

소아 및 청소년기의 뇌하수체선종*

연세대학교 의과대학 신경외과학교실, 소아과학교실**

김은영 · 최중언 · 정상섭 · 이규창 · 김덕희**

= Abstract =

Pituitary Adenomas in Childhood and Adolescence

Eun Young Kim, M.D., Joong Uhn Choi, M.D., Sang Sup Chung, M.D.,
Kyu Chang Lee, M.D., Duk Hi Kim, MD.**

*Department of Neurosurgery, Department of Pediatrics,** Yonsei University,
College of Medicine, Seoul, Korea*

Between 1989 and 1993, 13 patients with pituitary adenoma underwent operation/radiosurgery at Yonsei University Hospital before their 18th birthday. This comprises an incidence of 5.3% (13/247) of all pituitary adenoma patients who were treated at our institution during the study period. There were 7 boys and 6 girls ranging in age from 10.6 to 17.9 years (average, 14.9 years). The mean follow-up period was 22.4 months (7-55 months).

Immunohistochemical study revealed 4 prolactin(PRL)-secreting, 3 growth hormone(GH)-secreting (PRL was also positive in one), 1 adrenocortical hormone(ACTH)-secreting, 1 thyroid stimulating hormone(TSH)-secreting, and 4 non-functioning adenomas. Nine of 13 patients (77%) presented with symptomatic endocrinopathy due to hormonal hypersecretion and/or delay in linear growth or onset of puberty. Microadenomas comprised one of nine functioning adenomas, and one of 4 nonfunctioning adenomas, or 15% overall. In 10 patients (77%), at least one pituitary hormonal axis was abnormal.

Transsphenoidal and transcranial resections were employed in 8 and 4 patients, respectively. One patient with nonfunctioning microadenoma underwent gamma knife radiosurgery. Endocrinologically successful treatment was possible in 4 of 9 functioning adenomas (44%). Gross total resections confirmed by follow-up study were achieved in 2 of 3 nonfunctioning adenomas. One nonfunctioning microadenoma treated by radiosurgery showed no progression on follow-up study 20 months after radiosurgery. Seven patients (54%) were treated successfully with either operation or radiosurgery. Adjuvant therapy was applied to 5 patients. Overall tumor control was achieved in 91%. Long-term partial or full hormone replacement was necessary in 69%.

It is concluded that early diagnosis, vigorous approach to complete cure, and more strict

논문접수일 : 1994년 11월 28일

심사통과일 : 1994년 12월 12일

* 본 논문의 요지는 1994년 춘계 뇌종양 연구회 학술대회에서 발표되었음.

endocrinological management for sexual maturation and growth are mandatory in the management of pediatric pituitary adenomas.

KEY WORDS : Pituitary adenoma · Adolescence · Transsphenoidal approach · Radiosurgery.

서 론

소아에서 발생하는 뇌하수체선종은 전체 뇌하수체 선종의 1.1~10%를 차지하며²⁾³⁾⁹⁾¹¹⁾¹²⁾²⁵⁾²⁹⁾³⁸⁾³⁹⁾⁴²⁾⁴⁹⁾⁵¹⁾ 소아 터키안 주위 종양의 약 33%를 차지하는 것으로²⁶⁾ 보고되는 등 소아에서는 흔치 않은 것으로 알려져 있지만 성장과 발육의 장애나, 터키안 주위 종괴와 연관되는 신경학적 증상을 주소로 내원하는 환아에 있어서 터키안내 배아포종, 두개인두낭종과²⁸⁾ 종말기관 기능부전(end-organ failure)에 의한 뇌하수체의 이차적 과증식(hyperplasia) 등과¹⁷⁾⁴⁷⁾⁴⁸⁾ 감별진단해야 될 질환으로 반드시 염두에 두어야 할 것이다.

어른에 비해서 소아에서 발생하는 뇌하수체선종의 특징에 대해서 Ortiz-Suarez와 Erickson³⁸⁾은 특히 사춘기에 발견되는 뇌하수체선종은 터키안 외로 확장되고 주위 구조물로 침습하는 경향을 보인다고 한 반면, Richmond와 Wilson⁴²⁾은 앞의 저자의 주장과는 반대로 이들 종양은 흔히 터키안내에 위치한다고 보고하는 등 이견이 많다. 또한 보고들마다 나이가 준을 틀리게 잡고 있어¹¹⁾¹⁸⁾³⁸⁾⁴²⁾ 이들 보고의 분석에 주의를 요한다. 소아에 있어서의 뇌하수체선종의 치료원칙은 어른의 경우와 크게 다를 바는 없으나 단지 소아, 특히 사춘기는 왕성하게 성장하며, 성적으로 성숙되는 시기이므로 수술적 완치뿐만 아니라, 정상적인 성장과 발육을 위한 내분비학적 치료의 중요성을 인식하여야 할 것이다.

본 연구에서 저자들은 소아에서 발생하는 뇌하수체선종의 임상적 특징, 치료결과를 분석하여, 이들의 특징 및 치료에 있어서의 지침을 마련하고자 하였다.

대상 및 방법

1989년 1월부터 1993년 12월까지 과거 5년간 연세대의 세브란스병원 신경외과에서 치료한 뇌하수체 선종중 수술 또는 방사선 수술(radiosurgery)을 시행하였으며, 치료시작 당시 나이가 만 18세 미만이었다

13예를 대상으로 하였다. 이들은 동 기간중의 뇌하수체선종 247예의 5.3%를 차지하였다.

방사선학적 진단으로는 13예 전예에 대해서 두개골 단순촬영과 뇌전산화단층 촬영 및 뇌자기공명영상을 시행하였다.

내분비학적 검사로 13예 전예에서 혈액내 기저 호르몬 농도와 24시간 소변내 유리 cortisol, 17-수산화 코티코스테로이드(17-OHCS)를 측정하였고, 뇌하수체 복합자극검사³⁷⁾⁵²⁾ 갑상선자극호르몬 방출호르몬(TRH) 0.2mg, 성선자극호르몬 방출호르몬(GnRH) 0.1mg 및 속효성 인슐린(RI) 0.15U/Kg를 정맥주사한 후, 0분, 15분, 30분, 60분, 120분에 채혈하여 갑상선자극호르몬(TSH), 부신피질자극호르몬(ACTH), cortisol, 성장호르몬(GH), Prolactin, 황체형성호르몬(LH), 낭포자극호르몬(FSH), α -subunit를 측정하였다. GH 분비 뇌하수체선종의 경우 당부하검사후 0분, 30분, 60분, 120분, 180분에 GH 농도를 측정하였고, 쿠싱병의 경우는 저용량 및 고용량 덱사메타손 억제검사를 시행하였다.

