

CUSHİNG HASTALIĞINDA ENDOSKOPIK ENDONAZAL TRANSSFENOİDAL ADENOMEKTOMİ SONRASI ALINAN SONUÇLAR

Dr. İlkay Kartal, Dr. Ayşe Kubat Üzüm, Dr. Meral Mert, Dr. Gonca Tamer, Prof. Dr. Neşe Özbey,
Prof. Dr. Ferihan Aral

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Amaç: Mikroadenomlu ve makroadenomlu Cushing hastalarımızın transsfenoidal adenomektomi sonrası remisyon ve nüks hızlarındaki farklılıklarının araştırılması.

Materyal ve Metod: Kliniğimizde 12 yılı aşan bir zaman dilimi içinde Cushing hastalığı tanısı konarak transsfenoidal adenomektomi yapılan 31 mikroadenomlu ve 9 makroadenomlu hastaya ait veriler retrospektif olarak incelenerek remisyon ve nüks açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Transsfenoidal adenomektomiyi takiben 31 mikroadenomlu hastanın 26'sı (%83,9) remisyonla girdi. Bu 26 hastanın 3'ünde (%11,5) nüks oldu. Bu 3 hastadan da bir tanesi ikinci transsfenoidal adenomektomi ile remisyonla girdi. Bir hasta adrenalectomiyi tercih etti. Diğerleri de nüks sonrası tekrar polikliniğe gelmedi. Remisyonla girmeyen 5 mikroadenomlu hastanın ikisine adrenalectomi yapıldı. Diğer üçüne ikinci transsfenoidal adenomektomi yapıldı ve bunlardan ikisi remisyonla girdi. İkinci transsfenoidal adenomektomi sonrası remisyonla girmeyen hasta-

ya adrenalectomi ve radyoterapi uygulandı. Dokuz makroadenomlu hastanın 8'i (%88,8) ilk transsfenoidal adenomektomiden sonra remisyonla girerken bir hasta ikinci transsfenoidal adenomektomiden sonra remisyonla girdi. Makroadenomlu hastalardan 2'sinde (%25) nüks oldu ve bunlara adrenalectomi sonrası radyoterapi yapıldı.

Remisyonla kalan mikroadenomlu hastaların ortalama hastaliksiz izlem süresi $43,6 \pm 51,1$ ay, makroadenomlu hastaların ortalama hastaliksiz izlem süresi $24,7 \pm 11,9$ aydı. Nüks eden 3 mikroadenomlu hastada nükse kadar geçen ortalama izlem süresi $28,7 \pm 10,6$ aydı. Nüks eden 2 makroadenomlu hastada nükse kadar geçen ortalama izlem süresi $37,0 \pm 15,6$ aydı.

Sonuç: Transsfenoidal adenomektomi sonrası Cushing hastalığı olan mikroadenomlu ve makroadenomlu hastalar arasında remisyonla girme, halen remisyonla kalanların hastaliksiz izlem süresi ve nüks hızı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı görüldü.

Anahtar Kelimeler: Cushing hastalığı, transsfenoidal cerrahi, hipofiz adenomu. Nobel Med 2011; 7(2): 45-49

OUTCOMES OF ENDOSCOPIC ENDONASAL TRANSSPHENOIDAL SURGERY IN CUSHING'S DISEASE

ABSTRACT

Objective: Investigation of differences in the remission and recurrence rates of microadenoma and macroadenoma patients with Cushing's disease following transsphenoidal surgery (TS).

Material and Method: Records were reviewed for 31 microadenoma and 9 macroadenoma patients who had undergone TS for Cushing's disease over a 12 year period and their remission and recurrence rates were compared.

Results: Remission was achieved in 26 (83.9%) of 31 microadenoma patients following TS. 3 (11.5%) of these 26 patients developed recurrent disease. One of them achieved remission following a second TS, the other underwent adrenalectomy and last one didn't come to outpatient clinic visit after recurrence. Adrenalectomy was performed for 2 of

the 5 microadenoma patients with persistent disease, other 3 patients underwent a second TS. Two of them achieved remission. Adrenalectomy and radiotherapy was performed for the patient who had persistent disease. Remission was achieved in 8 (88.8%) of 9 macroadenoma patients following initial TS and 1 patient achieved remission after second TS. Two (25%) of the macroadenoma patients who had recurrent disease, had radiotherapy after adrenalectomy. The mean duration of follow up for patients who remained in remission was 43.6±51.1 months in microadenoma and 24.7±11.9 months in macroadenoma patients. The mean time to recurrence was 28.7±10.6 months in microadenoma and 37.0±15.6 months in macroadenoma patients.

