

Оригінальна стаття = Original article = Оригинальная статья

DOI: <https://doi.org/10.25305/unj.98083>

Метастатичне ураження гіпофіза. Особливості діагностики та застосування хірургічного лікування

Гук М.О.¹, Тесленко Д.С.², Мумлев А.О.¹, Яцик В.А.¹, Оконський Д.І.², Аксьонов Р.В.², Кубряк Д.В.³

¹ Відділення трансфеноїдальної нейрохірургії, Інститут нейрохірургії ім. акад.

А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

² Відділення ендоскопічної та краніофасіальної нейрохірургії з групою ад'ювантних методів лікування, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

³ Відділення субтенторіальної нейроонкології, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

Надійшла до редакції 11.01.2018
Прийнята до публікації 12.02.2018

Адреса для листування:

Тесленко Дмитро Сергійович, відділення ендоскопічної та краніофасіальної нейрохірургії з групою ад'ювантних методів лікування, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова, вул. Платона Майбороди, 32, Київ, Україна, 04050, e-mail: info@pituitary.com.ua

Вступ. Метастаз у гіпофіз – рідкісна патологія, яка потребує негайної диференціації з іншими процесами хіазмально-селлярної ділянки.

Мета: вивчити особливості клініки та інструментальної діагностики метастатичного ураження гіпофіза для проведення диференційної діагностики з іншою онкологічною патологією селлярної ділянки та визначення показань до хірургічного лікування.

Матеріали та методи. Ретроспективно проаналізовано клінічний перебіг захворювання та дані нейровізуалізації у 73 пацієнтів з метастатичним ураженням гіпофіза. Стан хворих оцінювали з урахуванням клінічної картини, даних обстежень із застосуванням методів нейровізуалізації, а також дослідження рівня гормонів.

Результати. Найчастішими клінічними симптомами у хворих з метастазами в гіпофіз були: нецукровий діабет, окорухові розлади, зорові порушення та гіпопітуїтаризм, на магнітно-резонансних томограмах – об'ємне ураження гіпофізарної ніжки, гантелеподібна форма або звуження пухлини в діафрагмальному отворі, втрата гіперінтенсивності нейрогіпофіза, підвищення контрастності твердої мозкової оболонки навколо гіпофізарної ямки, ураження гіпоталамуса, гіперінтенсивність зорових трактів, внутрішньопухлинний крововилив, при використанні мультиспіральної комп'ютерної томографії – деструкція стінок турецького сідла та руйнування нормальної структури сусідніх кісткових утворень.

Висновки. На підставі клінічних та діагностичних особливостей встановлено показання до оперативного втручання та прооперовано 35 хворих із метастазами у гіпофіз.

Ключові слова: гіпофіз; метастаз; клініка; діагностика; оперативне лікування

Український нейрохірургічний журнал. 2018;(1):78-83

Pituitary metastatic lesion. Features of diagnosis and surgical interventions

Mykola O. Guk¹, Dmytro S. Teslenko², Arthur O. Mumliev¹, Viktor A. Yatsyk¹, Dmytro I. Okonskyi², Ruslan V. Aksyonov², Dmytro V. Kubryak³

¹ Department of Transsphenoidal Surgery, Romodanov Neurosurgery Institute, Kyiv, Ukraine

² Section on Neuroendoscopy and Craniofacial Surgery, Romodanov Neurosurgery Institute, Kyiv, Ukraine

³ Subtentorial Neurooncology Department, Romodanov Neurosurgery Institute, Kyiv, Ukraine

Received: 11 January 2018
Accepted: 12 February 2018

Address for correspondence:

Dmytro S. Teslenko, Department of Transsphenoidal Surgery, Romodanov Neurosurgery Institute, 32 Platon Mayboroda St., Kyiv, Ukraine, 04050, e-mail: info@pituitary.com.ua

Introduction. Pituitary metastases (PM) are a rare pathology requiring immediate differentiation with other processes of the chiasmoseellar region.

Objective. To study the features of the clinic and instrumental diagnostics of pituitary metastatic lesion for differential diagnosis with another sellar region tumor and determination of indications for surgical treatment.

