 ± 1.43 개로 가장 심한 부전을 보였다($P < 0.001$) (Table 4). 이와는 대조적으로 뇌하수체 조직의 크기가 클수록, 정상

Table 4. Pituitary Insufficiency depending on Tumor Size and Hardy's Classification

		Number of patients	Number of deficient hormone
Tumor size	< 10 mm	9	0.44 ± 0.52
	10 - 20 mm	72	1.35 ± 1.42
	20 - 30 mm	154	2.51 ± 1.53**
	30 - 40 mm	101	3.03 ± 1.29**
	40 - 50 mm	42	3.12 ± 1.23**
	≥ 50 mm	9	3.56 ± 1.33**
Hardy's classification	I	21	1.19 ± 1.60
	II	58	1.74 ± 1.58
	IIIA	101	2.88 ± 1.43**
	IIIB	153	2.65 ± 1.51**
	IV	54	2.48 ± 1.35*

* $P < 0.05$, ** $P < 0.001$, P values were calculated by one-way ANOVA.

Table 5. Pituitary insufficiency depending on pituitary gland thickness and stalk morphology

		Number of patients	Number of deficient hormone
Thickness of pituitary gland	≥ 5 mm	29	1.21 ± 1.55
	< 5 mm	120	2.11 ± 1.57*
	Not seen	238	2.81 ± 1.45*
Presence of stalk compression	Normal stalk	40	1.18 ± 1.41
	Stalk deviation	146	2.29 ± 1.59*
	Stalk compression	201	2.87 ± 1.38*

* $P < 0.001$, P values were calculated by one-way ANOVA.

뇌하수체 줄기의 형태가 잘 유지될수록 뇌하수체 기능 부전은 양호한 것으로 나타났다(각각 $P < 0.001$, $P < 0.001$) (Table 5). 뇌하수체 기능 부전과 관련되어 있는 독립적인 인자를 확인하기 위해 다중 선형 회귀분석을 시행하였으며, 그 결과 연령이 높을수록($P = 0.004$), 종양의 크기가 클수록($P < 0.001$) 뇌하수체 기능 부전은 심해지며, 남아 있는 뇌하수체의 크기가 클수록($P = 0.022$) 뇌하수체 기능 부전은 양호한 것을 알 수 있었으나, 상관계수는 각각 0.016, 0.045, -0.108로 상관 정도는 낮았다(Table 6).

고 찰

비기능성 뇌하수체 선종에서 발생하는 뇌하수체 기능부전은 뇌하수체 줄기 문맥 혈관의 압박, 종양으로 인한 정상 조직의 압박, 터키안 내 압력의 증가에 의해 발생하는 것으로 알려져 있다[14]. 특히 뇌하수체는 뇌하수체 줄기를 통해 문맥 혈관의 혈액 공급은 물론 자극이나 억제 신호 전달이 이루어지기 때문에, 뇌하수체 줄기의 기계적인 압박은 고프로락틴혈증과 다른 호르몬의 기능 부전을 유발한다[15,16]. 이전 연구 결과와 마찬가지로 본 연구에서도 비기능

Table 6. Multiple linear regression for variables independently associated with impaired pituitary function

Variable	Number of deficient hormone	
	Coefficient	P -value
Age (years)	0.016	0.004
Tumor size (mm)	0.045	< 0.001
Thickness of pituitary gland (mm)	-0.108	0.022
Presence of stalk compression	0.167	0.288
Hardy's classification	-0.118	0.149

성 뇌하수체 선종 환자의 86.0%에서 한 가지 이상의 뇌하수체 기능 부전이 발견되었으며, 빈도는 성장호르몬의 결핍이 가장 흔했고, 성선자극호르몬-부신피질자극호르몬-갑상선자극호르몬-프로락틴의 순이었다[17,18].