수술을 시행한 12예 전예에 대해서 면역조직화학 검사를 시행하여 뇌하수체선종의 분비호르몬에 따른 분류를 하였으며 그 방법으로는 파라핀에 포매된 조직을 5mm 두께로 절편하여 파라핀을 제거한 뒤 DA-KAO(Japan)사의 PAP kit를 이용하여 peroxidase-antiperoxidase방법에 의하여 GH, Prolactin, ACTH, TSH, FSH, LH를 각각 염색하였다. 근래에 수술한 2예에 대해서는 종양의 성장 잠재력을 알아보기 위해서 Proliferating cell nuclear antigen(PCNA) index를 검사하였다.

결 과

1. 환자군의 일반적인 특성 및 종양의 면역조직학적 분류

13예의 나이는 10세 7개월에서 17세 11개월까지 분포하였으며 평균 14.9세였다. 13예중 남자가 7예, 여자가 6예로 남녀비는 1.2:1로 남녀간의 비율은

거의 비슷하였다(Table 1).

방사선 수술을 시행한 1예를 제외한 12예의 면역조직화학 검사결과 PRL 분비 선종이 4예, GH-분비 선종이 2예, GH와 PRL을 동시에 분비하는 선종이 1예, ACTH 분비선종과 TSH 분비 선종이 각각 1예였으며, 나머지 3예는 면역조직화학 검사에서 염색이 되지 않는 null-cell 선종이었고, 방사선 수술을 시행한 1예는 임상 증상과 혈청 및 뇨 호르몬 검사 결과로 볼 때 비기능성 선종으로 추정되었다(Table 1).

2. 수술전 임상증상, 방사선학적 소견 및 내분비 검사 결과

내원 당시 기능성 선종의 경우 9예 전예에서 호르몬 과다분비에 의한 증상이나 호르몬 부족에 의한 내분비학적 증상을 보였던 반면, 시력/시야장애를 동반한

경우는 3예에 불과하였다. 비기능성 선종 4예중 2예는 시력/시야 장애 또는 두통을 주소로 내원하였고, 1예는 성장장애를 주소로 내원하였으며, 나머지 1예는 비만과 두통의 원인 검사중 우연히 발견되었다. 전체적으로 볼 때 13예중 10예(77%)에서 내분비학적 증상을 보였다(Table 1).

종양의 크기와 주위 구조물로의 침습에 따른 분류를 보면 최대 직경이 1cm 미만이고 터키안 내에 위치한 미세선종이 2예(15%)였고 최대 직경이 1cm 이상이며 터키안 상부로 확장된 거대선종이 11예(85%)였고 이중 2예는 해면정맥동내로 침습되어 있었다. 기능성 선종과 비기능성 선종의 경우 각각 9예중 1예(11%), 4예중 1예가 미세 선종이었다(Table 1). 수술전 시행한 뇌전산화 단층촬영과 자기공명영상에서 2예는

Table 1. Clinical summary of patients with pediatric pituitary adenomas(1)*

Case no	Age(yrs) & Sex	Type of tumor	Morphology	Presenting symptoms	Preop. excess	Hormone status deficiency
1	12M	PRL	Macroadenoma	Short stature, VD	PRL 487ng/ml	GH, GnH, cortisol
2	17M	PRL	Macroadenoma	Delayed puberty, short stature	PRL 5801ng/ml	GH, GnH
3	15F	PRL	Macroadenoma	Amenorrhea, galactorrhea	PRL 129ng/ml	-
4	16F	PRL	Macroadenoma, invasive	VD, headache, amenorrhea	PRL 1500ng/ml	GnH, cortisol
5	14M	GH	Macroadenoma	Acromegalic feature, VD, delayed puberty	GH 73ng/ml PRL 286 ng/ml	GnH
6	17F	GH	Macroadenoma	Acromegalic feature, amenorrhea, DM	GH 47ng/ml	GnH
7	17M	GH, PRL	Macroadenoma	Acromegalic feature,	GH 14.4ng/ml	GnH
8	17M	ACTH	Macroadenoma	Obesity, acne, short stature, delayed puberty	24hr urine free cortisol 294mg	GnH, TSH, GH
9	11F	TSH	Microadenoma	Short stature	TSH >200mIU/ml	GH, GnH, cortisol
10	12M	Nonfunctioning	Macroadenoma, invasive	VD, headache	PRL 146ng/ml	Cortisol
11	12F	Nonfunctioning	Macroadenoma	VD, headache	PRL 44ng/ml	-
12	10F	Nonfunctioning	Macroadenoma	Short stature, DI	-	GH, TSH, GnH, ADH
13	16M	Nonfunctioning	Microadenoma	Obesity, headache	-	-

* Abbreviations : VD=visual disturbance, PRL=prolactin, GH=growth hormone, ACTH=adrenocorticotrophic hormone, TSH=thyroid stimulating hormone, GnH=gonadotrophic hormone, ADH=anti-diuretic hormone, DI=diabetes insipidus, DM=diabetes mellitus

Table 2. Preoperative pituitary dysfunction in pediatric pituitary adenomas

Deficient Hormone	No. of Patients(%)
Gonadotrophic Hormone	9(69)
Growth Hormone	5(38)
Adrenocorticotrophic Hormone	4(31)
Thyroid Stimulating Hormone	2(15)
Anti-diuretic Hormone	1(8)
Total	10(77)

종양내 출혈이 발견되었으며, 2예는 조직괴사 등에 의한 낭포성 변화를 보였다.

수술전 시행한 호르몬 기저농도 검사결과로 볼 때 기능성 뇌하수체선종 9예중 8예는 면역조직화학검사에서 양성 반응을 보였던 호르몬의 혈중 농도가 증가되어 있었으며, GH과 PRL에 모두 양성 반응을

Table 3. Incidence of preoperative pituitary dysfunction related to the size of pituitary adenoma

Type of Tumor	Pituitary dysfunction
Microadenoma	1/2
Macroadenoma	7/9
Invasive adenoma	2/2
Total	10/13

보였던 나머지 1예는 GH만이 증가되어 있었다. PRL 분비 선종을 제외한 9예중 3예에서 PRL의 증가(44, 146, 286ng/ml)가 동반되어 있었다. 뇌하수체 기능 부전을 알아보기 위한 뇌하수체 복합자극 검사결과 13예중 10(77%)에서 한가지 이상의 호르몬축에 기능저하를 보였고, 이중 성선자극 호르몬 기능부전이 69%에서 확인되었고, 그 다음이 GH(38%), ACTH