Materials and methods. Seventy-three patients with pituitary metastases were retrospectively analyzed. The patients assessed taking into account the clinical picture, using neuroimaging examinations, hormonal examination.

Results. The frequent clinical symptoms in patients with pituitary metastases included diabetes insipidus, oculomotor disorders, visual disturbances and hypopituitarism. The common MRI symptoms for PM were the following: hypophyseal stalk extensive lesions, dumbbell tumor or tumor narrowing in the diaphragmatic aperture, neurohypophysis hypertension loss, increased contrast of the dura mater around the hypophyseal fossa, hypothalamic damage, hyperintensity in the optic tract, intra-tumor hemorrhage. Frequent MSCT-symptom in patients with PM was the destruction of the Turkish saddle walls along with the destruction of adjacent bone formations structure.

Conclusions. Based on the analyzed clinical and diagnostic features, indications for surgical intervention were determined and 35 patients with PM were operated.

Key words: pituitary; metastases; clinical picture; diagnostics; surgical treatment

Ukrainian Neurosurgical Journal. 2018;(1):78-83

Метастатическое поражение гипофиза. Особенности диагностики и применения хирургического лечения

Гук Н.А.¹, Тесленко Д.С.², Мумлев А.О.¹, Яцик В.А.¹, Оконский Д.И.², Аксенов Р.В.², Кубряк Д.В.³

¹ Отделение трансфеноидальной нейрохирургии, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

² Отделение эндоскопической и краниофациальной нейрохирургии с группой адьювантных методов лечения, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

³ Отделение субтенториальной нейроонкологии, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

Поступила в редакцию 11.01.2018
Принята к публикации 12.02.2018

Адрес для переписки:

Тесленко Дмитрий Сергеевич,
Отделение эндоскопической и краниофациальной нейрохирургии с группой адьювантных методов лечения, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова, ул. Платона Майбороди, 32, Киев, 04050, Украина, e-mail: info@pituitary.com.ua

Вступление. Метастаз в гипофиз – редкая патология, требующая немедленной дифференциации с другими процессами хиазмально-селлярной области.

Цель: изучить особенности клиники и инструментальной диагностики метастатического поражения гипофиза для проведения дифференциальной диагностики с другой онкологической патологией селлярной области и определения показаний к хирургическому лечению.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализировали клиническое течение заболевания и данные нейровизуализации у 73 пациентов с метастатическим поражением гипофиза. Состояние больных оценивали с учетом клинической картины, данных обследований с использованием методов нейровизуализации, а также исследования уровня гормонов.

Результаты. Частыми клиническими симптомами у больных с метастазами в гипофиз были: несахарный диабет, глазодвигательные расстройства, зрительные нарушения и гипопитуитаризм, на магнитно-резонансных томограммах – объемное поражение гипофизарной ножки, гантелеподобная форма или сужение опухоли в диафрагмальном отверстии, потеря гиперинтенсивности нейрогипофиза, повышение контрастности твердой мозговой оболочки вокруг гипофизарной ямки, поражение гипоталамуса, гиперинтенсивность зрительных трактов, внутриопухолевое кровоизлияние, при использовании мультиспиральной компьютерной томографии – деструкция стенок турецкого седла и разрушение структуры соседних костных образований.

Выводы. На основании клинических и диагностических особенностей установлены показания к оперативному вмешательству и прооперированы 35 больных с метастазами в гипофиз.

Ключевые слова: гипофиз; метастаз; клиника; диагностика; оперативное лечение

Украинский нейрохирургический журнал. 2018;(1):78-83

Вступ

Нині у світі спостерігається збільшення кількості діагностованих пухлин [1–3,5,6]. У зв'язку із удосконаленням методів діагностики та лікування збільшується тривалість життя онкологічних хворих. Наслідком цього є більше виявлення метастазів злоякісних пухлин, зокрема в головний мозок [4,5,7]. Так, поширення метастазування раку в головний мозок становить від 10 до 30 випадків на 100 тис. населення на рік. За даними літератури, частота діагностування вторинних уражень гіпофіза – від 1 до 19% [8,9]. Відзначено, що у разі виявлення за даними нейровізуалізації пухлинного утворення в селярній ділянці та за наявності онкологічного анамнезу це утворення в 90% випадків є метастазом [10–13]. Частота метастазів у гіпофіз, які дають симптоматику, становить від 4,5 до 3,0% [13–16].

