

Carcinoma Hipofisario: A propósito de un Caso

Dres: Marco Chipana Sotomayor, Vittorio Nieri Lucero, Luis Huamán Tanta, Luis Contreras Montenegro, Marco Gonzáles-Portillo Showing

Servicio de Neurocirugía, Hospital nacional Dos de Mayo, Lima-Perú

RESUMEN

Los carcinomas pituitarios son neoplasias adenohipofisarias raras y agresivas, que generalmente se presentan como macroadenomas invasivos, usualmente secretores de corticotropina (ACTH) o prolactina. Por definición clínica, son neoplasias primarias con metástasis craneoespinales o sistémicas documentadas. Puede existir un tiempo de latencia entre el diagnóstico de tumor hipofisario y el diagnóstico de carcinoma hipofisario que puede variar entre 5 a 12 años. El estudio anatomopatológico, indispensable para el diagnóstico, revela lesiones generalmente funcionantes, microscópicamente atípicas, con elevada actividad mitótica. La sobrevida luego de la detección de metástasis es baja, siendo de sólo 34% al final del primer año. El tratamiento incluye la cirugía radical y la asociación de radioterapia y quimioterapia, sin embargo los resultados aún son poco alentadores.

Palabras Clave:

Adenomas hipofisarios, Macroadenomas hipofisarios, Carcinomas hipofisarios.

SUMMARY

The pituitary carcinomas are rare and aggressive adenohypophyseal tumors, that usually present themselves like invasive macroadenomas, producing ACTH or prolactin. For clinical definition, they have metastases of a pituitary neoplasm, craniospinal or systemic. It is possible the existence of a time of latency between the diagnosis of pituitary tumor and the diagnosis of pituitary carcinoma that may vary from 5 to 12 years. The histological study is necessary for the diagnosis, and reveals functionally tumors, microscopically atypical, with high mitotic activity. The survival after documentation of metastases is low, being of only 34 % at the end of the first year. The treatment includes radical surgery and the use of radiotherapy and chemotherapy, nevertheless the results are still discouraging.

Key Words:

Pituitary adenomas, Pituitary macroadenomas, Pituitary carcinomas.

INTRODUCCION

Los carcinomas hipofisarios son neoplasias tan raras como agresivas. En la literatura se han reportado menos de 140 casos bien documentados(1). Representan aproximadamente el 0,2% de todas las neoplasias adenohipofisarias(2,3). No tienen predisposición sexual(3), presentándose generalmente en población adulta a cualquier edad, sin tendencias establecidas por lo raro de su presentación.

La condición clínica necesaria para su definición es la presencia de metástasis, aunque últimamente esto es controversial(1,13).

Las metastasis pueden alcanzar el cerebro, médula espinal, leptomeninges, huesos, hígado, nódulos linfáticos, ovarios, corazón y pulmones (1,2)

La mayoría de casos de carcinomas hipofisarios reportados se presentan clínicamente como macroadenomas invasivos funcionantes, con síntomas secundarios al efecto de masa sobre el aparato óptico o estructuras vecinas, incluyendo disturbios visuales y síntomas de hipertensión endocraneana(17)

La patogénesis no es bien entendida(5), aunque se han descrito múltiples alteraciones genéticas concomitantes que sugerirían su origen a partir de adenomas pre-existente y no como tumores de novo. El período de latencia entre uno y otro estado son variables, pudiendo fluctuar entre 5 años en carcinomas productores de prolactina y 12 años en productores de ACTH (3), aunque se han reportado casos en que puede ser hasta 30 años (6). También se ha postulado su origen a partir de adenomas hipofisarios que pudieron hacer una transformación maligna post radioterapia.

El pronóstico de los carcinomas hipofisarios es malo. Aproximadamente el 80% fallece en los 8 primeros años de diagnosticada la enfermedad, y 66% fallece en el primer año luego de presentarse la o las metástasis (2,3). El crecimiento del tumor hipofisario describe su carácter agresivo, desplazando y comprometiendo estructuras adyacentes, con invasión dural en 45% de los casos de algunas series (14)



CASO CLINICO

Se presenta el caso de un paciente varón de 69 años, procedente de Chancay, Lima, con tiempo de enfermedad de 5 años, de inicio insidioso y curso progresivo, caracterizado por disminución progresiva de la agudeza visual en el ojo izquierdo, asociado a cefalea global intensa y persistente, mareos y vómitos explosivos en la semana previa a su admisión por la Emergencia de nuestro Hospital.

