

# Pitüiter Adenomların Tedavisinde Uygulanan Stereotaktik Radiocerrahideki Gelişmeler

## Advances in Stereotactic Radiosurgery in the Treatment of Pituitary Adenomas

Marc MAYBERG,<sup>a</sup>  
Sandra VERMEULEN<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Neurological Surgery and  
<sup>b</sup>Radiation Oncology,  
Swedish Neuroscience Clinics,  
Seattle, Washington, USA

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Marc MAYBERG  
Swedish Neuroscience Clinics,  
Seattle, Neurological Surgery,  
Washington, USA  
Marc.Mayberg@swedish.org

Current Opinion in Endocrinology,  
Diabetes & Obesity 2007, 14:296-300

**Kısaltmalar**  
**EBRT** eksternal ışın radyoterapi  
**IMRT** yoğunluk-ayarlı radyoterapi  
**SRS** stereotaktik radyocerrahi

2007 Lippincott Williams & Wilkins 1752-296X

**ÖZET Derlemenin amacı:** Radyoterapik erişim sistemlerini, fraksiyonasyonu ve dozu karşılaştıran randomize çalışmalar yapılmamış olmasına rağmen stereotaktik radyocerrahi; sekretuar ve nonsekretuar pitüiter adenomlar için tercih edilen bir radyoterapi yöntemi haline gelmiştir. **Son bulgular:** Eksternal ışın radyoterapisi ile kıyaslandığında radyocerrahi erişim sistemlerindeki teknik başarılar, çevredeki normal dokunun maruz kaldığı radyasyonu minimuma indirdi. Akut ve kronik yan etkilerdeki azalmanın yanısıra, daha fazla tümör kontrolü için anormal dokulara uygulanan toplam doz artırılabilir. **Özet:** Radyobiyojoloji, pitüiter adenomların tedavisinde stereotaktik radyocerrahinin normal doku toleransları ve kontrol oranları gözden geçirildi.

**Anahtar Kelimeler:** Cushing hastalığı, CyberKnife, eksternal ışın radyoterapi, GammaKnife, stereotaktik radyocerrahi

**ABSTRACT Purpose of review:** Stereotactic radiosurgery has become the preferred radiation treatment modality for secreting and nonsecreting pituitary adenomas, although randomized studies comparing delivery systems, fractionation and dose have not been performed. **Recent findings:** The technical achievement of radiosurgery delivery systems has minimized the radiation dose to surrounding normal tissue compared with external beam radiotherapy. With a reduction in acute and chronic side effects, the total dose to abnormal tissue can be increased allowing for greater tumor control. **Summary:** The radiobiology, control rates and normal tissue tolerances of stereotactic radiosurgery in the treatment of pituitary adenomas is reviewed.

**Key Words:** Cushing's disease, CyberKnife, external beam radiotherapy, GammaKnife, stereotactic radiosurgery

Türkiye Klinikleri J Endocrin 2008;3:89-94

Eksternal ışın radyoterapi (EBRT), büyük ya da tekrarlayıcı pitüiter adenomların hipersekresyon ve kitle etkisini tedavi etmede etkili bir yöntemdir.<sup>1</sup> Üç boyutlu konformal radyoterapi ve yoğunluk-ayarlı radyoterapi (IMRT) tekniklerindeki ilerlemelerle, önceki EBRT protokollerine kıyasla bitişik normal dokuya daha az zarar verilerek radyasyon tedavisi hedeflerine başarıyla ulaşıldı.<sup>2\*</sup> Stereotaktik radyocerrahinin (SRS) ortaya çıkışı ve uygulanışı, pitüiter adenomlar için potansiyel olarak daha güvenli ve daha etkili bir tedavi sağladı. SRS; yüksek uygunlukta doz dağılımı ile hedefe doğru bir şekilde tek fraksiyonlu ya da hipofraksiyonlu radyasyon tedavisi uygulamak için yüksek çözünürlükte görüntüleme (bilgisayarlı tomografi ve MR) kullanılmaktadır.<sup>3\*4,5</sup> Önceki çalışmalar gös-

termiştir ki; daha az pitüiter disfonksiyon, artmış tümör kontrolü ve hormon fazla üretiminin daha iyi bir şekilde normalizasyonu SRS bu hasta popülasyonunda, EBRT ile kıyaslandığında daha az komşu beyin ve sinir dokusu hasarıyla sonuçlanabilir.<sup>2•3•4</sup>