Мета: вивчити особливості клініки та інструментальної діагностики метастатичного ураження гіпофіза для проведення диференційної діагностики з іншою онкологічною патологією селярної ділянки та визначення показань до хірургічного лікування.

Матеріали і методи

Проаналізовано клінічний перебіг захворювання та дані нейровізуалізації у 73 пацієнтів із метастазами у гіпофіз, які перебували на лікуванні та під спостереженням у ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» в період із 2005 до 2015 р.

Діагноз «метастази у гіпофіз» гістологічно підтверджено у 35 (47,9%) хворих. Ці пацієнти були класифіковані як «діагностована група». У решти пацієнтів (52,1%) діагноз було встановлено на підставі результатів нейровізуалізації, клінічних виявів, клінічного перебігу, збільшення вмісту пухлинних маркерів крові та комбінації цих чинників (друга група).

Осіб чоловічої статі було 35 (47,9%), жіночої – 38 (52,1%). Середній вік пацієнтів чоловічої статі – (60,8±2,4) року, пацієнтів жіночої статі – (52,2±2,1) року. За розподілом осіб різної статі за віковою ознакою статистично значущої відмінності між групами не виявлено. Серед пацієнтів переважали особи віком від 61 до 70 років (25 (34,2%)).

Усім пацієнтам було проведено магнітно-резонансну томографію (МРТ) та/або мультиспиральну комп'ютерну томографію (МСКТ) головного мозку, аналіз крові на гормони гіпофіза: за показаннями визначали вміст адренкортикотропного гормону, кортизолу, тиреотропного гормону, тироксину, пролактину, а також лютеїнізувального гормону, фолікулостимулювального гормону, антидіуретичного гормону. Вибірково виконували МР-ангіографію та остеосцинтиграфію.

Результати та їх обговорення

Симптоми на момент діагностики метастазів у гіпофіз були різноманітними: порушення зору – в 35 (47,9%) хворих, нецукровий діабет – у 27 (36,9%), недостатність функції аденогіпофіза – в 16 (21,9%),

офтальмоплегія – в 21 (28,8%), астено-вегетативний синдром – у 15 (20,5%), головний біль – у 13 (17,8%), нудота/блювання – в 5 (6,8%), втрата апетиту – в 2 (2,7%), епіприступи – в 1 (1,4%). Симптоми, які рідко можна спостерігати при найпоширенішій патології селярної ділянки – аденомах гіпофіза, такі як нецукровий діабет і офтальмоплегія, були частими при метастазах у гіпофіз.

При застосуванні методів нейровізуалізації для діагностики відзначили таку особливість метастазів у гіпофіз, як розмір новоутворення. На нашу думку, метастази у гіпофіз малого розміру не виявляють тому, що вони перебігають безсимптомно або малосимптоматично і потребують цілеспрямованих МР-послідовностей, які не виконують без показань.

Розмір метастазів у гіпофіз становив від 20 до 60 мм, у середньому – $(30,9 \pm 10,6)$ мм.

Таблиця 1. Розподіл спостережень за локалізацією метастазів у гіпофізі

Структура гіпофіза	Кількість спостережень	
	абс.	%
Аденогіпофіз	4	11,4
Нейрогіпофіз	16	45,8
Тотальний варіант	8	22,8
Стебло	7	20,0
Усього	35	100,0

Таблиця 2. Знахідки, виявлені під час проведення МРТ у хворих з метастатичним ураженням гіпофіза

МРТ-симптом	Кількість спостережень	
	абс.	%
Супутні інтракраніальні ураження	2	5,7
Поширення на гіпоталамус	7	20,0
Поширення на стебло	7	20,0
Втрата гіперінтенсивності нейрогіпофіза	16	45,8
Аоплексія пухлини	6	17,1
Звуження пухлини в отворі діафрагми	16	45,7
Гіперінтенсивність навколо зорового тракту	4	11,4
Накопичення контрасту	31	88,6
Накопичення контрасту в оточуючій твердій мозковій оболонці	6	17,1

Основним місцем ураження метастазами була ділянка нейрогіпофіза – 16 (45,8%) спостережень (**табл. 1**). Відзначили велику частоту уражень стебла гіпофіза – 7 (20,0%).