Table 4. Clinical summary of patients with pediatric pituitary adenomas(II)**

Case No.	Surgery	Surgical Result**	Adjuvant Tx.	Replacement	Final Result [#]	F/U(mo)
1	TSA, subtotal	Failure	-	GH, cortisol	Uncontrolled [@]	16
2	TSA, total	Failure	Bromo.	Cortisol	Controlled	31
3	TSA, total	Failure	Bromo.	-	Controlled	22
4	transcranial, total	Failure PCNA index<1%	RT	Cortisol	Too short f/u ^{\$}	7
5	TSA, subtotal	Failure	RT, Somato.	Cortisol	Uncontrolled	25
6	TSA, total	Success	-	-	Controlled	10
7	TSA, total	Success	-	Testosterone	Controlled	18
8	TSA, total	Success	-	GH, cortisol testosterone	Controlled	18
9	transcranial, total	Success	-	GH, cortisol, thyroxine	Controlled	55
10	transcranial, total	Success PCNA index=30-80%	RT	Cortisol	Controlled ^{\$\$}	12
11	TSA, total	Success	-	-	Controlled	36
12	transcranial, subtotal	Failure	-	GH, cortisol, thyroxine	Controlled	21
13	Radiosurgery	Success	-	-	Controlled	20

* Abbreviation : TSA=transsphenoidal approach, PCNA=proliferating cell nuclear antigen

Bromo.=bromocriptine, Somato.=somatostatin analogue, F/U=follow-up period

** success in functioning adenoma : normalization of increased hormone level on postoperative hormone study

success in nonfunctioning adenoma : complete disappearance of tumor on follow-up study, or decrease or no progression of tumor size after radiosurgery

controlled : cured by surgery, or remain stable after radiosurgery or adjuvant therapy

@ refused reoperation & adjuvant therapy

\$ too short follow-up after RT

\$\$ recurred 4 months after initial subtotal resection & RT, total resection was possible after 2 reoperations

(31%), TSH(15%)의 기능부전 순이었으며 노봉증도 1예에서 볼 수 있었다(Table 3). 종양크기에 따른 뇌하수체 기능저하의 빈도를 보면 미세선종의 경우 2예중 1예에서(50%), 침습성 선종을 포함하는 거대 선종의 경우 11예중 9예(82%)에서 뇌하수체 기능저하를 보여 진단 당시 종양이 클 수록 뇌하수체 기능저하의 빈도가 증가되는 경향을 보였다(Table 4).

3. 감별 진단

동기간중 소아에서 일차성 갑상선 기능 저하증에 의한 이차적 뇌하수체 과증식이 2예 있었으며, 이중 1예는 thyroxine을 2개월간 투여한 후 시행한 검사에서 뇌하수체 크기가 완전히 정상으로 돌아왔으며, 다른 1예는 경접형동 절제술을 시행한 결과 TSH에 양성 반응을 보이는 뇌하수체선종으로 결과가 나왔으나 수술전 시행한 뇌자기공명영상에서 뇌하수체가 대칭적으로 커져 있었으며, 뇌하수체 줄기의 편위가 없었고, 조직학적으로 뇌하수체선종과 뇌하수체 과증식의 구별이 힘들다는 점으로 볼 때 이차적 뇌하수체 과증식이었던 것으로 추정된다.

또한 동기간중 터키안내 배세포종 1예가 있었으며, 이 예는 뇌하수체선종으로 추정진단하고 경접형동 접근술을 시행하였는데 조직검사에서 배세포종으로 확인되었다. 그 외에 터키안내 두개인두종이 감별진단을 요한다.

3. 수술/방사선 수술 및 보조요법과 그 결과

13예중 8예는 경접형동 종양절제술을 시행하였고, 4예는 경두개 종양절제술을 시행하였으며, 1예는 비기능성 미세선종으로 감마 나이프 방사선 수술(최대 선량 40Gy, 경계 선량 70%)을 시행하였다. 경접형동 접근술을 시행하였던 8예의 평균나이는 15.8세 였으며 12세 6개월이 가장 어린 예였다. 평균 추적관찰 기간은 22.4개월(7~55개월)이었다(Table 4).

수술을 시행한 12예중 9예(75%)가 수술시야에서 육안적 완전절제가 가능하였다고 판단되었으며 이중 1예는 침습성 비기능성 선종으로 일차 수술에서 아 완전 절제후 외부 방사선 조사를 4,500rad 시행하였으나 4개월만에 종양이 수술전 크기로 커져 2번에 걸친 재수술로 완전절제를 시행한 예이다. 미세선종의 경우 1예중 1예에서, 거대선종의 경우 9예중 6예(67%)에서, 그리고 침습성 거대선종의 경우는 2예중 1예에서 육안적 완전절제가 가능하였다(Table 5).

기능성 뇌하수체선종 9예중 7예(78%)에서 육안적 완전절제가 되었다고 판단되었으나, 수술후 호르몬 검사결과 증가되어 있던 호르몬이 완전히 정상화 되었을 때를 내분비학적 수술 성공으로 볼 때 9예중 4예(44%)만이 내분비학적인 성공을 얻을 수 있었다(Table 6). 또한 기능성 뇌하수체선종중 미세선종으로 인한 쿠싱병 1예는 수술로 내분비학적 성공을 보였

Table 5. Result of operation related to the size of pituitary adenomas

	No. of patient	Gross total resection	Endocrinologic success*
Microadenoma**	1	1	1/1
Macroadenoma	9	6	3/7
Invasive	2	2	0/1
Total	12	9(75%)	4/9(44%)

* normalization of increased hormone level postoperatively in 9 functioning adenomas

** one patient who underwent radiosurgery was excluded

Table 6. Result of operation related to the immunohistochemical type of pituitary adenomas

	No. of patient	Gross total resection	Endocrinologic success*
Functioning	9	7	4
Prolactin	4	3	0
GH	3	2	2
ACTH	1	1	1
TSH	1	1	1
Nonfunctioning	3**	2	-
Total	12	9/12(75%)	4/9(44%)

* normalization of increased hormone level postoperatively in 9 functioning adenomas

** 1 patient who underwent radiosurgery was excluded

Table 7. Final outcome of pediatric adenomas

	No. of patient	Surgical success	Finally controlled*
Functioning	9	4	6
PRL	4	0	2 [#]
GH	3	2	2
ACTH	1	1	1
TSH	1	1	1
Nonfunctioning	4	3	4
Total	13	7/13(54%)	10/11(91%) [#]

* controlled : cured by surgery, or remain stable after radiosurgery or adjuvant therapy

[#] 1 patient who refused reoperation & adjuvant therapy and 1 patient whose follow-up period after RT was too short were excluded from calculating the incidence of final control rate

으나 침습성 선종을 포함하는 거대선종의 경우는 8예중 3예(38%)에서만 내분비학적 성공을 얻을 수 있었다(Table 5).

감마 나이프 방사선 수술을 시행한 비기능성 미세선종 1예는 20개월 추적관찰결과 종양의 크기에는 변화를 보이지 않았고 임상적으로도 안정된 상태를 유지하였다.

기능성 뇌하수체선종의 경우 내분비학적 성공을 보였을 때를, 비기능성 뇌하수체선종의 경우 육안적 완전절제가 가능하였고 추적 검사에서도 종양이 발견되지 않는 경우를, 방사선 수술의 경우는 추적검사에서 종양이 없어지거나 최소한 크기에 변화가 없고 임상적으로도 진행이 안될 때를 수술/방사선 수술의 성공으로 판단했을 때 13예중 7예(54%)가 이에 해당되었다(Table 7).