## STEREOTAKTİK RADYOCERRAHİ

Normal dokulara radyasyon hasarı halen radyasyon tedavisinin en büyük kısıtlayıcısıdır. Yıllar boyunca normal dokuya radyasyon hasarını azaltmak için; birçok farklı bölgeleri, yüzey hasarını ve fraksiyonasyonu kısıtlayan yüksek enerji partiküllerini; daha yakın zamanda hasta immobilizasyonu ile birlikte tümör ve normal dokunun uygun bir şekilde hedeflenmesi ve yüksek çözünürlüklü görüntülemeye dayalı üç boyutlu tedavi planlarını içeren birçok teknik geliştirildi.

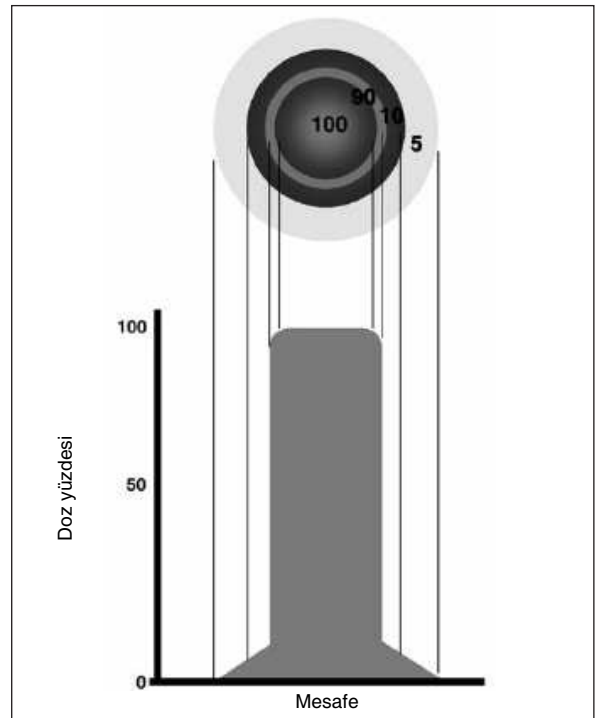
*Stereotaktik*; üç boyutlu düzlemde nesnelere yerini belirleme özelliği olarak tanımlanır. *Radyocerrahi*; dokudaki büyümeyi bozmak ya da ablasyon yapmak için radyasyonun (yüksek doz enerji) cerrahi keskinlikte kullanıldığı tekniktir. Radyocerrahi yaklaşık 50 yıldır yaygın olarak<sup>5</sup> birçok lezyona ve hedef alana uygulanmaktadır. Radyocerrahinin ortaya çıkışı; doğrusal hızlandırıcıların görüntülenmesi, mikrobilişimi ve minyatürizasyonundaki gelişmeler, global pozisyonlama teknolojisindeki ve hedefleyici aygıtların doğru kullanımındaki hızlı gelişmelerle sağlanmıştır.

Radyocerrahi genellikle pitüiter tümörlerin cerrahi yolla çıkarılmasına ek olarak uygulanır, ayrıca cerrahiye alternatif olarak sunulabilir ya da nadiren konvansiyonel radyoterapiye ek olarak uygulanabilir. Radyocerrahinin faydaları; genel anestezi ve cerrahi ile ilişkili komplikasyonların önlenmesi, kritik dokulara komşu lokalizasyondaki lezyonların tedavisi için daha düşük potansiyel risk taşıması ve daha iyi hayat kalitesi sağlanması içerir.

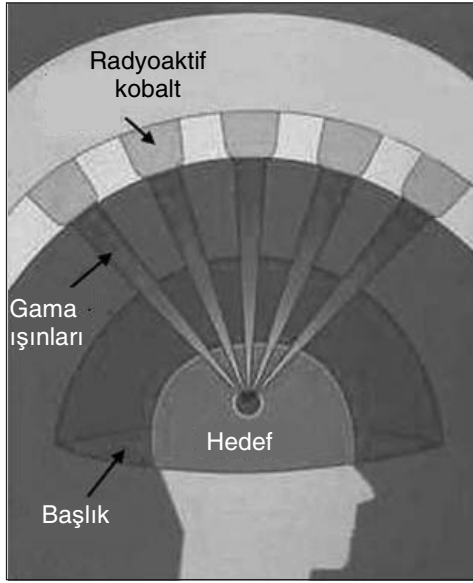
## STEREOTAKTİK RADYOCERRAHİ CİHAZ SİSTEMLERİ

İntrakraniyal SRS uygulayan merkezler çeşitli ticari ürünler kullanmaktadır. Tekniklerin farklı olma-

sı nedeniyle, çeşitli SRS tedavi yöntemlerine ait yayınlanmış sonuçlar randomize çalışmalar olmadan ayırt edilebilir değildir. Her aygıt için stereotaktik tarzda radyasyon dağılımı; eksternal kabul edilmiş belli bir eşikte referans belirleyicilere, bir kafatası-bazlı yapıya ya da eksternal radyasyon kaynağını paralel bir şekilde hizalamak için kafatasının kemik anatomisini görüntüleyebilme ve izleme kabiliyetine ihtiyaç duyar, böylece tümör submilimetrik doğrulukla yeterince hedeflenebilir. Çoklu düz ya da kesişen ışınlar, hedef dışındaki dozda ciddi azalma sağlarken radyasyon uygulanan dokuda istenen dozu oluşturur (Şekil 1). Dozdaki bu basamaklı azalma ve artışlar hem konvansiyonel radyasyon tekniklerinden daha fazla uygulanabilir tedavi dozu sağlar hem de komşu normal dokunun daha fazla korunmasını sağlar. Birçok radyocerrahi aygıtları geliştirilmiştir. Gamma-Knife (Gama-bıçak) (Şekil 2), belli bir noktada kesişmek için hizalanan, bir başlık içinde sabitlenmiş çoklu kobalt kaynaklarını kullanır. Hastanın kafatasına bir kask iliştilir ve hasta başlığa göre oryente edilir, böylece hedef ile aygıtın odaklandığı nokta birbirine



**ŞEKİL 1:** Stereotaktik radyocerrahi için doz dağılımının şematik sunumu. Birleşen X ışınları, hedeflenen alanda maksimum doz alınmasını sağlarken, hedefin kenarlarında hızlı bir doz düşüşü meydana gelir.



**ŞEKİL 2:** GammaKnife radyocerrahi aygıtı.

GammaKnife belli bir noktada kesişmek için hizalanan, bir başlık içinde sabitlenmiş çoklu kobalt kaynaklarını kullanır.

uyar. GammaKnife yaklaşık 20 yıldır yaygın kullanılmakta olup bu yöntemle tedavi edilen hastalar hakkında yeterli deneyim ve takip mevcuttur. GammaKnife'in dezavantajları: (1) Başlığı kafatasına iliştmek gerekliliği (2) Foramen magnum üzerindeki intra-kraniyal lezyonların tedavisindeki sınırlılığı ve (3) Dozu fraksiyone etme ya da bölme kabiliyetinin olmamasıdır. CyberKnife (Siber-bıçak) (Şekil 3); hedef dokuları ve komşuluğundaki kritik yapıları belirleyen rotayı sağlamak için endüstriyel robota iliştilmiş bir lineer hızlandırıcıyı kullanır ve yüksek konformal dozu oluşturur. CyberKnife radyo-cerrahisi vücudun herhangi bir yerindeki lezyona uygulanabilir, hastanın rijit yapı sabitlenmesine gerek yoktur ve gerekliyse ilave koruma sağlamak için doz bölünebilir. Ancak CyberKnife; GammaKnife kadar uzun süredir kullanılıyor olmadığından tedavi yöntemi için takip verileri yeterli değildir.

### STEREOTAKTİK RADYOCERRAHİNİN RADYOBİYOLOJİSİ

SRS, tedavinin birden beşe kadar parçalar halinde uygulanmasını gerektirir. Pitüiter bir adenomun EBRT ya da IMRT ile tedavisi için 25-30 gibi pek çok fraksiyon, fraksiyon başına 1.8-2.0 Gy kullanı-

larak toplamda 45-54 doz Gy sağlayacak şekilde uygulanabilir.<sup>2,3</sup> Özellikle tümör, optik sinir ve kiazma optikum gibi radyasyona duyarlı kritik dokulara bitişirse, ya da bu yapıları içeriyorsa 5-6 haftalık tedavi süreci gerekir. SRS için, tümör sınırı optik aparatın 3 mm'den daha uzağında ise tek bir fraksiyon, fonksiyone olmayan tümörün kenarına uygulanabilir, 3 mm'den yakın lezyonlara beş SRS fraksiyonu uygulanabilir.

Pitüiter adenom için verilecek dozun ve fraksiyonasyonun kararı; lezyon boyutu, histoloji, çevredeki doza duyarlı yapılar, önceden radyoterapi öyküsü, hasta komorbiditeleri ve radyobiyoji prensipleriyle belirlenir. Dokudaki dozun ve fraksiyonasyonun etkisi, lineer quadratik hücre sağkalım döngüsü modeli kullanılarak hesaplanabilir. Bu modelde, a/b oranı radyoterapi fraksiyon büyüklüğündeki değişikliklere hücre cevabını yansıtır. Daha düşük a/b oranı olan dokular, daha büyük doz fraksiyonlarına daha duyarlıdır, ayrıca hipofraksiyone doz rejimleri olarak bilinir. Pitüiter adenomlar düşük a/b oranına sahiptirler (3'ten düşük), bu yaklaşık olarak normal beyin dokusuyla aynıdır, bu da fraksiyonasyondan daha az fayda göreceğini, tek doz ya da hipofraksiyone SRS rejimlerine daha fazla cevap vereceğini düşündürmektedir.



**ŞEKİL 3:** CyberKnife radyocerrahi aygıtı.

CyberKnife; hedef dokuları ve komşuluğundaki kritik yapıları belirleyen rotayı oluşturmak için endüstriyel robota iliştilmiş bir lineer hızlandırıcıyı kullanır ve yüksek konformal dozu oluşturur.

Lineer quadratik hücre sağkalım döngüsü modelini kullanarak farklı fraksiyonasyon şemaları arasında biyolojik olarak eşit dozları tahmin etmek olasıdır.  $a/b=2$  olduğunda, pitüiter bir tümör için fraksiyon başına 1.8 Gy'den 25 fraksiyonda 45 Gy'lik EBRT dozu verildiğinde biyolojik olarak eşit doz 85.5 Gy'dir. Bu formül kullanılarak, 85.5 Gy'lik biyolojik eşit doz için, eşit SRS doz şeması beş fraksiyonda 25 Gy'lik ya da 12.3 Gy'lik tek doz içerebilir.<sup>6,7</sup>

Nitekim, lineer quadratik model, SRS'nin normal doku ve tümör volümleri üzerindeki biyolojik etkilerini entegre etmez, doz hedefte birikir, radyasyona vasküler cevap gelişir, sadece doz hesabı ve seçimi için kullanılabilir. Tek fraksiyon uygulandığında, birçok radyocerrahlar nonsekretuar pitüiter tümörlere 15 Gy ya da daha fazla doz uygular. Düşük dozların tümör büyümesini kontrol etmede eşit olup olmadığının belirlenmesi için uzun dönem çalışmalara ihtiyaç vardır. Pitüiter tümörlerin hipofraksiyone radyocerrahiyle tedavileri konusunda randomize doz çalışması yoktur.

### NONSEKRETUAR ADENOMLARDA STEREOTAKTİK RADYOCERRAHİ SONUÇLARI

Yavaş büyüyen tümörlerin radyasyona cevabı kademelidir, birçok vakada radyasyon etkisi aylar ya da yıllar alabilir. Sonra, optik aygıtı bası yapan büyük nonsekretuar tümörlerde çabuk hacim azaltılması için öncelikli olarak cerrahi dekompresyon endikedir. Yüksek riskli olan ya da cerrahi kabul etmeyen hastalarda başlangıç tedavisi olarak SRS uygulanabilir.

Tümör kontrolü, tümör hacminin değişmemesi ya da küçülmesi olarak belirtilirse, nonsekretuar pitüiter adenomlarda tümör büyümesinin kontrol oranları, bir fraksiyonda tümör alanına 12-15 Gy doz verildiğinde %92 ile %100 arasındadır.<sup>2,3,8</sup> Laws ve ark.,<sup>4</sup> SRS ile tedavi edilmiş nonsekretuar adenomlu toplam 1229 hastayı kapsayan 16 çalışmayı retrospektif inceledi ve ortalama tümör kontrol oranını %95 olarak hesapladı. Bir seride [9], tümörlerin %68'i hacim olarak geriledi ve birkaç rapor,<sup>10,11</sup> SRS uygulamasını sonrası tümörün küçülmesiyle beraber daha iyi görme fonksiyonu olduğunu bildirdi.

### SEKRETUAR ADENOMLARDA STEREOTAKTİK RADYOCERRAHİ

Hormon seviyelerinin normalizasyonu olarak tariflenen kontrol için sekretuar tümörler daha yüksek tek fraksiyon dozu (20-35 Gy) gerektirir. Radyocerrahi ile 'şifa' oranlarını belirlemek güçtür, 'şifa' açısından endokrinolojik kriterler oldukça değişkendir. Hormon normalizasyonu doza bağımlıdır ve hormon tipine göre değişir. Randomize çalışmalar olmamasına rağmen, standart fraksiyonasyon şemalarını kullanan EBRT ya da IMRT'ye göre SRS'nin daha yüksek kontrol oranlarına sahip olduğunu düşündüren çalışmalar vardır.<sup>12</sup>

### AKROMEĞALİ

Remisyon kriterleri oldukça değişken olduğu için, akromegalide SRS kullanımı ile ilgili çalışmaları kıyaslamak zordur. Somatostatin analoglarının birlikte kullanımı, analizleri daha komplike hale getirmektedir. 20'nin üzerindeki çalışmanın retrospektif analizine göre, SRS sonrası somatotropik adenomlarda insülin benzeri büyüme (growth) faktör-1'in normalizasyonu hastaların %20-96'sında, 20-28 haftalık bir latent peryotla birlikte sağlandı.<sup>4,12,13</sup> Birçok çalışma şunu gösterdi ki, SRS sırasında ve sonrasında somatostatin analoglarının birlikte kullanımı, daha düşük radyocerrahi başarı oranlarıyla ilişkilidir.<sup>14,15</sup>

### CUSHİNG HASTALIĞI

ACTH salgılayan adenomlarda, SRS sonrası latent periyot 14-18 aydır ve tedavi edilen hastaların %17-83'ünde hormonal normalizasyon gözlenir.<sup>4,16</sup> Endokrinolojik remisyon tanımı çalışmadan çalışmaya değişmektedir ve tümör alanına uygulanan doz 15-32 Gy arasında bulunmaktadır.

### PROLAKTİNOMALAR

SRS sonrası, prolaktin salgılayan tümörlerin sadece %15-85'i normalizasyon gösterir.<sup>4,17</sup> Prolaktinoma da SRS kullanımının yararının az olmasının sebebi; eş zamanlı dopamin agonisti kullanmanın SRS yararlılığını azaltma ihtimali olmasına rağmen açıktır. Primer ya da rekürren prolaktinomalı has-

talarda tercih edilen terapi seçeneği medikal (ilaca dayalı) tedavidir.<sup>8,18</sup>

## STEREOTAKTİK RADYOCERRAHİNİN KOMPLİKASYONLARI

SRS tedavisi sonrası, nadiren görmede iyileşme ya da önceden mevcut bulunan okülomotor sinir felcinde düzelleme gözlenir. Kavernoöz sinüsü invaze eden tümörlerde SRS idealdir. Kraniyal sinirler ve arterler belirgin şekilde radyorezistandır, bu bölgede mevcut bulunan tümörler agresif mikrocerrahi rezeksiyonundan daha az düzeyde uzun dönem komplikasyonlarla sonuçlanır. Ek olarak, kavernoöz sinüsteki küçük lezyonlara SRS uygulanımı; sıklıkla pitüiter sapı, optik aygıtı ve rezidüel pitüiter bezi koruyabilmektedir.

Pitüiter tümörler; tümör bölgesi optik kiazma ya da optik sinirin tamamını ya da 5 mm'lik bölümünü içeriyorsa kısmi direnç gösterebilir. Optik aygıtın toleransı hakkında tartışmalar olmasına rağmen, eğer bir fraksiyon uygulanacaksa radyasyon 10 Gy altında sınırlandırılmalıdır. Bu doz çoğu pitüiter tümörleri kontrol etmede yetersiz olduğu için, eğer hasta daha önceden radyoterapi almadıysa enstitümüzde sadece bu kritik dokularla sınırlı, fraksiyon başına 5 Gy'den az olacak şekilde bir fraksiyonasyon programı takip ediyoruz. Bu teknikle, tümör periferine 20 Gy'lik minimum dozla, tümöre maksimum 25 Gy'lik doz uyguluyoruz. Optik aygıt hasarı insidensi, yüksek doz alan bölgedeki sinirin hacmine bağlıdır. Optik aygıt; daha önceki cerrahi, daha önceki radyasyon ya da kompresyon nedeniyle daha duyarlı olabilir. Kontrol için sekretuar tümörlerin, nonsekretuar tümörlerden daha fazla radyasyon dozu gerektirmesi nedeniyle bazı vakalarda tümör kontrolündeki artmış potansiyel zararı kabul ederek optik aygıtı yüksek dozlar uy-

gulamak gerekebilir. Laws ve ark.<sup>4</sup> 1567 hastayı içeren 34 tane SRS çalışmasını derledi ve azalmış görme keskinliğine (çoğu kalıcıydı) ait 16 vaka (%1) ve çoğu geçici olan 21 (%1.3) trigeminal ya da okülomotor felç vakasına dikkati çektiler.

Başka SRS komplikasyonları da mevcut olmakla birlikte, onların sıklığı azalmış normal doku hacmi ve dozu nedeniyle EBRT'den azdır. SRS nedeniyle akut radyasyon reaksiyonları nadirdir, bunlar; kısıtlı saç kaybı, akut cilt değişiklikleri, baş ağrısı ve bulantıdır. Gecikmiş radyasyon komplikasyonlarının riski %1'den azdır ve vasküler ya da hipotalamik hasarı içerir. Tümör anatomisinin beze ve sapa olan komşuluğuna göre hipopitüitarizm değişmektedir ve hipopitüitarizm kriterlerine bağlı olarak vakaların %0-70'inde meydana gelir.<sup>4</sup> Pitüiter tümörlerde SRS uygulanması ile radyasyonun indüklediği malignite gelişimine dair rapor edilmiş vaka yoktur.

## SONUÇ

SRS, pitüiter adenomlu hastalar için güvenli ve oldukça etkin bir tedavidir. Radyocerrahi, sekretuar tümörlerin neredeyse tamamında tümör büyümesinin kontrollenmesini, vakaların çoğunda hormon normalizasyonunu sağlar. Her iki durumda da, EBRT ile tedavi edilen hastalardan daha kısa latens (gizlenme) periyodu mevcuttur. Görüntüleme çalışmalarında saptanan aralıklı büyüme ya da biyokimyasal belirteçlerle rekürrens ortaya çıktığında rezidüel tümör devamlılığını sürdürüyorsa SRS, adjuvan tedavi olarak postoperatif dönemde endikedir. Devam eden çalışmaların tümörlere uygulanacak SRS doz şemasını en uygun hale getireceği ve komşu hassas dokuların riskini azaltacağı muhtemeldir.

## KAYNAKLAR VE OKUNMASI GEREKENLER

Özellikle ilgi çekici olduğu düşünülen araştırmalar

\* özel ilgi uyandırır

\*\* önemli ve ilgi uyandırır

olarak işaretlenmiştir.

1. McCord MW, Buatti JM, Fennell EM, et al. Radiotherapy for pituitary adenomas: long-term

outcome and sequelae. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39:437-444.

2. Grabenbauer GG, Ernest-Stecken A, Schneider F, et al. Radiotherapy of functioning pituitary adenomas: Comparison of different treatment techniques including dynamic and conformal arcs, shaped beams, and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66:S33-S39.

\* Bu yazı, çeşitli radyocerrahi ve IMRT teknikleri ile bunların sonuçlarını gözden geçirmiştir.

3. Mackley HB, Reddy CA, Lee SY, et al. Intensity-modulated radiotherapy for pituitary adenomas: the preliminary report of the Cleveland Clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67:232-239.



- Bu yayın, tek bir kurumda IMRT ile tedavi edilen pitüiter adenomlu, geniş katılımlı hasta serilerinin retrospektif bir analizini kapsar.
- 4. Laws ER, Sheehan JP, Sheehan JM, et al. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: a review of the literature. *J Neurooncol* 2004;257-272.
- 5. Leksell L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand* 1951; 102:316-319.
- 6. Hoban PW, Jones LC, Clark BG. Modeling late effects in hypofractionated stereotactic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43:199-210.
- 7. Gibbs IC. Dose selection for CyberKnife radiosurgery at Stanford. In: Heilbrun MP, editor. *CyberKnife radiosurgery practical guide 2*. Sunnyvale: CyberKnife Society Press; 2006. pp. 15-20.
- 8. Radiosurgery Practice Guideline Initiative. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas. Practice guideline report 3-04. Harrisburg, IRSA, 2004.
- 9. Kim SH, Huh R, Chang JW, et al. Gamma knife radiosurgery for functioning pituitary adenomas. *Stereotact Funct Neurosurg* 1999; 72:101-110.
- 10. Yoon SC, Suh TS, Jang HS, et al. Clinical results of 24 pituitary macroadenomas with linac-based stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41:849-853.
- 11. Abe T, Yamamoto M, Taniyama M, et al. Early palliation of oculomotor nerve palsy following gamma knife radiosurgery for pituitary adenomas. *Eur Neurol* 2002; 47:61-62.
- 12. Mahmoud-Ahmed AS, Suh JH, Mayberg MR. Gamma Knife radiosurgery in the management of patients with acromegaly: a review. *Pituitary* 2001; 4:223-230.
- 13. Zhang N, Pan L, Wang EM, et al. Radiosurgery for growth hormone-producing pituitary adenomas. *J Neurosurgery* 2000; 93:6-9.
- 14. Landolt AM, Lomax N. Gamma knife radiosurgery for prolactinomas. *J Neurosurgery* 2000; 93 (Suppl 3):14-18.
- 15. Pollock BE, Nippoldt TB, Stafford SL, et al. Results of stereotactic radiosurgery in patients with hormone-producing pituitary adenomas: factors associated with endocrine normalization. *J Neurosurg* 2002; 525-530.
- 16. Hoybey C, Grenback E, Rahn T, et al. Adrenocorticotrophic hormone-producing pituitary tumors: 12- to 22-year follow up after treatment with stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery* 2001; 49:284-292.
- 17. Pan L, Zhang N, Wang E, et al. Pituitary adenomas: the effect of gamma knife radiosurgery on tumor growth and endocrinopathies. *Stereotact Funct Neurosurg* 1998;70:119-126.
- 18. Colins P, Jovenin N, Delemer B, et al. Treatment of pituitary adenomas by fractionated stereotactic radiotherapy: a prospective study of 110 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62:333-341.