МРТ гіпофіза – найінформативніший метод діагностики пухлинних утворень ділянки турецького сідла, який дає змогу не лише визначити наявність метастазу гіпофіза, а й оцінити його розташування в турецькому сідлі, отримати дані про взаємовідношення пухлини з оточуючими тканинами, зоровими нервами, хіазмою, а на ранній стадії – побачити інфільтративні процеси.

За даними МРТ (**табл. 2**), супутні інтракраніальні ураження виявлено у 2 пацієнтів (серед неоперованих – у 12). Накопичення контрасту було добрим у 31 хворого, тоді як у 4 (11,4%) пухлини слабо контрастувалися.

Специфічними МРТ-знахідками були: об'ємне ураження в гіпофізарній ніжці – у 7 (20,0%) хворих, гантелеподібна форма (**рис. 1**) або звуження пухлини в діафрагмальному отворі – у 16 (45,7%), втрата гіперінтенсивності нейрогіпофіза – у 16 (45,7%), підвищення контрастності твердої мозкової оболонки навколо гіпофізарної ямки – у 6 (17,1%), ураження гіпоталамуса – у 7 (20,0%), гіперінтенсивність у зоровому тракті (**рис. 2**) з/без ураження внутрішньої капсули – у 4 (11,4%), внутрішньопухлинний крововилив – у 6 (17,1%).

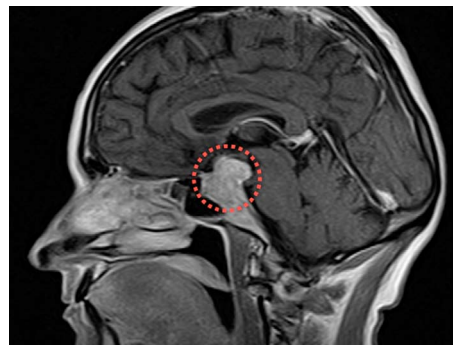


Рис. 1. МРТ з внутрішньовенним контрастуванням (сакітальна площина) Гістологічно верифікований метастаз у гіпофізі із пухлини в легені. Червоним кольором обведено перетяжку пухлини на рівні діафрагмального отвору, що зумовлює її гантелеподібну форму

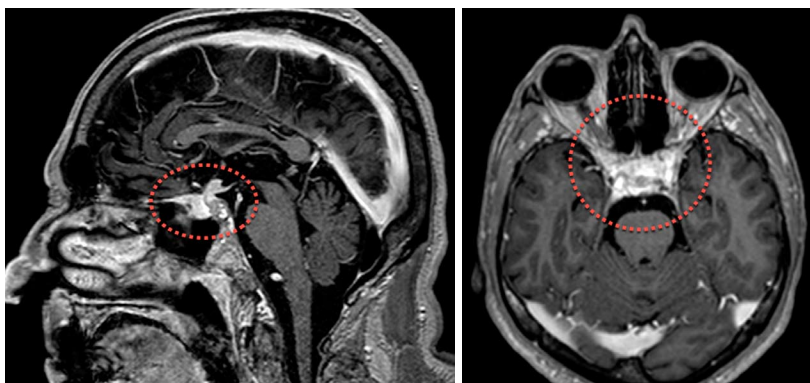


Рис. 2. Сакітальна (ліворуч) та аксіальна (праворуч) площини МРТ з внутрішньовенним контрастуванням. Гістологічно верифікований метастаз у гіпофізі із пухлини в легені. Червоним кольором обведено ділянку гіперінтенсивності вздовж зорових нервів

Залучення в ріст метастазу стебла гіпофіза зазвичай виявлялося вузловим або неправильної форми потовщенням і контрастним посиленням. Задня частина гіпофіза може не візуалізуватися або через переривання регулярного перенесення нейросекреторних гранул вниз по лійці, або через одночасну інфільтрацію задньої частки (рис. 3).