수술로 실패한 6예중 추가 치료를 거부한 PRL 분비선종 1예를 제외한 5예에 대해서 수술후 보조요법을 시행하였으며, 이중 2예는 bromocriptine을 투여하였고, 2예는 외부 방사선조사만을, 1예는 somatostatin analogue 투여와 외부방사선 조사를 시행하였다. 외부 방사선 조사는 평균 4500rad를 3방향에서 조사하였다. 수술/방사선 수술과 보조요법후의 최종 결과를 보면 현재 외부 방사선 조사가 막 끝난 1예와 추가 치료를 거부한 PRL 분비선종 2예를 제외한 11예중 10예(91%)가 완치되었거나 보조치료로 조절(control)되고 있는 상태이다(Table 7).

수술후 합병증으로는 5예에서 노봉증이 발생하였으나 모두 일시적이었으며, 경두개 육안적 완전적출을 시행하였던 해면정맥동내 침습 선종의 2예의 경우는 제 3 뇌신경의 마비가 발생하였으나 서서히 호전중이고, 2예에서 수술후 뇌하수체 기능 저하가

Table 8. Long-term hormone replacement during follow-up

Hormone replacement	No. of patient
Cortisol/thyroxine	4
Sex hormone/growth hormone, cortisol/thyroxine	5
No replacement	4

악화되었다. 그 외 뇌척수액 비루, 뇌막염, 비과적 문제(rhinological problem)는 없었다. 수술후 외부 방사선 조사를 시행하였던 3예중 6개월이상 추적관찰된 2예중 1예에서 수술전부터 있던 뇌하수체 기능 저하가 악화되었으나 방사선 수술을 시행하였던 1예는 방사선 수술후 20개월 현재 뇌하수체기능 부전의 소견을 보이고 있지않았다.

4. 뇌하수체선종 치료후 내분비학적 치료

수술/방사선 수술 및 보조요법후 시행한 뇌하수체 복합자극 검사결과 9예(69%)에서 호르몬 부족 소견을 보여 호르몬을 장기간 투여하였으며, 이중 4예는 corticosteroid나 thyroxine을 투여하였으며, 5예는 그 외에 sex hormone이나 GH을 추가로 투여하였다(Table 8). 마지막 추적검사 당시 만 15세이상이었던 여자환자 5명중 3명이 정상적인 월경이 있었으며, 수술전 무월경을 보였던 4예중 2예에서 정상적인 월경이 시작되었다.

고 찰

소아기의 뇌하수체선종은 전체 뇌하수체선종의 1.1~10% 정도를 차지하는 것으로 다양하게 보고된 바 있는데²⁾³⁾⁹⁾¹¹⁾¹²⁾²⁵⁾²⁹⁾³⁸⁾³⁹⁾⁴²⁾⁴⁹⁾⁵¹⁾ 이는 각 보고의 나

이 기준 및 연구대상 기준의 차이로 인한 것으로 생각된다. 1994년 Partington, Davis, Laws등³⁹⁾은 수술 당시 나이가 만 17세 미만인 36예를 보고하면서 그 빈도를 전체의 2.03%로 보고한 바 있고, 1991년 Haddad등¹⁸⁾은 진단이 17세 이전에 된 18예를 보고하면서 전체의 2.6%를 차지하였다고 보고한 점으로 볼 때 소아의 뇌하수체선종은 전체 뇌하수체선종의 약 2~3%를 차지하는 것으로 추정된다. 또한 소아 뇌하수체선종은 전체 소아 뇌종양의 약 2%와¹³⁾²⁰⁾ 소아 터키안주위 종양의 약 33%를 접하는 것²⁵⁾으로 보고되고 있고, 소아기만을 놓고 볼 때는 사춘기에 접어들면서 점차 그 빈도가 증가하는 것으로 알려져 있다¹⁸⁾²⁹⁾³⁹⁾. 본 연구에서는 그 빈도가 약 5.3%로 높게 나타났는데 이는 연구대상 기간이 비교적 짧고, 근래에 환자가 집중되었으며, 환자 전원상의 이유 등으로 인한 것으로 사료된다.

소아 뇌하수체선종과 감별해야 될 질환으로는 종말기관 기능부전에 의한 이차성 뇌하수체 과증식과 터키안내 두개인두종과 배아종을 들 수 있다. 일차성 갑상선 기능저하증이나¹⁷⁾⁴⁸⁾ 애디슨병과⁴⁷⁾ 같이 내분비 종말기관의 기능저하가 오면 부족한 호르몬의 분비를 자극하는 뇌하수체 호르몬을 분비하는 뇌하수체 세포가 미만성 과증식을 일으키며, 이러한 상태가 오래 지속되면 소결정성 뇌하수체 과증식을 거쳐서 결국 뇌하수체선종을 일으킬 수 있는 것으로 알려져 있다. 1985년 Scheithauer등⁴⁸⁾은 일차성 갑상선 기능저하증을 오래 앓은 과거력이 있는 부검사체 64구에서 얻은 뇌하수체를 검사한 결과 미만성 과증식과 소결정성 과증식이 각각 69%와 25%에서 발견되었으며, 12%에서 선종의 전단계인 소종양(tumorlets)이 발견되었으며, 약 18%에서는 갑상선자극 호르몬 분비 선종이 확인되었다고 보고하여 위 기전을 증명하였다. 1982년 Gup등¹⁷⁾은 일차성 갑상선 기능저하증에 동반된 뇌하수체 팽대(enlargement) 환자에 thyroxine을 투여하면 대개는 뇌하수체가 정상 크기로 돌아오지만 어떤 경우는 반응이 없는 경우가 있어 이들의 치료원칙으로 일단 thyroxine을 투여해 보고 만약 뇌하수체 크기가 정상화되지 않으면 뇌하수체 선종에 준해서 치료하도록 권하였다. 저자들도 동기간중 2예를 경험하였는데 1예는 2개월간의 thyroxine 투여로 터키안 상부로부터 커져 있던 뇌하수체 크기가 정상화되었고 1예는 thyroxine을 투여하지 않고 경

첩형골 접근술을 통해 수술을 한 결과 면역조직검사에서 TSH에 양성반응을 보이는 뇌하수체선종으로 결과가 나왔지만, 뇌하수체 과증식과 선종의 감별이 용이치 않음을 고려해 볼 때 뇌하수체 과증식이었을 가능성도 배제할 수 없다. 따라서 뇌하수체선종의 의심되는 환자는 반드시 종말기관의 일차적 기능저하증이 없음을 확인해야만 불필요한 수술을 시행하는 과오를 범하지 않을 것으로 생각된다.