성장호르몬 결핍이 있는 환자의 75.9%에서 성선자극호르몬 결핍이 동반되었으며, 59.8%에서 부신피질자극호르몬 결핍도 동반되었으나, 성장호르몬 결핍이 없는 환자의 30.7%에서도 성선자극호르몬 결핍이 관찰되었다. 하지만, 후향적 단면연구의 한계로 비기능성 뇌하수체 선종 환자에서 뇌하수체 기능 부전이 나타나는 시간적 순서를 예측할 수는 없었다. 그러나 성장호르몬이 기능 부전에 가장 민감한 호르몬이라는 점과, 특히 이것이 비기능성 뇌하수체 선종 환자의 70% 이상에게서 관찰된다는 점을 확인하였다[19].

본 연구에서는, 자기공명영상검사상에서 발견되는 뇌하수체 줄기의 압박 및 편위 여부와 남아 있는 뇌하수체의 정도가 뇌하수체 기능에 보다 직접적인 효과를 미치는 것을 확인하였다. Hardy's classification type III의 환자들을 선종의 주된 침범 방향에 따라 IIIA와 IIIB로 재분류하였을 때, 터키안 상부 침범을 한 IIIA에서는 101예의 환자 중 65.3%의 환자에서 뇌하수체 줄기 압박이 관찰되었고, 정상 뇌하수체 줄기 형태가 남아 있는 경우는 1예로 매우 드물었다. 이와 비교하여 IIIB에서는 153예의 환자 중 60.7%에서 뇌하수체 줄기 압박이 있었고, 5예의 환자에서 정상적인 형태의 뇌하수체 줄기를 관찰할 수 있었으며, 뇌하수체 기능 부전 정도는 IIIA에서 더 중증으로 나타났다. 이렇게 같은 Hardy's classification type의 환자에서 발견되는 기능부전의 차이는 종양 크기 및 침습 정도보다는 뇌하수체 형태 및 양적인 보존이 뇌하수체 기능에 중요한 영향을 미친다는 점을 시사한다.

188예(48.8%)의 환자에서 고프로락틴혈증이 관찰되었으며, 이는 기존의 Karavitaki 등[20]의 연구에서 나타난 38.5%와 비슷한 결과를 보였다. 또한 고프로락틴혈증의 정도도 비교적 경하여, Bevan 등[21]이 제시한 비기능성 뇌하수체 선종을 시사하는 기준치인 3,000 mU/L (150 ng/mL)를 초과하는 경우는 소수였다(7예, 3.82%) [21]. 비기능성 뇌하수체 선종 환자에서 종양으로 인한 뇌하수체 줄기의 압박으로 고프로락틴혈증이 나타나는 것이 주된 기전으로 알려져 있으나[22], 본 연구에서는 자기공명영상검사상에서 관찰되는

뇌하수체 줄기의 편위 혹은 압박이 고프로락틴혈증의 발생에 영향을 미치는 독립적인 인자는 아닌 것으로 나타났다. 터키안 내 압력의 증가로 인하여 문맥 혈관의 압박으로 시상하부-뇌하수체의 신경 전달 과정에 문제를 일으키는 것이나, 혈액 공급의 부족으로 뇌하수체에 허혈을 야기하는 것이 다른 기전으로 제시되고 있다[16].

후향적 자료 분석에 의한 결과라는 점과 단면 연구를 통해 진단 당시의 자기공명영상 소견과 뇌하수체 기능 부전과의 관계만을 확인할 수 있다는 점은 본 연구의 한계점이다. 그러나 본 연구는 종양의 크기나 Hardy's classification 등 종양 자체의 특성뿐 아니라 남아 있는 뇌하수체의 크기나 정상적인 뇌하수체의 줄기의 형태가 직접적으로 뇌하수체 기능부전에 영향을 미친다는 결과를 보여주었다.