Зазвичай метастази у гіпофіз характеризуються швидким темпом росту, що зумовлює певні рентгенологічні особливості, які є корисними для диференціальної діагностики насамперед з макроаденомами гіпофіза: відносно нормальний розмір сідла (ріст за короткий період), частіше руйнування кістки, а не ремоделювання, часто виявляють звапнення твердої мозкової оболонки в ділянці поряд з турецьким сідлом і діафрагми турецького сідла.

МСКТ проведено всім хворим з метастазами у гіпофіз, яким було виконано оперативне втручання. За даними МСКТ, у 45% хворих турецьке сідло було зміненим, але рідко – збільшеним, у 4 (11,4%) – розміри турецького сідла були збільшені незначно, у 2 (5,7%) – значно, при цьому відзначено деструкцію одного з передніх нахилених відростків, у 3 (8,6%) – збільшення розмірів з деформацією турецького сідла, його спинки, клиноподібних відростків, у 6 (17,1%) – спостерігали поєднання деструкції турецького сідла і тіла основної кістки. Відзначено такі зміни спинки турецького сідла, особливо при параселлярному рості: часткове руйнування, пряме або косе зміщення задоду, повна деструкція, деструкція з обростання

або частковим залученням її залишків у пухлину. Відсутність змін турецького сідла спостерігали у 10 (28,6%) хворих. Усі зміни турецького сідла були пов'язані зазвичай з локалізацією, розміром, а головне – з напрямком росту пухлини.

Пухлини візуалізовано на комп'ютерних томограмах у 35 (100%) хворих. Межі пухлини були слабо виражені у 10 хворих, помітні – у 15, чітко виражені – у 10. Щільність метастазів у гіпофіз порівняно з нормальною мозковою тканиною була знижена у 4 (11,4%) хворих, не відрізнялася від неї (ізоінтенсивна) – у 2 (5,7%), була підвищеною – у 19 (54,3%), нерівномірно змінена (зони зниження і підвищення) – у 10 (28,6%). Зона зниженої щільності відповідала кісті або некрозу. Зміна щільності була вираженішою в міру збільшення об'єму пухлини. Це є головною ознакою для встановлення діагнозу за допомогою МСКТ при метастазах у гіпофіз. Форма супраселлярної частини пухлини частіше була округлою або овальною, іноді – неправильною. У більшості випадків пухлина складалася з одного-двох, рідше – трьох вузлів.

Перифокальний набряк навколо метастазів у гіпофіз різного виду і розміру (маленька і велетенська пухлина) виявлено у 5 (14,3%) хворих. У більшості пацієнтів пухлина поширювалася за межі турецького сідла, демонструючи інфільтративний характер росту. При проведенні гістологічно-рентгенологічного зіставлення не вдалося виявити чіткої кореляції між видом метастазу в гіпофіз та його розміром і характером росту ($p > 0,05$).

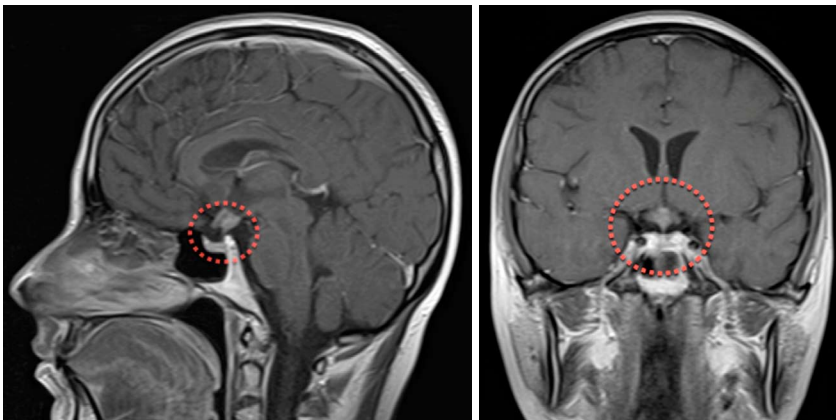


Рис. 3. Сагітальна (ліворуч) та фронтальна (праворуч) площини МРТ з внутрішньовенним контрастуванням. МР-картина ураження стебла гіпофіза: метастаз верифікованого гістологічно раку молочної залози