Conclusion: We could not find significant differences between microadenoma and macroadenoma patients in achieving remission, the mean duration of follow up for patients who remained in remission and recurrence rates in patients with Cushing's disease following TS.

Key Words: Cushing's disease, transsphenoidal surgery, pituitary tumor. *Nobel Med 2011; 7(2): 45-49*

GİRİŞ

Kronik glukokortikoid fazlalığı sonucu oluşan semptom ve bulguların meydana getirdiği klinik tabloya Cushing sendromu denir. İyatrojenik nedenler dışlandığında vakaların %70'inden sorumlu olan, hipofiz adenomuna bağlı aşırı adrenokortikotrop hormon (ACTH) üretiminin sebep olduğu Cushing hastalığı'dır. Adenomların çoğu mikroadenom, %10 kadarı ise makroadenomdur.¹ Cushing sendromunun morbidite oranının yüksek olması nedeni ile tanının erken konması, tedavinin acil olarak ve hastaya en uygun şekilde planlanması önemlidir.² Cushing hastalığının tedavisi multidisipliner yaklaşım gerektirir ve tedavi hastaya göre planlanmalıdır. Genellikle seçilen tedavi ACTH salgılayan hipofiz adenomunun endonazal transsfenoidal yolla çıkarılmasıdır, ama bu her zaman mümkün olmamaktadır. Cerrahinin başarısı yapılan merkez ve cerrahi tecrübe ile yakından ilişkilidir. En iyi merkezlerde iyileşme hızı mikroadenomlar için %80-90, makroadenomlar için %50 olarak bildirilmiştir.³⁻⁵

İlk cerrahi girişim ile remisyon sağlanamayan veya zamanla nüks eden vakalarda ikinci basamak tedaviler düşünülmelidir. Bunlar; daha radikal planlanan ikinci cerrahi girişim, medikal tedavi, bilateral adrenalectomi, hipofize yönelik radyoterapidir. Bu tedavilerden birkaçının kombinasyonu uygulanabilir.^{6,7}

Bu retrospektif çalışmada Cushing hastalığı tanısı ile izlenen ve primer tedavi şekli olarak endonazal trans-

sfenoidal adenomektomi yapılan bir seri hasta cerrahi sonuçları açısından incelendi. Mikroadenomlu ve makroadenomlu Cushing hastaları postoperatif dönemde remisyonla girmeye, remisyonla kalma süresi, nüks ve nükse kadar geçen süre açısından karşılaştırıldı.

MATERYAL ve METOD

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı Kliniğinde 12 yılı aşan bir zaman dilimi içinde Cushing hastalığı tanısı alan ve primer tedavi şekli olarak hastanemiz beyin cerrahisi kliniğinde endonazal transsfenoidal adenomektomi yapılan 40 hasta retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya dahil olan hastalarda ortalama izlem süresi 39,2 (10-241) aydı. Ortalama yaş mikroadenomlu hastalarda 34,5±12,7 yıl, makroadenomlu hastalarda 33,8±9,5 yıldır. Erkek/kadın oranı mikroadenomlu hastalarda 6/25, makroadenomlu hastalarda 1/8 idi. Tüm hastalarda plazma adrenokortikotrop hormon (ACTH) seviyelerinin normal veya artmış olduğu ve deksametazon supresyon testi sonuçlarının Cushing hastalığı ile uyumlu olduğu belirlendi. Bütün hastalarda hipofiz bezi kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) ve/veya magnetik rezonans (MR) görüntüleme ile araştırıldı. Mikroadenomlu hastalarda ortalama tümör çapı 5,3mm (3-8mm), makroadenomlu hastalarda 12,1mm (10-20mm) olarak saptandı. Mikroadenomlu 7 hastada BT ve/veya MR ile hipofizde adenom görüntülenemedi. Adenom→

lokalisasyonunu belirlemede yardımcı olması için bu 7 hastanın 4'üne inferior bilateral petrosal sinüs örnekleme yapıldı.

Diğer tüm hastalarda olduğu gibi bu 7 hastada da transsfenoidal adenomektomi ile hipofiz adenomu başarıyla çıkarıldı. Tümör patolojileri hastanemiz nöropatolojileri tarafından değerlendirildi. Tüm hastalarda histopatolojik olarak doğrulanan hipofiz adenomları immunohistokimyasal olarak ACTH pozitifliği.

Hastalar mikroadenomlu (tümör çapı < 10mm) ve makroadenomlu (tümör çapı ≥ 10mm) olmak üzere sınıflandırıldıktan sonra kendi aralarında remisyona girenler ve girmeyenler olarak gruplandırıldılar. Postoperatif dönemde serum bazal kortizol seviyesinin (< 5µg/dl) belirgin olarak düşmesi, herhangi bir dönemde steroid hormonu replasman tedavisine ihtiyaç görülmesi ve transsfenoidal cerrahiden 6 ay sonra düşük kortizol seviyesi veya düşük doz deksametazon supresyon testi normal bazal kortizol supresyon cevabının alınması (< 3µg/dl) remisyona kabul edildi.

Remisyona giren hastalar; remisyonda kalanlar ve nüks edenler olarak iki alt gruba ayrıldı. Klinik olarak Cushing sendromu bulgularının yeniden gelişmesi, biyokimyasal hiperkortizolizmin oluşması ve düşük doz deksametazon supresyon testinde kortizol supresyon cevabının görülmemesi (> 3 µg/dl) nüks olarak kabul edildi.

Bütün hastalar diğer ön hipofiz hormon seviyeleri ve diabetes insipidus açısından değerlendirildi.

İstatistiksel analiz

İstatistikler Windows Software SPSS 11.0 programı kullanılarak Fisher's Exact testi ve Mann Whitney U testi ile yapıldı. Mikroadenomlu ve makroadenomlu hasta grupları remisyona girme ve nüks açısından Fisher's Exact testi ile analiz edildi. Remisyonda kalma süresi ve nükse kadar geçen zaman Mann Whitney-U testi kullanılarak hesaplandı.

BULGULAR

İlk defa yapılan transsfenoidal adenomektomi sonrası mikroadenomu olan 31 hastanın 26'sı (%83,9), makroadenomu olan 9 hastanın 8'i (%88,8) remisyona girmiştir. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı (p= 0,590).

Remisyona girmeyen 5 mikroadenomlu hastanın 3'üne ikinci transsfenoidal adenomektomi yapıldı. Bunlardan 2'si remisyona girdi. Remisyona girmeyen bir hastaya adrenalectomi ve radyoterapi yapıldı.

Tablo: Hastalarımızda birinci transsfenoidal adenomektomi sonrası görülen ACTH dışındaki hipofizer hormon yetersizlikleri

ACTH salgılayan hipofiz adenomu	Mikroadenom (%)	Makroadenom (%)
Kalıcı hipogonadizm	9,8	11,1
Geçici hipogonadizm	6,4	-
Kalıcı hipotiroidizm	25,8	22,2
Kalıcı diabetes insipidus	12,9	11,1

Remisyona girmeyen bir makroadenomlu hasta ikinci transsfenoidal adenomektomi sonrası remisyona girdi.

İlk transsfenoidal adenomektomiden sonra remisyona giren 26 mikroadenomlu hastanın 3'ünde (%11,5), 8 makroadenomlu hastanın 2'sinde (%25) nüks görüldü. Nüks açısından aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı (p=0,334).

Remisyonda iken nüks eden 3 mikroadenomlu hastanın birine ikinci defa transsfenoidal adenomektomi yapıldıktan sonra hasta remisyona girdi. Biri bilateral adrenalectomi tercih etti. Diğer biri nüks sonrası kontrole gelmedi.

Nüks görülen 2 makroadenomlu hastaya bilateral adrenalectomi ve radyoterapi yapıldı. Remisyonda kalan mikroadenomlu hastaların ortalama hastaliksiz izlem süresi 43,6±51,1 ay, makroadenomlu hastaların ortalama hastaliksiz izlem süresi 24,7±11,9 aydı. Nüks eden; mikroadenomlu 3 hastada nükse kadar geçen ortalama izlem süresi 28,7± 10,6 ay, makroadenomlu 2 hastada nükse kadar geçen ortalama izlem süresi 37,0±15,6 aydı.

Mikroadenomlu ve makroadenomlu hastalar arasında remisyonda kalma süresi açısından (p=0,787) ve nükse kadar geçen süre açısından (p=0,564) anlamlı fark bulunmadı.

Hastaların hiçbirinde operasyona bağlı kafa çifti yaralanması, görme bozukluğu, hiponatremi ve menenjit gibi komplikasyonlar gelişmedi. İlk transsfenoidal adenomektomi sonrası mikroadenomlu ve makroadenomlu hastalarda ACTH dışında diğer hipofiz hormon yetersizlikleri de görüldü (Tablo). İhtiyaçlarına göre hormon replasman tedavisi başlandı. Cushing hastalığında başarılı transsfenoidal adenomektomi sonrası genellikle geçici hipokortizolemi meydana gelir.^{8,9} İlk transsfenoidal cerrahi sonrası remisyona giren 26 mikroadenomlu hastanın 11'inin (%42,3) 1-18 ay arasında bir dönemde, 8 makroadenomlu hastanın 4'ünün (%40) 1-12 ay arasında bir dönemde kortikosteroid hormon replasman tedavisine ihtiyaçları kalmadı. Bu hastalarda diğer hormon yetersizlikleri de gelişmediği için replasmansız remisyonda izlenmektedirler. →

TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışmada kliniğimizde Cushing hastalığı tanısı konan hastalarımıza uygulanan tedavi sonuçlarını değerlendirdik.

ACTH sekrete eden hipofiz adenomlarında ilk tedavi seçeneği olan transsfenoidal cerrahiden sonra gelişen postoperatif komplikasyon oranı (derin ven trombozu, enfeksiyon) diğer hipofiz adenomlarına yönelik uygulanan cerrahiye göre daha yüksektir.¹⁰ Buna rağmen, tecrübeli beyin cerrahları tarafından uygulanan transsfenoidal cerrahi sonrasında Cushing hastalığında da minimal morbidite ile remisyon sağlanabilmektedir.¹¹ Hipofiz cerrahisinde uzmanlaşmış merkezlerden bildirilen serilerde mortalite (%0-4) oranları da düşüktür.¹² Bizim hasta serimizde de peroperatuar ve postoperatif dönemde transsfenoidal cerrahiye bağlı ölüm ve herhangi bir major morbidite kaydedilmemiştir.

Literatürde en iyi merkezlerin Cushing hastalığı serilerinde transsfenoidal adenomektomi sonrası mikroadenomlu hastaların remisyon hızı %80-90 arasında iken; makroadenomlu hastalarda %50 olarak bildirilmiştir.^{3,4,5} Bu verilere benzer olarak, Mampalam ve arkadaşlarının bildirdiği seride transsfenoidal adenomektomi sonrası mikroadenomlu hastaların %88'inde ve makroadenomlu hastaların %50'sinde remisyon görülmüştür.¹³ Blevins ve arkadaşlarının bildirdiği seride de mikroadenomlu hastaların %91'inde ve makroadenomlu hastaların %67'sinde remisyon görülmüştür. Blevins ve ark. remisyon hızında görülen bu farklılığın iki tümör tipindeki boyut farkı ve invazyon nedeniyle olabileceğini düşünmüşlerdir. Çünkü serilerindeki makroadenomlu hastalarda bulunan kavernoöz sinus invazyonu ve tümör çaplarının 20 mm veya üzerinde olması gibi özelliklerin rezidüel hastalık artışı ile ilişkili gibi görünmekte olduğunu bildirmişlerdir.¹⁴ Bu yayınların aksine bizim kliniğimizin Cushing hastalığı serisinde transsfenoidal adenomektomi sonrası mikroadenomlu hastaların %83,9'unda, makroadenomlu hastaların %88,8'inde remisyon görüldü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (P= 0,590).

Ortalama adenom çapı makroadenomlu hastalarımızda 12,1 mm (10-20 mm), mikroadenomlu hastalarımızda 5,3 mm (3-8 mm) olarak bulundu. Dokuz makroadenomlu hastamızdan birinde kavernoöz sinus invazyonu, birinde suprasellar invazyon vardı ve sadece birinde 20 mm tümör çapı vardı, diğerleri daha küçüktü. Blevins ve arkadaşlarının serisinde makroadenomlarda ortalama 16 mm olan tümör çapı 10-27 mm arasında değişiyordu. Serilerindeki 21 makroadenomlu hastanın 6'sında kavernoöz sinus invazyonu, 3'ünde sella tabanı invazyonu, 9'unda suprasellar in-

vazyon vardı. Blevins ve arkadaşlarının serisinde başarı oranlarının bizim grubumuza göre düşük olması; tümör çapının daha büyük olması ve çevre dokulara invazyonun daha fazla olması ile açıklanabilir. Bizim mikroadenomlu hastalarımızın 7'sinde sella BT ve/veya MR ile hipofiz adenomu görüntülenemedi. Bu 7 hastanın 4'üne tanıya yardımcı olması amacıyla bilateral petrosal sinus örnekleme yapıldı. Yedi hastanın hepsinde transsfenoidal cerrahi ile adenom çıkarıldı ve remisyon görüldü.

Literatürde hipofiz cerrahisinde tecrübeli merkezlerde yapılan transsfenoidal adenomektominin başarısında hipofiz adenomunun radyolojik olarak görüntülenemesinin çok önemli olmadığı bildirilmiştir.¹⁵

Hastalarımızda ilk transsfenoidal cerrahi yaklaşım sonrasında gelişen geçici ve kalıcı hipofiz hormon eksikliği oranları literatürdeki diğer serilerde bildirilen oranlara benzerdi.^{11,16}

Diğer serilerde olduğu gibi başarılı cerrahi tedaviden yıllar sonra bizim çalışma grubumuzda da nüks görülmüştür. Mikroadenomlu hastalarımızın %11'inde, makroadenomlu hastalarımızın %25'inde nüks görüldü. Bu fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu (p=0,334). Nükse kadar geçen ortalama süre mikroadenomlu hastalarda 28,6 ay, makroadenomlu hastalarda 37 aydı. Remisyonda kalan hastaların hastaliksiz ortalama izlem süresi mikroadenomlu hastalarda 36,1 ay, makroadenomlu hastalarda 20,6 aydı. Her iki grup arasında nükse kadar geçen süre (p=0,564) ve remisyonda kalanların hastaliksiz izlem süresi (p=0,787) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Blevins ve arkadaşlarının çalışmasında nüks, makroadenomlu hastalarda (%36) mikroadenomlu hastalara (%12) oranla daha sık görülmüştür ve nükse kadar geçen süre makroadenomlu hastalarda (ortalama 16 ay), mikroadenomlu hastalara (ortalama 49 ay) oranla daha kısa olmuştur. İlk transsfenoidal cerrahi sonrası remisyon girmeyen ve nüks eden makroadenomlu hastalarda ikinci transsfenoidal cerrahi başarısız kalırken; ikinci transsfenoidal cerrahi yapılan 9 mikroadenomlu hastanın 4'ünde remisyon sağlanmıştır. Bizim hastalarımızdan ilk transsfenoidal cerrahi sonrası remisyon girmeyen 3 mikroadenomlu hastaya, 1 makroadenomlu hastaya ve nüks eden 1 mikroadenomlu hastaya ikinci transsfenoidal cerrahi yapıldı. Remisyona girmeyen grupta olan 1 mikroadenomlu hasta dışında diğerlerinde remisyon sağlandı.

Bochicchio ve arkadaşları 668 Cushing hastasından oluşan grupta yaptığı çok merkezli retrospektif çalışmada adenomun çapının, ekstrasellar büyümesinin →

veya invazivliğinin cerrahi sonuçları etkilemediğini göstermiştir.⁴ Literatür incelendiğinde nüks ve remisyon oranlarının farklı olduğu gözlenmektedir. Bunun en önemli nedeni operasyonu yapan nöroşirurji ekibinin deneyim farklılığıdır. Bunun yanı sıra, göz ardı edilmemesi gereken önemli bir faktör de; Cushing hastalığında remisyon ve nüks için kullanılan kriterlerin çalışmalar arasında farklılık göstermesidir. Serum ve idrar kortizol ölçümünde farklı metodların kullanılması, hastanın izlendiği veya çalışmanın yapıldığı yıl Cushing hastalığı için kabul edilen tanı ve remis-

yon kriterlerinin farklı olması serilerin başarı sonuçlarında farklılığa neden olmaktadır.

Özet olarak, yaptığımız retrospektif çalışmada, Cushing hastalığında primer tedavi olarak uygulanan endonazal transsfenoidal adenomektomi sonrası mikroadenomlu ve makroadenomlu hastalar arasında remisyon, remisyonunda kalma süresi, nüks ve nükse kadar geçen süre açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Bu sonucu almamızda izlem süremizin kısa ve örnek sayımızın az olmasının etkili olabileceğini düşündük.



 İLETİŞİM İÇİN: Dr. İlkyay Kartal Şairarşi cad. Eminönünaşa sok No:4/9 Yeşilköşk Ap. Göztepe İstanbul ilkaykartal@gmail.com
 GÖNDERİLDİĞİ TARİH: 20 / 04 / 2009 • KABUL TARİHİ: 13 / 12 / 2009

KAYNAKLAR

1. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. Williams Textbook of Endocrinology Tenth Edition, Stewart MP: The Adrenal Cortex. Saunders. Pennsylvania 2003; 491-551
2. Netea-Maier RT, van Lindert EJ, den Heijer M, et al. Transsfenoidal pituitary surgery via the endoscopic technique: results in 35 consecutive patients with Cushing's disease. Eur J Endocrinol 2006; 154: 675-684.
3. Guilhaume B, Bertagna X, Thomsen M, et al. Transsfenoidal pituitary surgery for the treatment of Cushing's disease: results in 64 patients and long term follow up studies. J Clin. Endocrinol Metab 1988; 66: 1056-1064
4. Bochicchio D, Losa M, Buchfelder M, et al. Factors influencing the immediate and late outcome of Cushing's disease treated by transsfenoidal surgery: a retrospective study by European Cushing's Disease Survey Group. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 114-3120.
5. Burch W. A survey of results with transsfenoidal surgery in Cushing's disease. N Engl J Med 1983; 308: 103-104.
6. Petit JH, Biler BMK, Yock TI, et al. Stereotactic Radiotherapy for Persistent Adrenocorticotropin-Producing Adenomas. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 393-399.
7. Biller BM, Grossman AB, Stewart PM, et al. Treatment of adrenocorticotropin- dependent Cushing's syndrome: a consensus statement., J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 2454-2462.
8. Magiakou MA, Mastorakos G, Oldfield EH, et al. Cushing's syndrome in children and adolescents. Presentation, diagnosis, and therapy. N Engl J Med 1994; 331: 629-636.
9. Toms GC, McCarthy MI, Niven MJ, et al. Predicting relapse after transsfenoidal surgery for Cushing's disease. J Clin Endocrinol Metab 1993; 76: 291-294.
10. Semple PL, Laws ER. Complications in a contemporary series of patients who underwent transsfenoidal surgery for Cushing's disease. J Neurosurg 1999; 91: 175-179.
11. Cappabianca P, Cavallo LM, Colao A, et al. Endoscopic endonasal transsfenoidal approach: outcome analysis of 100 consecutive procedures. Minim Invasive Neurosurg 2002; 45: 193-200.
12. Swearingen, Biller BMK, Barker II FG, et al. Long- Term Mortality after Transsfenoidal Surgery for Cushing Disease. Ann Intern Med 1999; 130: 821-824
13. Mampalam TJ, Tyrrell JB, Wilson DB. Transsfenoidal microsurgery for Cushing's disease. Ann Int Med 1988; 109: 487-493.
14. Belvins LS, Christy JH, Khajavi M, Tindall GT. Outcomes of therapy for Cushing's disease due to adrenocorticotropin-secreting pituitary macroadenomas. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 63-67.
15. Semple PL, Vance ML, Findling J, Laws ER. Transsfenoidal surgery for Cushing's disease: outcome in patient with a normal MRI scan. Neurosurgery 2000; 46: 553-559.
16. McCance DR, Gordon DS, Fannin TF, et al. Assessment of endocrine function after transsfenoidal surgery for Cushing's disease. Clin Endocrinol [Oxf] 1993; 38: 79-86.