추가적으로, 수술을 고려할 수 있는 비기능성 뇌하수체 선종 환자에게서 진단 시 자기공명영상에서 관찰되는 종양의 특성과 뇌하수체의 크기 및 줄기의 형태가 그 당시의 뇌하수체 기능 부전뿐 아니라 수술 후 뇌하수체 기능 회복과 어떠한 연관성이 있는지 확인하고, 궁극적으로는 비기능성 뇌하수체 선종 환자에게서 적합한 수술의 시점을 결정하는 데 도움을 줄 수 있는지를 알아보는 후속 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

배경: 비기능성 뇌하수체 선종은 뇌하수체 종양 중 가장 흔하며, 최근에는 진단 당시에 시야장애와 같은 압박 증상보다는 뇌하수체 기능 저하증을 보이는 경우가 점차 많아지고 있다. 본 연구에서는 비기능성 뇌하수체 선종을 진단받은 환자들을 대상으로 진단 당시의 자기공명영상 소견, 특히 종양 자체의 특성 및 남아 있는 뇌하수체의 형태에 따른 뇌하수체 기능 부전과의 연관성을 확인하고자 하였다.

방법: 1997년 2월부터 2009년 12월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원에서 비기능성 뇌하수체 선종을 진단받은 환자들을 대상으로 후향적 의무기록 분석을 시행하였으며, 수술 전의 뇌하수체 호르몬 자극 검사 결과와 자기공명영상에서 종양의 장경, Hardy's classification, 뇌하수체의 크기, 뇌하수체 줄기의 편위 및 압박을 조사하였다.

결과: 총 387예의 환자가 분석에 포함되었다. 평균 연령은 46.85 ± 12.93 세(15-86세)였고, 남성이 186예(48.1%)였다. 자기공명영상 상에서 평균 종양의 크기는 27.87 ± 9.93 mm (5.35-60.31 mm), 평균 뇌하수체 크기는 1.42 ± 2.07 mm (0-11.68 mm)였으며, 뇌하수체 줄기 압박은 201예(51.9%)에서 관찰되었다. 한 가지 이상의 뇌하수체 기능 부전은 333예(86.0%)에서 발견되었으며, 성장 호르몬 결핍이 가장 흔하였다(274예, 70.5%). 뇌하수체 기능 부전의 정도는 Hardy's classification type IIIA 환자에게서 가장 심하였으며, 결핍 호르몬의 수는 연령이 증가할수록($P = 0.001$), 종양의 크기가 커질수록($P <$

0.001) 증가하였으며, 뇌하수체의 크기가 클수록($P < 0.001$), 뇌하수체 줄기가 정상 형태일수록($P < 0.001$) 감소하는 소견을 보였다. 다중 선형 회귀분석 결과 연령, 종양의 크기 및 뇌하수체의 크기가 뇌하수체 기능 부전의 중요한 결정인자인 것으로 나타났다(각각 $P = 0.004$, $P < 0.001$, $P = 0.022$).

결론: 비기능성 뇌하수체 선종 환자에게서 뇌하수체 기능 부전은 자기공명영상 소견과 관련되어 있었으며, 특히 종양 및 뇌하수체의 크기와 깊은 연관성을 보였다.

참고문헌

1. Asa SL, Ezzat S: The pathogenesis of pituitary tumours. *Nat Rev Cancer* 2:836-849, 2002
2. Cheol Ryong Ku, Eun Jig Lee: Treatment and prognosis of non-functioning pituitary adenomas. *Asia-Pacific Journal of Endocrinology*, E-pub, 2010
3. Cury ML, Fernandes JC, Machado HR, Elias LL, Moreira AC, Castro M: Non-functioning pituitary adenomas: clinical feature, laboratorial and imaging assessment, therapeutic management and outcome. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 53:31-39, 2009
4. Milker-Zabel S, Debus J, Thilmann C, Schlegel W, Wannenmacher M: Fractionated stereotactically guided radiotherapy and radiosurgery in the treatment of functional and nonfunctional adenomas of the pituitary gland. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50:1279-1286, 2001
5. Nomikos P, Ladar C, Fahlbusch R, Buchfelder M: Impact of primary surgery on pituitary function in patients with non-functioning pituitary adenomas -- a study on 721 patients. *Acta Neurochir (Wien)* 146:27-35, 2004
6. Lee EJ, Ahn JY, Noh T, Kim SH, Kim TS, Kim SH: Tumor tissue identification in the pseudocapsule of pituitary adenoma: should the pseudocapsule be removed for total resection of pituitary adenoma? *Neurosurgery* 64:62-69, 2009
7. Melmed S, Kleinberg D: Anterior pituitary. In: Kronenberg H, Williams RH eds. *Williams textbook of endocrinology*. 11th ed. pp240-242, Philadelphia, Elsevier Saunders, 2008
8. Melmed S, Jameson JL: Disorders of the anterior pituitary and hypothalamus. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J eds. *Harrison's principles of internal medicine*. 17th ed. pp2195-2216, New York, McGraw-Hill Medical, 2008
9. Mohr G, Hardy J, Comtois R, Beauregard H: Surgical management of giant pituitary adenomas. *Can J Neurol Sci* 17:62-66, 1990
10. Lee SC, Senior BA: Endoscopic skull base surgery. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 1:53-62, 2008
11. Kassam AB, Gardner PA, Snyderman CH, Carrau RL, Mintz AH, Prevedello DM: Expanded endonasal approach, a fully endoscopic transnasal approach for the resection of midline suprasellar craniopharyngiomas: a new classification based on the infundibulum. *J Neurosurg* 108:715-728, 2008
12. Kassam AB, Prevedello DM, Thomas A, Gardner P, Mintz A, Snyderman C, Carrau R: Endoscopic endonasal pituitary transposition for a transdorsum sellae approach to the interpeduncular cistern. *Neurosurgery* 62:57-72, 2008

13. Kato K, Saeki N, Yamaura A: Morphological changes on MR imaging of the normal pituitary gland related to age and sex: main emphasis on pubescent females. *J Clin Neurosci* 9:53-56, 2002
14. Arafah BM, Kailani SH, Neel KE, Gold RS, Selman WR: Immediate recovery of pituitary function after transsphenoidal resection of pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 79:348-354, 1994
15. Arafah BM: Reversible hypopituitarism in patients with large nonfunctioning pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 62:1173-1179, 1986
16. Arafah BM, Prunty D, Ybarra J, Hlavín ML, Selman WR: The dominant role of increased intrasellar pressure in the pathogenesis of hypopituitarism, hyperprolactinemia, and headaches in patients with pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 85:1789-1793, 2000
17. Wichers-Rother M, Hoven S, Kristof RA, Bliesener N, Stoffel-Wagner B: Non-functioning pituitary adenomas: endocrinological and clinical outcome after transsphenoidal and transcranial surgery. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 112:323-327, 2004
18. Dekkers OM, Pereira AM, Roelfsema F, Voormolen JH, Neelis KJ, Schroijen MA, Smit JW, Romijn JA: Observation alone after transsphenoidal surgery for nonfunctioning pituitary macroadenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 91:1796-1801, 2006
19. Dekkers OM, Pereira AM, Romijn JA: Treatment and follow-up of clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 93:3717-3726, 2008
20. Karavitaki N, Thanabalasingham G, Shore HC, Trifanescu R, Ansong O, Meston N, Turner HE, Wass JA: Do the limits of serum prolactin in disconnection hyperprolactinaemia need re-definition? A study of 226 patients with histologically verified non-functioning pituitary macroadenoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 65:524-529, 2006
21. Bevan JS, Burke CW, Esiri MM, Adams CB: Misinterpretation of prolactin levels leading to management errors in patients with sellar enlargement. *Am J Med* 82:29-32, 1987
22. Korbonits M, Carlsen E: Recent clinical and pathophysiological advances in non-functioning pituitary adenomas. *Horm Res* 71:123-130, 2009