A su ingreso el paciente se hallaba lúcido, con pupilas isocóricas, fotoreactivas, sin déficit motor evidente. El examen de la agudeza visual mostraba que el ojo derecho sólo visualizaba bultos mientras que el ojo izquierdo no tenía alteraciones clínicamente evidentes. La campimetría por confrontación demostró una hemianopsia temporal del ojo derecho, hallazgo que coincidió con la campimetría de Goldman. El paciente no tenía facies característica de ningún tipo de trastorno hormonal. La radiografía de silla turca identificaba aumento de sus dimensiones, adelgazamiento de su piso, ausencia dorso selar y clivus, erosión de las clinoides anteriores. No se identificaban calcificaciones intratumorales. La TAC y RMN de encéfalo mostraban proceso expansivo de origen intraselar con extensión infra, supra, para y retroselar, isodensa e isointensa en T1, que capta intensamente el contraste, y que compromete tanto los senos cavernosos como el clivus, de 32 x 27 x 44 mm (anteroposterior, transverso y altura). No se evidenciaba edema perilesional. Los dosajes hormonales en séricos se hallaban dentro de límites normales a excepción de los niveles de prolactina (111 ng/ml). Tras haberse planteado el diagnóstico de macroadenoma hipofisario no funcionante, el paciente fue intervenido quirúrgicamente a través de microcirugía transesfenoidal endonasal. Se tuvo como hallazgo un tumor que invadía completamente el seno esfenoidal, de consistencia fibrosa, sangrante, no aspirable, con presencia de hematoma antiguo (licuefacto, oscuro). Se realizó una resección subtotal de la lesión. La evolución postoperatoria fue favorable, remitiendo la cefalea, vómitos y mejorando la agudeza visual en el ojo derecho, siendo dado de alta luego de 8 días. El estudio histopatológico demostró neoplasia maligna poco diferenciada con características fenotípicas e inmunofenotípicas de carcinoma hipofisario. La inmunohistoquímica fue positiva para panqueratina, sinaptofisina, y cromogranina (positivo focal en la última).

DISCUSION

Los carcinomas hipofisarios son neoplasias muy raras, representando sólo el 0,1 a 0,2% de todas las neoplasias pituitarias operadas. Sólo se han reportado 140 casos en

la literatura mundial. No tienen predilección por género y afectan a adultos de cualquier edad.

En últimos reportes, algunas series demuestran una mayor frecuencia de lesiones endocrinológicamente funcionantes, aproximadamente 88%, de los cuales, 42% corresponden a productores de ACTH, 33% de prolactina, 6% hormona de crecimiento, 5% gondotrofinas y 1% TSH. Los carcinomas no funcionantes de células nulas corresponden al 12% (2,3,7-11). No se han encontrado casos familiares. (2-4)

Dentro del sistema nervioso central, se diseminan a través del líquido cefalorraquídeo, y se pueden localizar en los lóbulos cerebrales, cerebelo, médula espinal y leptomeninges. Incluso en ocasiones se ha descrito su similitud con meningiomas (15). Las localizaciones sistémicas más frecuentes son huesos, hígado, nódulos linfáticos, ovarios, corazón y pulmones.

El estudio por imágenes de estas lesiones se basa en la TAC y la RMN. La presencia de macroadenomas captadores de contraste, con invasión de estructuras adyacentes como los senos cavernosos, quiasma óptico y tejido óseo vecino, son algunas de las características más relevantes. La única eventual diferencia con lesiones benignas gigantes es su invasividad, mas no se han definido características particulares en la densidad o intensidad de la lesión per se (3,16). Las metástasis son indistinguibles de otro tipo de carcinomas. Matsuki et al (16) compararon las características en RMN de los carcinomas con las metástasis notando similares intensidades de señal, sugiriendo similitud en su vascularización y estroma.

La apariencia macroscópica del tumor primario sellar es la de un macroadenoma invasivo ordinario, pudiendo infiltrar el encéfalo.