소아에서 발생하는 뇌하수체선종의 생물학적 특성에 대해서 여러 저자들이 의견을 달리하고 있다¹¹⁾²²⁾³⁸⁾³⁹⁾⁴²⁾. Ortiz-Suarez등³⁸⁾은 일반적으로 육안적 침습성 뇌하수체선종의 빈도가 10~15%인데 반해 자신들이 경험한 소아 뇌하수체선종 4예 모두 터키안 측방으로 침습하고 있었으며, 이로 볼 때 소아에서 더 침습적인 생물학적 특성을 지닌다고 보고하였고, 1983년 Fraioli등¹¹⁾도 소아기중 특히 사춘기(11~15세)에 증상이 시작되는 9예중 7예가 침습적이었다고 보고하여 Ortiz-Suarez등³⁸⁾의 의견에 동의하였다. 반면 Richmond와 Wilsom등⁴²⁾은 오히려 소아에 있어서 터키안내 선종의 빈도가 더 높다고 했으며, 1994년 Partington과 Laws등³⁹⁾도 36예를 보고하면서 성인과 비교해서 종양의 특징이나 치료결과에 큰 차이가 없었다고 보고하였다. 저자들의 경우에 있어서도 13예중 2예가 해면정맥동내로 침습하고 있었고, 치료결과도 전체적으로 볼 때 성인의 경우에 비해 생물학적으로 더 침습적이라는 증거를 찾을 수 없었다. 앞으로 이 문제에 대한 결론을 내리기 위해서는 저자들이 근래에 시행하고 있는 PCNA index 등의 종양의 성장잠재력 지표²¹⁾와 형태학적 특성과 장기적인 치료결과를 성인과 소아에서 서로 종합적으로 비교해 봐야만 될 것으로 생각한다.

소아 뇌하수체선종의 또 하나의 특징으로 PRL과 ACTH분비 선종이 대부분을 차지하고 비기능성 선종이 어른에 비해서 비교적 적은 비율을 차지한다는 점이 보고되고 있다.¹⁴⁾¹⁸⁾²⁵⁾²⁹⁾³⁹⁾⁴²⁾. Laws와 Scheithauer등²⁵⁾은 20세이하 76예중 PRL분비선종과 ACTH분비선종이 각각 57%와 29%를 차지한 반면 비기능성 선종은 76예중 1예에 불과하였다고 보고하였으며, Partington등³⁹⁾도 소아 뇌하수체선종의 경첩형동 접근술 치험예를 분석한 결과 비기능성 선종의 비율이 5.6%에 불과하였다고 하여 이를 소아 뇌하수체선종의 특징중의 하나로 생각하였으나 저자의

경우는 13예중 비기능성이 4예로 31%를 차지하여 성인과 차이를 보이지 않았다.

1994년 Partington과 Laws등³⁹⁾은 소아 뇌하수체선종 36예를 보고하면서 이들의 가장 큰 특징으로 다호르몬 분비선종(plurihormonal adenoma)의 빈도가 높다는 점을 지적하였다. 이들에 의하면 혈청 호르몬검사에서는 1가지 호르몬만 증가되어 있는 경우에 있어서 면역조직화학 검사를 해 보면 이중 26%가 2가지 이상의 호르몬에 양성반응으로 나오는 다호르몬 분비 선종이었다고 한다. 저자들의 경우는 수술한 12예중 모든 뇌하수체 호르몬에 대해서 면역조직화학검사를 시행한 7예중 1예(14%)만이 GH과 PRL에 양성되나 혈청 호르몬 검사에서는 GH만 증가되어 있는 다호르몬 분비 선종이었다.

본 연구 대상의 특징으로 미세선종이 2예로 15%를 차지하였던 반면 진단 당시 한가지 호르몬이상의 뇌하수체 기능저하가 77%에서 동반되어 있었던 점을 들 수 있는데 이는 가족들이 내분비학적 증상들을 간과함으로써 병의 진단이 상당히 지연되었기 때문으로 판단된다. 특히 사춘기 전후에 발생한 경우 만약 종괴에 의한 신경증상이 나타나지 않는다면 비기능성 선종과 고프로락틴혈증을 조기에 진단하기는 현실적으로 거의 불가능하며, 사춘기의 이차성징이 시작되는 시기와 신장은 개인차가 있을 수 있으므로 병적 사춘기 지연 또는 성장장애를 있을 수 있는 개인적인 차이로 대수롭지 않게 생각할 수 있다. 따라서 사춘기 전후의 뇌하수체선종의 치료에 있어서 문제점은 위와 같은 이유로 조기 진단이 쉽지 않다는 점이다. 결과적으로 뇌하수체선종이 이미 상당한 크기로 커진 다음에 치료를 시작하게 되고 종양의 크기가 클 수록 뇌하수체 기능저하의 빈도가 높을 뿐만 아니라 수술로 완치될 가능성은 줄어 들게 된다.⁶⁾¹⁰⁾¹⁹⁾³¹⁾³⁶⁾⁴⁴⁾⁴⁵⁾ 또한 수술전 이미 뇌하수체 기능저하가 있는 경우는 수술후 뇌하수체 기능 저하가 더 악화되거나 새로운 호르몬의 기능저하가 발생할 가능성이 더 크므로³³⁾ 소아 뇌하수체선종의 치료결과를 높이기 위해서는 병의 조기발견과 치료가 무엇보다 중요한 것으로 생각된다.

사춘기 전후는 성장과 이차 성발육이 활발히 진행되는 시기이므로 소아 또는 사춘기에 발생하는 뇌하수체선종의 치료에 있어서 종양자체의 치료 못지않게 정상적인 성장과 성발육의 완성과 유지가 중요하다.

경첩형동 수술후 새로운 뇌하수체 기능저하의 발생에 관여하는 인자로는 종양의 크기, 수술전 뇌하수체 기능 등을 들 수 있으며, 수술전 뇌하수체 기능이 정상이었던 경우는 9%에서, 수술전 뇌하수체 기능저하가 있었던 경우는 18%에서 수술후 새로운 뇌하수체 기능저하가 발생하는 것으로 보고된 바 있다³³⁾. Partington등³⁹⁾은 36명의 소아 뇌하수체선종 환자를 경첩형동 접근술로 수술한 결과 62.9%에서 뇌하수체 기능이 정상으로 유지되어 호르몬 대치투여가 필요치 않았으며, 28.6%는 부분적인 호르몬 대치투여(cortisol 또는 thyroxine)를 요했던 반면 범발성 뇌하수체 기능부전에 의한 완전 호르몬 대치투여를 요하였던 예는 8.6%에 불과하였다고 보고하였다. Law등²⁶⁾은 prolactin분비 선종을 가지는 성인 여자환자의 경우 수술후 84%에서 임신이 가능하였다고 보고하여 위 저자들은 수술후 대부분의 경우에서 뇌하수체 기능이 유지될 수 있음을 강조하였지만 저자들의 경우에 있어서는 호르몬 대치투여가 69%에서 필요하였는데 이는 수술전 뇌하수체 기능부전이 이미 77%에서 동반되어 있었다는 데서 기인한 것으로 보인다. 따라서 소아 뇌하수체선종의 종합적인 치료 결과를 높이기 위해서는 심한 뇌하수체 기능부전이 오기 전에 진단과 치료를 하는 것이 중요하며 수술후 뇌하수체 기능검사를 정확히 하여 부족한 호르몬에 대해서는 장기적인 대치투여가 필요할 것이다.

소아의 경첩형동 접근술의 방법 및 수술의 합병증 등은 성인의 경우와⁶⁾¹⁹⁾²⁷⁾ 비교해 볼때 근본적으로 크게 다를 바가 없지만 성인에 비해 골구조의 크기가 작고 접형동의 함기화(pneumatization)가 충분치 못해 미세천공기(microdrill)를 써야 될 경우가 많으며 따라서 내정동맥과 해면정맥동에 손상을 주지 않도록 각별히 주의해야 한다. 접형동의 발육은 이미 제3, 4 출생전 발생단계에 시작되어 3내지 4세가 되면 함기화가 시작되며 개인별, 인종별 편차가 크지만 일반적으로 4세에서 12세까지 점차 함기화가 후방으로 진행되어 터키안의 전방부까지 이르며, 12세에서 20세사이에 안배(dorsum sella)와 후상상돌기(posterior clinoid process)까지 함기화가 진행된다²⁸⁾ ³⁵⁾. 저자들의 경우 12세이상에서만 경첩형동 접근술을 시행하였지만 4세 환아에 대해서도 경첩형동 접근술을 시행한 보고가 있으며, 소아용 경첩형동 수술기구와 미세천공기를 주의 깊게 사용한다면 나이

제한은 거의 없으리라 생각된다.

뇌하수체선종의 수술 결과와 종양의 크기에는 직접적인 연관이 있는 것으로 알려져 있다. 1986년 Saitoh 등⁴⁴⁾은 prolactin분비 선종에 있어서 미세선종의 경우는 수술로 75%에서 완치된 반면, 거대선종의 경우는 완치가 25%에 불과하였다고 보고하였으며, 1983년 Ciric 등⁶⁾도 직경 2cm이상의 prolactin, GH분비 뇌하수체선종의 경우 각각 25%와 20%에서만 수술로 완치할 수 있었다고 보고한 바 있다. 본 연구에서 수술(또는 방사선 수술)로 54%에서 성공적인 결과를 얻었는데, 13예중 2예만이 미세선종이었다는 점을 고려할 때 결과가 나쁜 편은 아닌것으로 생각된다.

성인의 뇌하수체선종의 치료에 있어서 외부 방사선 조사를 시행해야 될 적응증으로 첫째 완전 절제를 시행하지 못한 경우, 둘째 육안적 완전 절제를 시행하였지만 호르몬치가 계속 상승되어 있는 경우, 셋째 침습성 뇌하수체선종, 넷째 일차 수술후 재발한 경우를 들 수 있지만⁷⁾¹⁴⁾¹⁶⁾ 뇌하수체선종에 대한 외부 방사선 조사의 문제점으로는 23~100%에서, 특히 장기추적 검사를 해 보면 거의 100%에서 뇌하수체 기능저하가 오며⁷⁾¹⁴⁾ 그 외에도 뇌괴사, 인지기능의 저하, 시신경 위축 등⁷⁾이 올 수 있다는 점이다. 따라서 소아 및 사춘기의 뇌하수체선종 특히 prolactin 또는 GH분비 선종에 있어서는 수술로 완전 절제가 불가능하였던 경우와 재발한 경우 방사선 조사에 의한 뇌하수체 기능저하를 방지하기 위해서 재수술을 시행하거나 bromocriptine이나¹⁾⁵⁾¹⁵⁾³⁴⁾⁴³⁾⁵³⁾⁵⁴⁾ somatostatin analogue³⁰⁾를 일단 시도해 보고 추적관찰중 종양이 계속 커지는 경우만 방사선 조사를 고려하는 것이 하나의 방법으로 생각한다. 심지어 어떤 저자들은 정상적인 성장과 성발육을 위해서 사춘기 전후의 prolactin분비선종에 대해서 먼저 bromocriptine 투여를 시도해 보고 반응이 없거나, 투약에 문제가 있는 경우 또는 신경학적 증상이 악화되는 경우에만 수술을 고려할 것을 주장하기도 하였다⁸⁾²⁴⁾⁴⁰⁾.

수술후 보조요법 또는 단독치료의 또 다른 하나의 방법으로 방사선 수술이 있는데 일반적으로 크기가 2.5cm미만이며 시신경기관(optic apparatus)과 5mm 이상 떨어져 있어 시신경기관에 조사되는 방사선량을 8Gy이하로 제한할 수 있는 경우에 적응증이 된다고 알려져 있다⁵⁰⁾. 방사선 수술의 장점으로는 정확히

종양에만 방사선을 조사할 수 있으므로 뇌하수체 기능저하를 줄일 수 있다는 점이나, 적용에 제약이 있다는 점과 3내지 6개월이 지나야만 임상 증상과 호르몬치가 호전되기 시작한다는 점을²³⁾⁵⁰⁾ 단점으로 볼 수 있다. Kjellberg와 Kliman 등²³⁾에 의하면 GH분비 선종의 경우 방사선 수술후 2년, 5년에 GH이 정상화되는 빈도는 각각 28%, 75%였으며 쿠싱병의 경우도 2년, 5년에 cortisol이 정상화되는 빈도가 각각 55%, 80%였다고 한다. 성장과 성발육이 문제가 되는 사춘기 전후의 뇌하수체선종의 치료에 있어서는 호르몬 과다분비와 과소분비를 가능하면 빠른 시간내에 교정하는 것이 중요하며 따라서 소아뇌하수체선종에 대한 방사선 수술의 적용에 있어서 신중을 기해야 될 것으로 생각된다. 본 연구에서는 뇌하수체 기능부전을 동반하고 있지 않은 비기능성 미세선종 1예에 대해서 방사선 수술을 시행하였는데 20개월 추적관찰 결과 현재 크기의 변화는 보이고 있지 않고 있으며 뇌하수체 기능부전과 시신경기관 등의 문제는 없는 상태이다. 앞으로 뇌하수체선종에 있어서의 방사선 수술의 적용 및 그 효용성은 더 많은 예에 대한 장기적인 치료결과가 나와야만 정립될 것으로 보이나 뇌하수체 선종의 치료에 있어서 또 다른 하나의 도구로서 그 가치가 있는 것으로 생각된다.

결 론

연세대학교 의과대학 신경외과학 교실에서는 1989년 1월부터 1993년 12월까지 과거 5년동안 치험한 만 18세미만 뇌하수체선종 환자 13예를 대상으로 이들의 치료 전후의 신경학적, 내분비학적, 방사선학적 소견, 면역조직화학적 검사를 분석하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 18세미만에서 발생한 뇌하수체선종은 동기간 중의 전체 뇌하수체선종의 5.3%를 차지하였으며, 이들의 평균나이는 14.9세(10.6~17.9)였고 남녀비는 1.2 대 1이었다. PRL 분비 선종이 4예, GH 분비 선종이 3예, ACTH 분비 선종과 TSH 분비 선종이 각각 1예였으며, 비기능성 선종이 4예였다.

2) 소아 뇌하수체선종은 종말기관 기능부전에 의한 뇌하수체의 이차적 과증식, 터키안내 배세포종, 두개인두종 등과의 감별진단을 요한다.

3) 미세 선종이 2예로 약15%를 차지하였던 반면

진단 당시 10예(77%)가 뇌하수체 기능 부전을 동반하고 있었던 점으로 보아 본 연구의 증례들의 경우 진단이 많이 지연되었던 것으로 사료되며, 향후 소아 뇌하수체선종의 전체적인 치료결과를 높이기 위해서는 조기진단과 치료가 필요할 것으로 생각한다.

4) 경접형동 접근술과 경두개 종양절제술을 각각 8예, 4예에서 시행하였으며, 감마나이프 방사선 수술은 1예에서 시행하였다. 이중 7명(54%)에서 수술/방사선 수술만으로 성공적인 결과를 얻었으며, 보조요법을 추가하여 91%에서 성공적으로 조절되고 있다. 추적 관찰기간중 69%에서 장기간의 호르몬 대체투여가 필요하였다.

5) 소아 뇌하수체선종의 치료에 있어서 특히 신경을 써야할 점으로는 환자의 여명이 길고, 성장과 발육이 활발한 시기이므로 가능한 한 외부 방사선 조사를 피하기 위해 수술 완치를 목표로 적극적으로 노력해야 하겠고, 정상적인 성장과 성적 성숙을 얻기 위해서 수술후 장기적이고도 철저한 내분비학적 관리가 요구된다.

References

- 1) Blackwell RE, Younger JB : Long-term medical therapy and follow-up of pediatric-adolescent patients with prolactin-secreting macroadenomas. *Fertil Steril* 45 : 713-716, 1986
- 2) Blumberg DL, Skiar CA, David R, Rothenberg S, Bell J : Acromegaly in an infant. *Pediatrics* 83 : 998-1002, 1989
- 3) Buchfelder M, Fahlbusch R : Neurosurgical treatment of Cushing's disease in children and adolescents. *Acta Neurochir Suppl* 35 : 101-105, 1985
- 4) Chandler WF, Schteingart DE, Lloyd RV, McKeever PE, Ibarra-Perez G : Surgical treatment of Cushing's disease. *J Neurosurg* 66 : 204-212, 1987
- 5) Chiodini PG, Liuzzi A, Verde G, Cozzi R, Silvestrini F, Marsili MT, Horowski R, Passerini F, Luccarelli G, Borghi PG : Size reduction of a prolactin-secreting adenoma during long-term treatment with the dopamine agonist lisuride. *Clin Endocrinol* 12 : 47-51, 1980
- 6) Ciric I, Mikhael M, Stafford T, Lawson L, Garces R : Transsphenoidal microsurgery of pituitary macroadenomas with long-term follow-up results. *J Neurosurg* 59 : 395-401, 1983
- 7) Clarke SD, Woo SY, Butler EB, Dennis WS, Lu H, Carpenter LS, Chiu JK, Thornby JI, Baskin DS : Treatment of secretory pituitary adenoma with radiation therapy. *Radiology* 188 : 759-763, 1993
- 8) Dalzell GW, Atkinson AB, Carson DJ, Sheridan B : Normal growth and pubertal development during bromocriptine treatment for a prolactin-secreting pituitary macroadenoma. *Clin Endocrinol* 26 : 169-172, 1987
- 9) Di Rocco C, Maira G, Borrelli P : Pituitary microadenomas in children. *Childs Brain* 9 : 165-178, 1982
- 10) Foggan JE, Tyrrell B, Wilson CB : Transsphenoidal microsurgical management of Cushing's disease : Report of 100 cases. *J Neurosurg* 59 : 195-200, 1983
- 11) Fraioli B, Ferrante L, Celli P : Pituitary adenomas with onset during puberty. *J Neurosurg* 59 : 590-595, 1983
- 12) Gaini SM, Giovanelli M, Froni C, et al : Pituitary adenomas in infancy and childhood. *Mod Probl Paediatr* 18 : 220-225, 1977
- 13) Gold EB : Epidemiology of pituitary adenomas. *Epidemiol Rev* 3 : 163-183, 1981
- 14) Grigsby PW, Thomas PR, Simpson JR, Fineberg BB : Long-term results of radiotherapy in the treatment of pituitary adenomas in children and adolescents. *Am J Clin Oncol* 11 : 607-611, 1988
- 15) Grossman A, Besser GM : Prolactinomas. *New Engl J of Med* 299 : 847-852, 1985
- 16) Grossman A, Cohen BL, Charlesworth M, Plowman PN, Rees LH, Wass JAH, Jones AE, Besser GM : Treatment of prolactinomas with megavoltage radiotherapy. *British Medical J* 288 : 1105-1109, 1984
- 17) Gup RS, Sheeler LR, Maeder MC, Tew JM Jr : Pituitary enlargement and primary hypothyroidism : A report of two cases with sharply contrasting outcomes. *Neurosurgery* 11 : 792-794
- 18) Haddad SF, Vangilder JC, Menezes AH : Pediatric pituitary tumors. *Neurosurgery* 29 : 509-514, 1991
- 19) Hardy J, Somma M, Vezina JL : Treatment of acromegaly : radiation or surgery ?, in Morley(ed) : Current controversies in neurosurgery. Philadelphia : Saunders, pp377, 1976
- 20) Hoffman HJ : Pituitary adenomas, in American Association of Neurological Surgeons(eds) : Pediatric Neurosurgery : Surgery of the Developing Nervous System. New York : Grune & Stratton, pp493-499, 1982

- 21) Hsu DW, Hakim F, Biller BMK, Monte SM, Zervas NT, Klibanski A, Hedley-Whyte ET : *Significance of proliferating cell nuclear antigen index in predicting pituitary adenoma recurrence. J Neurosurg* 78 : 753-761, 1993
- 22) Kanter SL, Mickle JP, Hunter SB, et al : *Pituitary adenomas in pediatric patients : are they more invasive ? Pediatr Neurosci* 12 : 202-204, 1985/86
- 23) Kjellberg RN, Kliman B : *Lifetime effectiveness : A system of therapy for pituitary adenomas, emphasizing Bragg peak proton hypophysectomy. In Linfoot JA (ed) : Recent Advances in the Diagnosis and Treatment of Pituitary Tumors. New York, Raven Press, 1979, pp269-288, 1979*
- 24) Koenig MP, Zuppinger K, Liechti B : *Hyperprolactinemia as a cause of delayed puberty : successful treatment with bromocriptine. J Clin End Met* 45 : 825-828, 1977
- 25) Laws ER, Scheithauer BW, Groover RV : *Pituitary adenomas in childhood and adolescence. Prog Exp Tumor Res* 30 : 359-361, 1987
- 26) Laws ER Jr, Fode NC, Randall RV, et al : *Pregnancy following transsphenoidal resection of prolactin-secreting pituitary tumors. J Neurosurg* 58 : 685-688, 1983
- 27) Laws ER Jr : *Transsphenoidal approach to lesions in and about the sella turcica, in Schmidek HH, Sweet WH(eds) : Operative Neurosurgical Technique : Indications, Methods and Results, ed 2. Orlando, Fla : Grune & Stratton, pp309-319, 1988*
- 28) Lee KF, Lin SR : *Neuroradiology of sellar and juxtaseellar lesions. Anatomical and pathological foundations of sellar and juxtaseellar lesions. Springfield : Charles C Thomas Publisher, pp40, 1979*
- 29) Ludecke DK, Herrmann HD, Schulte FJ : *Special problems with neurosurgical treatment of hormone-secreting pituitary adenomas in children. Prog Exp Tumor Res* 30 : 362-37-, 1987
- 30) Ludecke DK : *Recent developments in the treatment of acromegaly. Neurosurg Rev* 8 : 167-173, 1985
- 31) Mampalam TJ, Tyrrell JB, Wilson CB : *Transsphenoidal microsurgery for Cushing disease. A report of 216 cases. Ann Intern Med* 109 : 487-493, 1988
- 32) McGregor AM, Scanlon MF, Hall R, Hall K : *Effects of bromocriptine on pituitary tumour size. British Medical Journal* 2 : 700-703, 1979
- 33) McLanahan CS, Christy JH, Tindall GT : *Anterior pituitary function before and after trans-sphenoidal microsurgical resection of pituitary tumors. Neurosurgery* 3 : 142-145, 1978
- 34) Molitch ME, Elton RL, Blackwell RE, Caldwell B, Chang RJ, Jaffe, R, Joplin G, Robbins RJ, Tyson J, Thorner MO, and the Bromocriptine Study Group : *Bromocriptine therapy for prolactin-secreting macroadenomas. Results of a prospective trial. J Clin Endo and Met* 60 : 698-705, 1985
- 35) Moss-Salentijn L : *Anatomy and embryology, in Blitzer A, Lawson W, Friedman WH(eds) : Surgery of the Paranasal Sinuses. Philadelphia : WB Saunders, pp1-22, 1985*
- 36) Nakane T, Kuwayama A, Watanabe B, Takahashi T, Kato T, Ichihara K, Kageyama N : *Long term results of transsphenoidal adenomectomy in patients with Cushing's disease. Neurosurgery* 21 : 218-222, 1987
- 37) Newman CB, Levine LS, New MI : *Endocrine function in children with intrasellar and suprasellar neoplasms. Before and after therapy. Am J Dis Child* 135 : 259-262, 1981
- 38) Ortiz-Suarez H, Erickson DL : *Pituitary adenomas of adolescents. J Neurosurg* 43 : 437-439, 1975
- 39) Partington MD, Davis DH, Laws ER, Jr, Scheithauer BW : *Pituitary adenomas in childhood and adolescence : Results of transsphenoidal surgery. J Neurosurg* 80 : 209-216, 1994
- 40) Patton ML, Woolf PD : *Hyperprolactinemia and delayed puberty : a report of three cases and their response to therapy. Pediatrics* 71 : 572-575, 1983
- 41) Raiti S : *Pituitary adenomas and other tumors : Review in perspective of diagnosis and treatment. Child Brain* 9 : 147-155, 1982
- 42) Richmond IL, Wilson CB : *Pituitary adenomas in childhood and adolescence. J Neurosurg* 49 : 163-168, 1978
- 43) Sack J, Friedmann E, Tadmor R, Sahar A, Katznelson D : *Growth and puberty arrest due to prolactinoma. Acta Paediat Scand* 73 : 863-867, 1984
- 44) Saitoh Y, Mori S, Arita N, Nagatani M, Hayakawa T, Koizumi K, Tanizawa O, Uozumi T, Mogami H : *Treatment of prolactinoma based on the results of transsphenoidal operations. Surg Neurol* 26 : 338-344, 1986
- 45) Scamoni C, Balzarini C, Crivelli G, et al : *Treatment and long-term follow-up results of prolactin secreting pituitary adenomas. J Neurosurg Sci* 35 : 9-16, 1991
- 46) Scheithauer BW, Horvath E, Kovacs K, et al : *Plurihormonal pituitary adenomas. Semin Diagn Pathol* 3 :

69-82, 1986

- 47) Scheithauer BW, Kovacs K, Randall RV : *The pituitary gland in untreated Addison's disease. A histologic and immunocytologic study of 18 adenohypophyses. Arch Pathol Lab Med 107 : 484-487, 1983*
- 48) Scheithauer BW, Kovacs K, Randall RV, Ryan N : *Pituitary gland in hypothyroidism. Histologic and immunocytologic study. Arch Pathol Lab Med 109 : 499-504, 1985*
- 49) Shalet SM : *Pituitary adenomas in childhood. Acta Endocrinol(Copenh) <Suppl 113> 279 : 434-439, 1986*
- 50) Stephanian E, Lunsford LD, Coffey RJ, Bissonette DJ, Flickinger JC : *Gamma knife surgery for sellar and suprasellar tumors. Neurosurg Clin North Am 3(1) : 207-218, 1992*
- 51) Styne DM, Grumbach MM, Kaplan SL, Wilson CB, Conte FA : *Treatment of Cushing's disease in childhood and adolescence by transsphenoidal microadenectomy. N Engl J Med 310 : 889-893, 1984*
- 52) VanGilder JC : *The hypothalamic anterior pituitary relationships and their tumors. A review. Surg Neurol 30 : 187-196, 1988*
- 53) Verde G, Loli P, Berselli BE, Tagliaferri M : *Cushing's disease and marked hyperprolactinemia in a patient with a pituitary macroadenoma : Effectiveness of bromocriptine treatment. J Endocr Invest 7 : 51-54, 1984*
- 54) Wass JAH, Williams J, Charlesworth M, Kingsley DPE, Halliday AM, Doniach I, Rees LH, McDonald WI, Besser GM : *Bromocriptine in the management of large pituitary tumours. British Medical Journal 284 : 1908-1911, 1982*