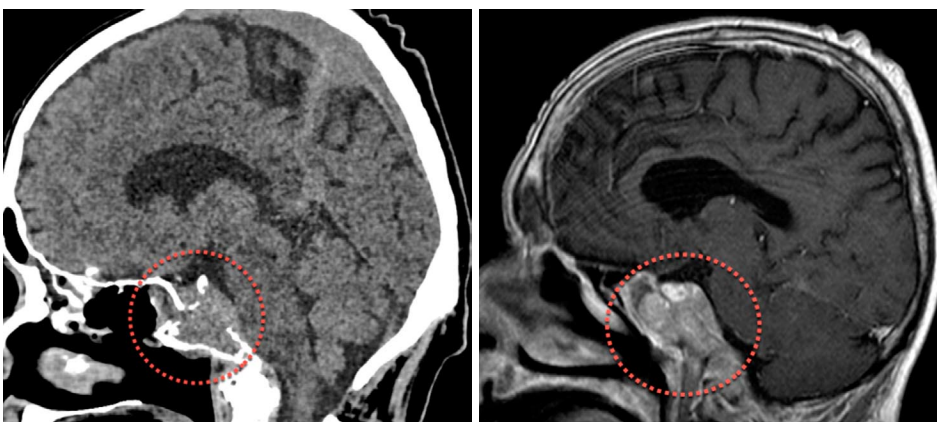


Рис. 4. Сагітальна площина МСКТ головного мозку (ліворуч) та сагітальна площина МРТ головного мозку (праворуч) з внутрішньовенним контрастуванням. МСКТ демонструє руйнування кістки турецького сідла та схилу основної кістки у пацієнта з верифікованим гістологічно раком нирки

Хірургічне лікування пухлин, які поширювалися в порожнину кавернозного синуса (20 хворих), стало серйозною проблемою з огляду на особливості топографічної анатомії важливих нейроваскулярних структур, розташованих у синусі. Кореляції між ступенем ураження кавернозного синуса та розміром метастатичного ураження гіпофіза не виявлено (коєфіцієнт кореляції Пірсона $-0,210$ при $r=0,227$). При стандартній мікроскопічній трансназальній операції візуалізація кавернозного синуса та його вмісту під мікроскопом була неможлива. Під час ендоскопічної операції завдяки можливості безпосереднього візуального контролю як за ходом внутрішньої сонної артерії, так і за робочим інструментом у порожнині кавернозного синуса, значно підвищується радикальність видалення пухлини та безпечність операції, а ризик пошкодження судинно-нервових утворень кавернозного синуса – знижується.

У 35 хворих найчастішою первинною пухлиною був рак легень (34,3%), молочних залоз (22,9%), нирки (8,6%), прямої кишки, простати, крові (всі по 5,7%)

У чоловіків найчастішою первинною пухлиною (52,9%) рак легень, потім у порядку зменшення – рак нирки, прямої кишки, простати, у жінок – рак молочної залози (44,4%), легень (16,6%), гортані, крові, нирки, підшлункової залози, меланома. Статистично значущим ($p=0,031$) було переважання в осіб чоловічої статі раку легень, а у жінок – раку молочної залози як первинних локалізацій.

На підставі даних наших спостережень можна стверджувати, що найчастіше метастази в гіпофіз мають легеневого походження. Виявлено сильний кореляційний зв'язок між локалізацією первинного вогнища, яке спричинило метастаз у гіпофіз, та статтю пацієнта: у чоловіків – це рак легень, у жінок – рак молочної залози.

Клінічна симптоматика у хворих із метастазами у гіпофіз зумовлена їх швидким темпом росту, великим розміром, частим поширенням у кавернозний синус і такими топографічними особливостями, як ураження задніх відділів гіпофіза та стебла. Діагностика метастатичних пухлин – комплексна, оскільки жоден з методів діагностики не володіє винятковою специфічністю. Характерними ознаками метастазів у гіпофіз при застосуванні методів нейровізуалізації є: великий розмір метастазу, ураження нейрогіпофіза, стебла, гантелеподібна форма, часте поширення в кавернозний синус, геморагічні порушення в пухлині.

Найчастішими МРТ-симптомами для метастазів у гіпофіз є: об'ємне ураження гіпофізарної ніжки, гантелеподібна форма або звуження пухлини в діафрагмальному отворі, втрата гіперінтенсивності нейрогіпофіза, підвищення контрастності твердої мозкової оболонки навколо гіпофізарної ямки, ураження гіпоталамуса, гіперінтенсивність зорових трактів з/без ураження внутрішньої капсули, внутрішньопухлинний крововилив.

На користь метастазів у гіпофіз за даними МСКТ свідчить деструкція стінок турецького сідла із руйнуванням нормальної структури сусідніх кісткових утворень, рідко – атрофія (див. **рис. 4**), яку визна-

чають за стоншенням стінок турецького сідла, дуже рідко виявляють локальне або тотальне стоншення клиноподібних відростків, нерівномірний внутрішній контур стінки турецького сідла.

Оскільки метою хірургічного лікування є поліпшення якості життя хворих, ми дотримувалися принципів обґрунтованого радикалізму з урахуванням гістобіологічних і нейровізуальних особливостей метастазів у гіпофіз. До чинників, які визначали тактику хірургічного лікування, відносили: високий операційний ризик виникнення неврологічного дефіциту, інфільтративний ріст метастазів у гіпофіз у бік кавернозного синуса, геморагічні порушення в тканині пухлини.

На підставі ретельного аналізу даних нейровізуалізації нами запропоновано такі показання до проведення хірургічного втручання з приводу симптомних метастазів у гіпофіз: наявність метастазу в гіпофіз, прилегло до зорового перехресту, що зумовлює зорові порушення, поширення метастазу в кавернозний синус з розвитком окоорухових порушень та локального больового синдрому, метастаз у гіпофіз з наявністю мас-ефекту, наявність об'ємного утворення з невідомою гістологією.

Звичайно, головною підставою для хірургічного лікування слід вважати випадки, коли можна спланувати радикальне видалення. Це переважно метастази без значної інфільтрації кавернозного синуса, але їх виявляють лише у поодиноких випадках з ранньою діагностикою захворювання (17%). За відсутності такої можливості або інших зазначених показань до нейрохірургічного втручання хворого направляли до онколога на лікування, обсяг і специфіка якого визначались основним захворюванням та наявністю інших верифікованих метастазів. Застосування нейрохірургічного втручання при метастазах у гіпофіз як паліативного на термінальній стадії захворювання та у декомпенсованих пацієнтів ми вважали недоцільним.

Висновки

1. Основними клінічними виявами при метастазах у гіпофіз у хворих досліджуваної групи були: центральний нецукровий діабет, окоорухові розлади, зорові порушення, гіпопітуїтаризм.

2. Методи нейровізуалізації дають змогу отримати дані про гістобіологічні та топографічні особливості пухлини, напрямок поширення, розміри вузла, ступінь ураження суміжних невральних-судинних структур. При метастазах у гіпофіз часто спостерігається невідповідність між незначним ступенем інвазії за даними МРТ та вираженістю неврологічних (насамперед окоорухових) розладів.

3. Можливості та доцільність застосування нейрохірургічного лікування при метастазах у гіпофіз залишаються обмеженими. Комплексна оцінка клініко-інструментальних даних та своєчасно проведена диференціальна діагностика з іншою патологією селярної локалізації дають змогу визначити тактику лікування та запобігти проведенню невиправданих нейрохірургічних операцій високого ступеня складності.