La histopatología varía de monótona y discreta malignidad hasta la desorganización celular extrema. Es frecuente el pleomorfismo nuclear y/o la hiper cromasia (2). Las figuras mitóticas están incrementadas, sin embargo, no es necesariamente un indicador del potencial invasivo de la lesión. La inmunohistoquímica muestra patrones similares a los adenomas intraselares primarios. Conforme evolucionan hacia la malignidad se incrementa su densidad microvascular, así como el Ki-67 y p53 (18). Los anticuerpos típicos para reconocer hormonas como ACTH, prolactina, GH, FSH, LH, TSH, son usados para determinar su comportamiento funcional. Otros marcadores ayudan a orientar su origen como citoqueratina, antígeno de membrana epitelial, proteína glial fibrilar ácida y cromogranina A. No existen

XIII CONGRESO PERUANO DE NEUROCIRUGIA
30 DE OCTUBRE AL 03 DE NOVIEMBRE DE 2007

CURSO PRE CONGRESOS		CONGRESO			
HORA	MART 30	MIERC. 31	JUEVES 01	VIERNES 02	SABADO 03
7.30 a 8.00	INSCRIPCIONES		INSCRIPCIONES		
8.00 a 9.00	CURSO TALLER DE CIRUGIA MINIMAMENTE INVASIVA DE LA COLUMNA	CURSO "TUMORES CEREBRALES INTRISECOS-TECNICAS DE DISECCION DE FIBRAS	SEMINARIO TUMORES	SEMINARIO COLUMNA	SEMINARIO MISCELANEA
9.00 a 10.00			CONFERENCIAS MAGISTRALES		
10.00 a 10.15			COFFE BREAK		
10.15 a 11.45			RELATO OFICIAL GLIOBLASTOMA MULTIFORME	RELATO OFICIAL HEMORRAGIA CEREBRAL ESPONTANEA	RELATO OFICIAL CIRUGIA MINIMAMENTE INVASIVA
11.45 a 12.45			SIMPOSIO TUMORES	SIMPOSIO VASCULAR	SIMPOSIO NERVIOS PERIFERICOS
12.45 a 13.45			ALMUERZO		
13.45 a 15.45			CONTRIBUCIONES AL RELATO	CONTRIBUCIONES AL RELATO	CONTRIBUCIONES AL RELATO
15.45 a 16.45			CONFERENCIAS MAGISTRALES		
16.45 a 17.15					
17.15 a 17.45			SEMINARIO NEUROCIRUGIA PEDIATRICA		
17.45 a 18.00			COFFE BREAK		
18.00 a 19.30			SIMPOSIO MANUEL PIZARRO FLORES "QUISTES ARACNOIDEOS INTRACRANEALES EN PEDIATRIA "	SEMINARIO-ABORDAJES	FORMACION DEL NEUROCIRUJANO
19.30 a 20.00			CONFERENCIAS MAGISTRALES		
20.00 a 21.30			SIMPOSIO LAB. SHERING PLOUGH	SIMPOSIO "ABORDAJES NEUROQUIRURGICOS CON SISTEMAS DE IMPLANTES CONMET - RUSIA IMPORTACIONES SIFUENTES	CEREMONIA DE CLAUSURA
		CEREMONIA INAUGURAL	COCTAIL PARA PROFESORES INVITADOS	CENA PARA PROFESORES INVITADOS	CENA DE CLAUSURA

XIII CONGRESO PERUANO DE NEUROCIRUGIA

CURSO PRE CONGRESO CURSO "CIRUGÍA MINIMAMENTE INVASIVA EN COLUMNA VERTEBRAL"

MARTES 30 DE OCTUBRE - SEDE: Hotel Sonesta Lima "El Olivar"

Coordinador: Dr. Alfonso Basurco Carpio

Profesores Internacionales: Dr. Osmar Moraes
Dr. Ricardo Prina

Profesores Nacionales: Dr. Alfredo Fuentes Dávila Martínez
Dr. Alfredo Vasquez
Dr. Einer Concha Egusquiza
Dr. Diego Escalante

7.30 hrs. Registro y entrega de carpetas

8.00 hrs. Bienvenida y presentación de los profesores Dr. Basurco

Sesión 1: **CMI en Enfermedad Degenerativa discal - Indicaciones - Técnicas:**

08:10 hrs. Endoscopia Lumbar Dr. Moraes

08:30 hrs. Endoscopia Dorsal Dr. Moraes

08:50 hrs. Endoscopia Cervical Dr. Moraes

09:10 hrs. Evaluación de la Poliartrosis cervical por RNM
Dr. Escalante

09:10 hrs. Preguntas - Discusión

10:00 hrs. Break

Sesión 2: **Artroplastia**

10:20 hrs. Caso Clínico discopatía - lumbalgia sin ciática Dr. Prina

10:25 hrs. Indicaciones /evidencias de Prótesis de disco lumbar
Dr. Prina

10:50 hrs. Complicaciones en artroplastia de disco lumbar Dr. Prina

11:15 hrs. Indicaciones /evidencias de Prótesis de disco cervical
Dr. Prina

11:40 hrs. Preguntas - Discusión

11:50 hrs. Taller Prótesis de disco cervical

12:30 hrs. Almuerzo

Sesión 3: **Procedimientos percutáneos**

14:00 hrs. Presentación de Caso: Fractura osteoporótica

14:05 hrs. Manejo conservador de la fractura Osteoporótica
Dr. Concha

14:20 hrs. Vertebroplastia Dr. Vasquez

14:35 hrs. Cifoplastia

14:50 hrs. Nucleoplastia Dr. Concha

15:05 hrs. Espaciador intervertebral

15:20 hrs. Taller: Espaciador intervertebral

16:00 hrs. Break

Sesión 4: **Espondilolistesis y fracturas**

16:20 hrs. Caso Clínico: Espondilolistesis

16:25 hrs. Abordaje postero lateral minimamente invasivo
Dr. Fuentes Dávila

16:40 hrs. Abordaje posterior 360° Dr. Basurco

17:00 hrs. Preguntas - Discusión

17:10 hrs. Solución de casos clínicos

17:25 hrs. Demostración Synframe: Separador para cirugía
minimamente invasiva

18:00 hrs. La columna y el vino

18:30 hrs. Fin del Curso

COSTOS - CONGRESO

MEDICOS	US \$ 170
RESIDENTES	US \$ 140
OTROS PROFESIONALES	US \$ 100

CURSO PRE CONGRESO TUMORES CEREBRALES INTRÍNSECOS TÉCNICAS DE DISECCIÓN DE FIBRAS

MIÉRCOLES 31 DE OCTUBRE - Sede Laboratorio Farminindustria

Coordinador Dr. Carlos Suarez Malaga

7.30 hrs. Registro y entrega de carpetas

8.20 hrs. Introducción Dr. Carlos Suarez Malaga

8.30 hrs. Anatomía de la Sustancia Blanca Cerebral y de las fibras
Dr. Jorge Moscol

9.15 hrs. Técnicas de Disección de la Sustancia Blanca Dr. Ugur Ture

10.15 hrs. Demostración de la Disección de Fibras de la cara lateral del
cerebro Dr. Ugur Ture

11.15 hrs. Break

12.15 hrs. Demostración de la Disección de Fibras de la cara medial del
cerebro

13.30 hrs. Almuerzo

14.15 hrs. Tractografía Dr. Carlos Martinot (CEREMA)

14.30 hrs. Hands-on todos los grupos de Disección de la cara lateral
Dr. Ugur Ture

16.30 hrs. Tumores de la sustancia blanca (Imagenología)
Dr. Conrado Castro (RESOMASA)

16.45 hrs. Hands-on todos los grupos de la cara medial Dr. Ugur Ture

18.15 hrs. Video de apertura del valle silviano

19.00 hrs. Fin del Curso

PROFESORES INVITADOS

Dr. Osama Al Mefty	USA
Dr. Daniele Rigamonti	USA
Dr. Jafar Jafar	USA
Dr. Charles Teo	AUSTRALIA
Dr. Ugur Ture	TURQUIA
Dr. Armando Basso	ARGENTINA
Dr. Héctor Giocoli	ARGENTINA
Dr. Tito Perilla	COLOMBIA
Dr. Abraham Krivoy	VENEZUELA
Dr. Leonidas Quintana	CHILE
Dr. Antonio Bernardo	USA
Dr. Mario Socolovsky	ARGENTINA
Dr. Marco Masini	BRASIL
Dr. Marcus Rotta	BRASIL
Dr. Sergio Cavalheiro	BRASIL
Dr. Carlos Humberto Pereira	BRASIL
Dr. Paulo Henrique Pires de Aguiar	BRASIL
Dr. Vladimir V. Dotsenko	RUSIA
Dr. Victor V. Rudenko	RUSIA
Dr. Moraes	
Dr. Prima	
Dr. Anselmo Pineda	
Dr. Aldo Berti	
Dr. Miguel Melgar	

COSTOS - CURSOS

DIA: MARTES 30 DE OCTUBRE

SEDE: SONESTA HOTEL EL OLIVAR

**TALLER DE CIRUGIA MINIMAMENTE
INVASIVA DE LA COLUMNA**

US \$ 70

DIA: MIÉRCOLES 31 DE OCTUBRE

SEDE: LABORATORIO FARMINDUSTRIA

**TUMORES CEREBRALES INTRINSECOS
TECNICAS DE DISECCION DE FIBRAS**

US \$ 70

"ACTIVIDADES DE LA JUNTA DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD PERUANA DE NEUROCIRUGIA"



FOTO 126: CEREMONIA CLAUSURA DEL CURSO : "PREVENCION Y DESARROLLO: INFLUENCIA DEL SISTEMA NERVIOSO Y OTROS SISTEMAS CORPORALES EN LA FORMACION Y APRENDIZAJE DEL ESTUDIANTE (JULIO 2007). PRESENTES EL DR. GERMÁN POSADAS (PRESIDENTE DE LA SPNC), DRS. ZÁRATE Y ASTOCONDOR; DIRECTIVOS DEL COLEGIO TRILCE (SUROESTE) Y PROFESORES ASISTENTES"

CONFRATERNIDAD DEPORTIVA: LA JUNTA DIRECTIVA Y MIEMBROS DE LA SPNC CON LOS DIRECTIVOS DE CEREMA EN EL TERCER ENCUENTRO NEUROQUIRÚRGICO DE CONFRATERNIDAD DEPORTIVA DE ESTE AÑO 2007 (JULIO)



REUNION FRATERNAL, DE RECONOCIMIENTO Y AGRADECIMIENTO DE LOS DIRECTIVOS DE LA SPNC AL DR. PINEDA

DRENAJE PLANO CON RESERVORIO

Tipo Jackson Pratt



Descripción:

Tubo de drenaje tipo Jackson Pratt de sección plana fabricado en 100% SILICONA transparente para el drenaje quirúrgico post-operatorio. El interior de la sección plana está ribeteado para evitar su oclusión y facilitar el drenaje. Este estriado facilita el desagüe fluido a cualquier punto a lo largo del segmento implantado. El drenaje absorbe líquido (por succión) dentro del reservorio (bulbo). El reservorio, fabricado en 100% SILICONA, asegura una succión pareja y constante, pudiéndose vaciar y medir el líquido dentro de él.

SET DE DRENAJE VENTRICULAR EXTERNO

Descripción:

Se fabrica en elastómero de 100% SILICONA. Los catéteres son rectos, de 9 Fr. de diámetro, radiopacos y 300 mm. de longitud. Incluye un estilete para facilitar la introducción del catéter en el ventrículo lateral.

Indicaciones:

Este dispositivo se usa como acceso a los ventrículos cerebrales con el fin de estudios de diagnósticos, de la administración terapéutica de la droga y/o de la diversión del líquido cerebral espinal.

Código: 130-09



Productos Biomédicos 100% Silicona
Larga Permanencia



MAVART S.R.L.

**IMPORTACIONES DE EQUIPOS, INSTRUMENTAL
E INSUMOS MEDICOS**

Jr. Pedro Conde 514 Of. 203 Lima 14 - Perú
Tel.: 421-6446 Telefax: 421-8059 E-mail: mavart@mavartmedical.com



marcadores inmunohistoquímicos que puedan distinguir al adenoma pituitario de un carcinoma en su fase sellar (sin metástasis)

El tratamiento incluye la resección radical del tumor, el empleo de agonistas dopaminérgicos (para tumores productores de prolactina), análogos de la somatostatina (para tumores productores de GH), radioterapia y quimioterapia. Estas opciones terapéuticas son paliativas, siendo la sobrevida promedio entre 2 y 2,4 años(2,19).

La radioterapia dirigida a la región sellar y a las metástasis a distancia es la terapia adyuvante mayormente usada luego de la resección tumoral. Desafortunadamente su asociación no modifica los resultados de la enfermedad (3,14). Se puede fraccionar inicialmente la dosis de radiación a las regiones parasellares, con una dosis total entre 45 y 55 Gy(20). La radiación holocraneal se ha reservado para casos con metástasis intracraneal. Recientemente la radiocirugía se viene usando en algunas series.

Los protocolos de quimioterapia son diversos pero con resultados desalentadores (14,20). Se ha empleado carmustina, hidroxurea, 5-fluoruracilo y dexametasona (para suprimir actividad de tumores productores de ACTH); bromocriptina y cabergolina (en tumores productores de prolactina); y el protocolo San Bart (5-fluorouracil, ácido polínico y alfa interferón (para tumores neuroendocrinos)(21).

CONCLUSION

Los carcinomas hipofisarios son neoplasias raras y de alto grado de malignidad. A pesar de los avances en la técnica quirúrgica y el empleo concomitante de radio y quimioterapia, la sobrevida continúa siendo baja. Asimismo, la existencia de metástasis establece un pronóstico aún peor luego de su detección, por lo que, su sospecha en ausencia de diseminación podría modificar el curso de la enfermedad en estos pacientes. Estudios futuros permitirán identificar los tumores hipofisarios invasivos que tengan alta probabilidad de metástasis y así tratarlos agresivamente a fin de evitar su posterior evolución hacia carcinomas.

BIBLIOGRAFIA

1. Ragel BT, Couldwell WT. Pituitary carcinoma: A review of the literature. *Neurosurg Focus* Vol 16, April 2004
2. Pernicone PJ, Scheithauer BW: Invasive pituitary adenoma and pituitary carcinoma, in Thapar K, Kovacs K, Scheithauer BW, et al (eds): *Diagnosis and Management of Pituitary Tumors*. Totowa, NJ: Humana Press, 2001, pp 369386
3. Pernicone PJ, Scheithauer BW, Sebo TJ, et al: Pituitary carcinoma: a clinicopathologic study of 15 cases. *Cancer* 79:804812, 1997
4. Scheithauer BW, Kurtkaya-Yapici O. Pituitary carcinoma: A clinicopathologic review. *Neurosurgery* 56:1066-1074, 2005.
5. Levy A, Lightman S: Molecular defects in the pathogenesis of pituitary tumours. *Front Neuroendocrinol* 24:94127, 2003.
6. Kemink SA, Wesseling P, Pieters GF, Verhofstad AA, Hermus AR, Smals AG: Progression of a Nelson's adenoma to pituitary carcinoma: A case report and review of the literature. *J Endocrinol Invest* 22:7075, 1999.
7. Ahmed M, Kanaan I, Alarifi A, et al: ACTH-producing pituitary cancer: experience at the King Faisal Specialist Hospital & Research Centre. *Pituitary* 3:105112, 2000
8. Cohen DL, Diengdoh JV, Thomas DG, et al: An intracranial metastasis from a PRL secreting pituitary tumour. *Clin Endocrinol* 18:259264, 1983
9. Epstein JA, Epstein BS, Molho L, et al: Carcinoma of the pituitary gland with metastases to the spinal cord and roots of the cauda equina. *J Neurosurg* 21:846853, 1964
10. Frost AR, Tenner S, Tenner M, et al: ACTH-producing pituitary carcinoma presenting as the cauda equina syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 119:9396, 1995
11. Kaiser FE, Orth DN, Mukai K, et al: A pituitary parasellar tumor with extracranial metastases and high, partially suppressible levels of adrenocorticotropin and related peptides. *J Clin Endocrinol Metab* 57:649653, 1983
12. le Roux CW, Mulla A, Meeran K: Pituitary carcinoma as a cause of acromegaly. *N Engl J Med* 345:16451646, 2001
13. Pei L, Melmed S, Scheithauer B, et al: H-ras mutations in human pituitary carcinoma metastases. *J Clin Endocrinol Metab* 78:842846, 1994).
14. Meij BP, Lopes MB, Ellegala DB, et al: The long-term significance of microscopic dural invasion in 354 patients with pituitary adenomas treated with transsphenoidal surgery. *J Neurosurg* 96:195208, 2002)
15. McCutcheon IE, Pieper DR, Fuller GN, et al: Pituitary carcinoma containing gonadotropins: treatment by radical excision and cytotoxic chemotherapy: case report. *Neurosurgery* 46:12331240, 2000.
16. Matsuki M, Kaji Y, Matsuo M, et al: MR findings of subarachnoid dissemination of a pituitary adenoma. *Br J Radiol* 73:783785, 2000
17. Scheithauer BW, