

## Μη ορμονο-εκκριτικά υποφυσιακά αδενώματα

*Φωτεινή Αδαμίδου, Παναγιώτης Αναγνωστής*

### 1. ΟΡΙΣΜΟΣ - ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ - ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Ο όρος μη λειτουργικά (ή μη εκκριτικά) υποφυσιακά αδενώματα (nonfunctioning pituitary adenomas-NFPA) αφορά αδενώματα της υπόφυσης τα οποία χαρακτηρίζονται από την απουσία κλινικών σημείων και συμπτωμάτων ορμονικής υπερέκκρισης<sup>1</sup>. Παρά το γεγονός αυτό, η πλειοψηφία των NFPA εμφανίζει θετική χρώση για τις ορμόνες του προσθίου λοβού της υπόφυσης, εκ των οποίων το 40-60% για τις γοναδοτροπίνες ή τις υπομονάδες τους (γοναδοτρόφα αδενώματα), ενώ το 20-40% των NFPA είναι ανοσοιστοχημικά αρνητικό, γνωστά και ως “null cell” αδενώματα. Τα υπόλοιπα, που ονομάζονται “σιωπηλά” αδενώματα (silent adenoma, περίπου 10%), εμφανίζουν ανοσοθετικότητα για την κορτικοτρόπο ορμόνη (ACTH), προλακτίνη, αυξητική (GH) ή τη θυρεοτρόπο ορμόνη (TSH), ενώ ορισμένα εμφανίζουν ανοσοθετικότητα σε πολλαπλές ορμόνες<sup>2,3</sup>.

Η ανίχνευση συγκεκριμένων μεταγραφικών παραγόντων, όπως ο στεροειδογενετικός παράγοντας 1 (SF-1) στα γοναδοτρόφα και στα “null cell” αδενώματα, ο Pit-1 στα αδενώματα με ανοσοθετικότητα για GH, προλακτίνη TSH και ο Trp1, ο οποίος καθορίζει τη διαφοροποίηση των κορτικοτρόφων κυττάρων, βοηθάει στην ορθότερη ταξινόμηση των NFPA<sup>1</sup>. Αξίζει να σημειωθεί ότι τόσο τα σιωπηλά κορτικοτρόφα όσο και αυτά με ανοσοθετικότητα σε πολλαπλές ορμόνες εμφανίζουν επιθετική συμπεριφορά<sup>4,5</sup>. Δείκτης επιθετικότητας του όγκου είναι το ποσοστό ανοσοϊστοχημικής ανίχνευσης του πυρηνικού αντιγόνου Ki-67<sup>6</sup>.

Η συχνότητα εμφάνισης των υποφυσιακών αδενωμάτων στο γενικό πληθυσμό είναι 10%<sup>7</sup>, ενώ σε μετα-ανάλυση νεκροτομικών και ακτινολογικών μελετών το ποσοστό αυτό ανέρχεται στο 16,7%<sup>8</sup>. Τα NFPA αποτελούν τα δεύτερα συχνότερα αδενώματα της υπόφυσης μετά τα προλακτινώματα, περίπου 14-28% του συνόλου των υποφυσιακών αδενωμάτων<sup>9,10</sup>, αν και δεδομένα από χειρουργικές σειρές ανεβάζουν το ποσοστό αυτό στο 50%<sup>3</sup>. Όσον αφορά το μέγεθος, το 50% των υποφυσιακών μικροαδενωμάτων αποτελείται από NFPA, σε αντίθεση με το 80% των μακροαδενωμάτων<sup>11</sup>. Σε ποσοστό 80-90% τα μακροαδενώματα χαρακτηρίζονται από υπερεπιπλακική επέκταση<sup>11</sup>. Τα NFPA είναι συχνότερα στις γυναίκες (60-67%)<sup>9,12</sup>,

αν και αναφέρεται από άλλους μεγαλύτερη συχνότητα στους άνδρες (57%)<sup>10</sup>. Η μέση ηλικία διάγνωσης ποικίλει από 40-60 έτη<sup>9,10,12</sup>.

## 2. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Τα μη-λειτουργικά υποφυσιακά μικροαδενώματα περιορίζονται στο τουρκικό εφίπιο, είναι ασυμπτωματικά και ανακαλύπτονται τυχαία σε έλεγχο για μη-υποφυσιακή πάθηση (pituitary incidentalomas). Γενικά το 20-40% των NFPA ανακαλύπτονται τυχαία<sup>12-14</sup>. Τα σημεία και συμπτώματα των ασθενών με μακροαδένωμα έχουν σχέση με την πίεση των γειτονικών ιστών από τον όγκο. Τα κύρια ενοχλήματα είναι κεφαλαλγίες (40-60%), διαταραχές οπτικών πεδίων (στο 55-60% του συνόλου και στο 90% αυτών με υπερεπιπιακή επέκταση) λόγω πίεσης του οπτικού χιάσματος, με ή χωρίς συνοδό έκπτωση οπτικής οξύτητας και συμπτώματα υποϋποφυσισμού<sup>11,12</sup>. Στην πλειοψηφία τους οι ασθενείς παρουσιάζουν ως ένα βαθμό ανεπάρκεια ενός ή περισσοτέρων αξόνων, και συγκεκριμένα ανεπάρκεια GH στο 85%, γοναδοτροπινών στο 75%, ACTH στο 38% και TSH στο 32%<sup>11</sup>. Σπανιότερα παρατηρούνται αποπληξία, βλάβες κρανιακών νεύρων και ατροφία οπτικού νεύρου<sup>11,12</sup>.

Παρά το ότι τα μη λειτουργικά μικροαδενώματα είναι συνήθως τυχαιώματα, μπορεί να συνδέονται με υποκλινική υποφυσιακή ανεπάρκεια. Σε μία πρόσφατη μελέτη ασθενών με μη εκκριτικά υποφυσιακά μικροαδενώματα, οι μισοί παρουσίαζαν παθολογική απάντηση της GH στη δοκιμασία διέγερσης με αργινίνη, παρά τα φυσιολογικά επίπεδα IGF-1, καθώς επίσης και μερική ανεπάρκεια τουλάχιστον σε μία από τις υπόλοιπες ορμόνες του προσθίου λοβού<sup>15</sup>.

## 3. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση των NFPA τίθεται μετά από αποκλεισμό ορμονικής υπερέκκρισης και συνεπώς η αρχική προσέγγιση του ασθενούς θα πρέπει να περιλαμβάνει τον έλεγχο για σημεία και συμπτώματα λειτουργικού υποφυσιακού αδενώματος, όπως μεγαλακρία ή νόσο Cushing. Σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες, όταν ένα υποφυσιακό αδένωμα ανακαλύπτεται τυχαία πρέπει πάντα να γίνεται έλεγχος για ορμονική υπερέκκριση με μετρήσεις προλακτίνης και IGF-1 (αλλά και του άξονα της ACTH όταν υπάρχει κλινική υποψία συνδρόμου περίσσειας γλυκοκορτικοειδών), καθώς και αποκλεισμός υποϋποφυσισμού με μετρήσεις ελεύθερης T4, TSH, LH, FSH, τεστοστερόνης/οιστραδιόλης και πρωινής κορτιζόλης<sup>16</sup>.

Σε κάθε ασθενή με σημεία και συμπτώματα υποφυσιακής νόσου πρέπει να διενεργείται απεικονιστικός έλεγχος υποθαλαμο-υποφυσιακού συστήματος με μαγνητική τομογραφία με τη χορήγηση γαδολινίου, η οποία παρέχει ακριβείς πληροφορίες για το περιεχόμενο του τουρκικού εφίππιου, το οπτικό χίασμα και τις οπτικές οδούς, το μίσχο της υπόφυσης και τους σηραγγώδεις κόλπους<sup>11</sup>. Στην T1 ακολουθία, τα αδενώματα συνήθως εμφανίζουν χαμηλής ή ίσης έντασης σήμα με τη φυσιολογική υπόφυση<sup>17</sup>. Μετά από τη χορήγηση σκιαστικού, το αδένωμα συνήθως παραμένει με χαμηλής έντασης σήμα, λόγω του ότι η σκιαγράφηση του φυσιολογικού υποφυσιακού ιστού γίνεται νωρίτερα και είναι πιο έντονη<sup>18</sup>. Η αξονική τομογραφία είναι χρήσιμη για την απεικόνιση επασβεστώσεων στην περίπτωση κρανιοφαρυγγιώμα-

τος<sup>1,11</sup>. Διαφορική διάγνωση πρέπει να γίνεται και από άλλες νεοπλασματικές (όπως μηνιγγιώματα, χορδώματα, μεταστατικοί όγκοι) ή μη νεοπλασματικές βλάβες (όπως κύστες Rathke, επιδερμοειδείς ή αραχνοειδείς κύστες, αλλά και από ανευρύσματα, υποφυσίτιδα ή κοκκιωματώδεις νόσους)<sup>1,11</sup>.

Λόγω κατάργησης της ανασταλτικής δράσης των ντοπαμινεργικών νευρώνων στα λακτοτρόφα κύτταρα του προσθίου λοβού της υπόφυσης από τον αδένωμα, το 1/3 των NFPA συνοδεύεται από υπερπρολακτιναιμία<sup>19</sup>. Είναι πολύ σημαντική η διαφορική διάγνωση των NFPA από τα προλακτινώματα, λόγω της ικανοποιητικής απάντησης των τελευταίων στους αγωνιστές ντοπαμίνης. Δεδομένα από παλιότερες μελέτες καταδεικνύουν ότι τιμές προλακτίνης ορού >8.000 mU/l είναι συμβατές με προλακτινώμα, ενώ <3.000 mU/l είναι αποτέλεσμα πίεσης μίσχου ("stalk effect") από NFPA. Ενδιάμεσες τιμές ήταν ενδεικτικές και των δύο καταστάσεων<sup>20</sup>. Εντούτοις μελέτη 226 ιστολογικά επιβεβαιωμένων NFPA, έδειξε ότι το 98,7% είχαν επίπεδα προλακτίνης <2000 mU/l (φυσιολογικές τιμές 0-450 για άνδρες και 0-600 για τις γυναίκες), παρέχοντας ένα αρκετά ασφαλές όριο, πάνω από το οποίο πρέπει να τίθεται η υπόνοια προλακτινώματος<sup>19</sup>.

#### 4. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ο βασικός στόχος της θεραπείας είναι η διατήρηση ή η αποκατάσταση της οπτικής οδού και ο επαρκής έλεγχος του μεγέθους του όγκου. Η διασφηνοειδική αφαίρεση του αδενώματος αποτελεί τη θεραπεία εκλογής σε ασθενείς με διαταραχές των οπτικών πεδίων, μιας και οδηγεί σε άμεση αποσυμπίεση του οπτικού νεύρου και βελτίωση της οπτικής λειτουργίας στο 80% των περιπτώσεων<sup>1,11,12,21</sup>. Η μεταβολή αυτή είναι εμφανής από τους πρώτους 3 μήνες της θεραπείας<sup>22</sup> και η βελτίωση μπορεί να συνεχιστεί για περισσότερο από 1 έτος<sup>21</sup>. Η διακρανιακή προσπέλαση προτιμάται μόνο για μεγάλα πολύπλοκα υπερεπιππιακά αδενώματα<sup>11</sup>.

Υποτροπή του μεγέθους του αδενώματος μετεγχειρητικά παρατηρείται συνήθως στο 20-50% των ασθενών, ενώ σημαντικά μικρότερο είναι το ποσοστό αυτό όταν δεν υπάρχει υπόλειμμα<sup>23,24</sup>. Ανεξάρτητοι παράγοντες υποτροπής φαίνεται να αποτελούν η επέκταση του αδενώματος στο σηραγγώδη κόλπο και το μέγεθος της υπερεπιππιακής επέκτασης του υπολειπόμενου όγκου μετεγχειρητικά<sup>24</sup>. Αναδρομική μελέτη 114 NFPA στη Βόρεια Ελλάδα έδειξε μετεγχειρητικό υπόλειμμα στο 81% των περιπτώσεων που χειρουργήθηκαν και υποτροπή του αδενώματος στο 58%<sup>12</sup>, αν και έχει αναφερθεί σταθερό μέγεθος υπολείμματος μέχρι και στο 90% ασθενών με χειρουργηθέν μακροαδένωμα<sup>25</sup>. Ο ρόλος της προφυλακτικής ακτινοθεραπείας μετεγχειρητικά αμφισβητείται, αφού ακόμα και μετά από προφυλακτική ακτινοβολία αναφέρεται υποτροπή μέχρι το 36% των περιπτώσεων<sup>11</sup>.

Ενδείξεις χειρουργικής επέμβασης, αποτελούν η προσβολή των οφθαλμοκινητικών νευρών ή σπάνια άλλες νευρολογικές διαταραχές αποδιδόμενες σε πιεστικά φαινόμενα, η πίεση του οπτικού νεύρου ή του χιάσματος με έκπτωση οπτικών πεδίων και η υποφυσιακή αποπληξία<sup>16</sup>. Σχετικές ενδείξεις αποτελούν: η κλινικά σημαντική αύξηση του μεγέθους, η απώλεια ενδοκρινούς λειτουργίας, η επαφή με το οπτικό χίασμα σε γυναίκα που επιθυμεί εγκυμοσύνη και οι εμμένουσα κεφαλαλγία<sup>16</sup>. Η χειρουργική εξαίρεση του αδενώματος μπορεί να συνοδευτεί και από βελτίωση των κεφαλαλγιών

ως και 88%<sup>12</sup>. Πάντως, η ανεπάρκεια υποφυσιακών ορμονών συνήθως εξακολουθεί να παραμένει μετά το χειρουργείο και συγκεκριμένα αναφέρονται ποσοστά 80% για την GH, 60% για τις γοναδοτροπίνες και 20% για την TSH και ACTH<sup>11</sup>. Στοιχεία από ελληνική μελέτη έδειξαν αύξηση του ποσοστού υποφυσιακής ανεπάρκειας και αποίου διαβήτη μετεγχειρητικά<sup>12</sup>, γεγονός που καταδεικνύει τον κρίσιμο ρόλο της εμπειρίας και εξειδίκευσης του νευροχειρουργού. Οι ασθενείς με χειρουργηθέντα NFPA χρήζουν μακράς διάρκειας παρακολούθησης. Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι οι ασθενείς με NFPA χρήζουν στενής παρακολούθησης μετεγχειρητικά ακόμα και μετά από 10 έτη, ειδικά εκείνοι με μετεγχειρητικό υπόλειμμα, αφού το 20% παρουσίασε υποτροπή μετά από 10 έτη<sup>26</sup>.

Εναλλακτικές μορφές θεραπείας αποτελούν η ακτινοχειρουργική (γ-knife ή cyberknife), οι αγωνιστές ντοπαμίνης και τα ανάλογα σωματοστατίνης (SSA). Η πρώτη κερδίζει συνεχώς έδαφος έναντι της συμβατικής ακτινοθεραπείας, μιας και χαρακτηρίζεται από τη χορήγηση της δόσης σε μια συνεδρία και από ελάττωση ακτινοβόλησης των ιστών πέριξ του όγκου<sup>1,11</sup>. Η εφαρμογή της πιθανόν να συμβάλλει σε έλεγχο του υπολείμματος στο 90% των περιπτώσεων<sup>11</sup>. Οι αγωνιστές ντοπαμίνης χορηγήθηκαν στο παρελθόν λόγω της έκφρασης υποδοχέων ντοπαμίνης (τύπου 2) στα περισσότερα NFPA, με μικρή όμως αποτελεσματικότητα (αναφέρεται ελάττωση κατά 10-62% του μεγέθους στο 8-45% των περιπτώσεων)<sup>1,11,16</sup>. Παρομοίως, οι SSA έχουν χορηγηθεί λόγω της έκφρασης των υποδοχέων τύπου 2 και 3 (SSTR2 και SSTR3) από τα NFPA. Μείωση μεγέθους αναφέρεται στο 5-25%, σταθερότητα στο 83% και αύξηση στο 12%<sup>1,11,16</sup>.

## 5. ΦΥΣΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Σχετικά με τη φυσική πορεία της νόσου των ασθενών με NFPA που δεν αντιμετωπίζονται χειρουργικά δεν υπάρχουν μεγάλες προοπτικές μελέτες σχετικές με το θέμα. Γενικά, τα μικροαδενώματα σπάνια αυξάνουν σε μέγεθος (0-12,5%), ενώ το ποσοστό των ασθενών με μη λειτουργικό μακροαδένωμα που παρουσιάζουν αύξηση ανέρχεται σε 7-51% και αυξάνεται με το χρόνο παρακολούθησης<sup>11,12,27</sup>. Πρόσφατη μετα-ανάλυση 11 μελετών με μέσο χρόνο παρακολούθησης 3,9 έτη (εύρος 1-15) έδειξε ότι ο αριθμός εμφάνισης περιστατικών αύξησης όγκου και νέας ενδοκρινικής δυσλειτουργίας ήταν 5,8 και 2,4 ανά 100 ανθρωποέτη αντίστοιχα. Μεγαλύτερη τάση αύξησης μεγέθους παρατηρήθηκε για τα μακροαδενώματα σε σύγκριση με τα μικροαδενώματα (12,5 έναντι 3,3 ανά 100 ανθρωποέτη αντίστοιχα). Οι περιπτώσεις εμφάνισης υποφυσιακής αποπληξίας και επιδείνωσης των οπτικών πεδίων είναι σπάνιες (0,2 και 0,7 περιπτώσεις ανά 100 ανθρωποέτη αντίστοιχα). Πάντως, η μετα-ανάλυση αυτή χαρακτηρίστηκε από σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών που συμπεριλήφθησαν<sup>28</sup>. Η πιθανότητα υποφυσιακής αποπληξίας είναι 10-20% στα 5-13 έτη παρακολούθησης<sup>29,30</sup>.

Σε ασθενείς στους οποίους επιλέγεται απλή παρακολούθηση συνιστάται απεικονιστικός έλεγχος αρχικά στους 6 μήνες στην περίπτωση των μακροαδενωμάτων και στους 12 μήνες για τα μικροαδενώματα και, αν το μέγεθος παραμένει σταθερό, συνιστάται επανέλεγχος σε 1 έτος για τα μακροαδενώματα και σε 1-2 για τα μικροαδενώματα για τα επόμενα 3 έτη. Σε περίπτωση σταθερότητας του μεγέθους, ο μετέπειτα

απεικονιστικός έλεγχος μπορεί να πραγματοποιείται ανά 2 έτη για τα επόμενα 6 έτη και κατόπιν ανά 5 ετία επ'αόριστον<sup>16</sup>.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Greenman Y, Stern N. Non-functioning pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:625-38.
2. Asa SL. The pathology of pituitary tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:13-43.
3. Saeger W, Ludecke DK, Buchfelder M, Fahlbusch R, Quabbe HJ, Petersenn S. Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. *Eur J Endocrinol* 2007;156:203-16.
4. Bradley KJ, Wass JA, Turner HE. Non-functioning pituitary adenomas with positive immunoreactivity for ACTH behave more aggressively than ACTH immunonegative tumors but do not recur more frequently. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58:59-64.
5. Horvath E, Kovacs K, Smyth HS, Killinger DW, Scheithauer BW, Randall R, Laws ER Jr, Singer W. A novel type of pituitary adenoma: morphological features and clinical correlations. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66:1111-8.
6. Mahta A, Haghpanah V, Lashkari A, Heshmat R, Larijani B, Tavangar SM. Non-functioning pituitary adenoma: immunohistochemical analysis of 85 cases. *Folia Neuropathol* 2007;45:72-7.
7. Hall WA, Luciano MG, Doppman JL, Patronas NJ, Oldfield EH. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population. *Ann Intern Med* 1994;120:817-20.
8. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, McCutcheon IE. . The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer* 2004 ;101 :613-9.
9. Daly AF , Rixhon M , Adam C Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High Prevalence of Pituitary Adenomas: a cross-sectional Study in the Province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4769-75.
10. Fernandez A , Karavitaki N , Wass JA . Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72:377-82.
11. Dekkers OM, Pereira AM, Romijn JA. Treatment and follow-up of clinically non-functioning pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3717- 26.
12. Anagnostis P, Adamidou F, Polyzos SA, Efstathiadou Z, Panagiotou A, Kita M. Pituitary incidentalomas: a single-centre experience. *Int J Clin Pract* 2011;65:172-7.
13. Anagnostis P, Adamidou F, Polyzos SA, Efstathiadou Z, Panagiotou A, Kita M. Non-functioning pituitary adenomas: a single center experience. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2011;119:314-9.
14. Nielsen EH , Lindholm J , Laurberg P et al . Nonfunctioning pituitary adenoma: incidence, causes of death and quality of life in relation to pituitary function. *Pituitary* 2007;10:67-73.
15. Yuen KC, Cook DM, Sahasranam P, Patel P, Ghods DE, Shahinian HK & Friedman TC. Prevalence of GH and other anterior pituitary hormone deficiencies in adults with nonsecreting pituitary microadenomas and normal serum IGF-1 levels. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69: 292-8.
16. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, Molitch ME, Montori VM, Post KD, Vance ML; Endocrine Society. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:894-904.
17. Elster AD. Modern imaging of the pituitary. *Radiology* 1993;187:1-14.
18. Rand T, Lippitz P, Kink E, Huber H, Schneider B, Imhof H, Trattinig S. Evaluation of pituitary microadenomas with dynamic MR imaging. *Eur J Radiol* 2002;41:131-5.
19. 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 redefinition?

- A study of 226 patients with histologically verified non-functioning pituitary macroadenoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65: 524-9.
20. Bevan JS, Burke CW, Esiri MM, Adams CB. Misinterpretation of prolactin levels leading to management errors in patients with sellar enlargement. *Am J Med* 1987; 82: 29-32.
  21. Dekkers OM, de Keizer RJ, Roelfsema F, Vd Klaauw AA, Honkoop PJ, van Dulken H, Smit JW, Romijn JA, Pereira AM. Progressive improvement of impaired visual acuity during the first year after transsphenoidal surgery for non-functioning pituitary macroadenoma. *Pituitary* 2007;10:61-5.
  22. Kerrison JB, Lynn MJ, Baer CA, Newman SA, Biousse V, Newman NJ. Stages of improvement in visual fields after pituitary tumor resection. *Am J Ophthalmol* 2000;130:813-20.
  23. Colao A, Di Somma C, Pivonello R, Faggiano A, Lombardi G, Savastano S. Medical therapy for clinically non-functioning pituitary adenomas. *Endocr Relat Cancer* 2008;15:905-15.
  24. Greenman Y, Ouaknine G, Veshchev I, et al. Postoperative surveillance of clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas: markers of tumour quiescence and regrowth. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58:763-9.
  25. 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* 2006;91:1796-1801.
  26. Reddy R, Cudlip S, Byrne JV, Karavitaki N, Wass JA. Can we ever stop imaging in surgically treated and radiotherapy-naive patients with non-functioning pituitary adenoma? *Eur J Endocrinol* 2011;165:739-44.
  27. Karavitaki N, Collison K, Halliday J, Byrne JV, Price P, Cudlip S, Wass JA. What is the natural history of nonoperated nonfunctioning pituitary adenomas? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67:938-43.
  28. Fernández-Balsells MM, Murad MH, Barwise A, Gallegos-Orozco JF, Paul A, Lane MA, Lampropoulos JF, Natividad I, Perestelo-Pérez L, Ponce de León-Lovatón PG, Erwin PJ, Carey J, Montori VM. Natural history of nonfunctioning pituitary adenomas and incidentalomas: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:905-12.
  29. Arita K, Tominaga A, Sugiyama K, Eguchi K, Iida K, Sumida M, Migita K, Kurisu K. Natural course of incidentally found nonfunctioning pituitary adenoma, with special reference to pituitary apoplexy during follow-up examination. *J Neurosurg* 2006;104:884-91.
  30. Nielsen EH, Lindholm J, Bjerre P, Christiansen JS, Hagen C, Juul S, Jørgensen J, Kruse A, Laurberg P. Frequent occurrence of pituitary apoplexy in patients with non-functioning pituitary adenoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;64:319-22.