References

1. Kim YH, Lee BJ, Lee KJ, Cho JH. A case of pituitary metastasis from breast cancer that presented as left visual disturbance. *J Korean Neurosurg Soc.* 2012 Feb;51(2):94-7. doi: 10.3340/jkns.2012.51.2.94. PubMed PMID: 22500201; PubMed Central PMCID: PMC3322215.
2. Altay T, Krisht KM, Couldwell WT. Sellar and parasellar metastatic tumors. *Int J Surg Oncol.* 2012;2012:647256. doi: 10.1155/2012/647256. PubMed PMID: 22312541; PubMed Central PMCID: PMC3263702.
3. Branch CL Jr, Laws ER Jr. Metastatic tumors of the sella turcica masquerading as primary pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987 Sep;65(3):469-74. doi: 10.1210/jcem-65-3-469. PubMed PMID: 3624409.
4. Spinelli GP, Lo Russo G, Miele E, Prinzi N, Tomao F, Antonelli M, Giangaspero F, Stati V, Strudel M, Tomao S. Breast cancer metastatic to the pituitary gland: a case report. *World J Surg Oncol.* 2012 Jul 9;10:137. doi: 10.1186/1477-7819-10-137. PubMed PMID: 22776141; PubMed Central PMCID: PMC3443051.
5. Chiang MF, Brock M, Patt S. Pituitary metastases. *Neurochirurgia (Stuttg).* 1990 Jul;33(4):127-31. doi: 10.1055/s-2008-1053571. PubMed PMID: 2203980.
6. Feiz-Erfan I, Rao G, White WL, McCutcheon IE. Efficacy of Trans-septal Trans-sphenoidal Surgery in Correcting Visual Symptoms Caused by Hematogenous Metastases to the Sella and Pituitary Gland. *Skull Base.* 2008 Mar;18(2):77-84. doi: 10.1055/s-2007-991105. PubMed PMID: 18769652; PubMed Central PMCID: PMC2435478.
7. Fassett DR, Couldwell WT. Metastases to the pituitary gland. *Neurosurg Focus.* 2004 Apr 15;16(4):E8. doi: 10.3171/foc.2004.16.4.9. PubMed PMID: 15191337.
8. Ito I, Ishida T, Hashimoto T, Arita M, Osawa M, Yokota T, Ishimori T. Hypopituitarism due to pituitary metastasis of lung cancer: case of a 21-year-old man. *Intern Med.* 2001 May;40(5):414-7. doi: 10.2169/internalmedicine.40.414. PubMed PMID: 11393413.
9. Eksi MS, Hasanov T, Yilmaz B, Akakin A, Bayri Y, Bozkurt SU, Kilic T. Isolated metastasis of breast cancer to the pituitary gland. *Neurol India.* 2014 Jan-Feb;62(1):70-1. doi: 10.4103/0028-3886.128322. PubMed PMID: 24608461.
10. He W, Chen F, Dalm B, Kirby PA, Greenlee JD. Metastatic involvement of the pituitary gland: a systematic review with pooled individual patient data analysis. *Pituitary.* 2015 Feb;18(1):159-68. doi: 10.1007/s11102-014-0552-2. PubMed PMID: 24445565.
11. Morita A, Meyer FB, Laws ER Jr. Symptomatic pituitary metastases. *J Neurosurg.* 1998 Jul;89(1):69-73. doi: 10.3171/jns.1998.89.1.0069. PubMed PMID: 9647174.
12. Zoli M, Mazzatenta D, Faustini-Fustini M, Pasquini E, Frank G. Pituitary metastases: role of surgery. *World Neurosurg.* 2013 Feb;79(2):327-30. doi: 10.1016/j.wneu.2012.03.018. PubMed PMID: 22480977.
13. Gilard V, Alexandru C, Proust F, Derrey S, Hannequin P, Langlois O. Pituitary metastasis: is there still a place for neurosurgical treatment? *J Neurooncol.* 2016 Jan;126(2):219-24. doi: 10.1007/s11060-015-1967-y. PubMed PMID: 26514360.
14. Burkhardt T, Henze M, Kluth LA, Westphal M, Schmidt NO, Flitsch J. Surgical management of pituitary metastases. *Pituitary.* 2016 Feb;19(1):11-8. doi: 10.1007/s11102-015-0676-z. PubMed PMID: 26238305.
15. Teears RJ, Silverman EM. Clinicopathologic review of 88 cases of carcinoma metastatic to the pituitary gland. *Cancer.* 1975 Jul;36(1):216-20. doi: 10.1002/1097-0142(197507)36:1%3C216::aid-cnrcr2820360123%3E3.0.co;2-e. PubMed PMID: 1203849.
16. Komninos J, Vlassopoulou V, Protopapa D, Korfiatis S, Kontogeorgos G, Sakas DE, Thalassinou NC. Tumors metastatic to the pituitary gland: case report and literature review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Feb;89(2):574-80. doi: 10.1210/jc.2003-030395. PubMed PMID: 14764764.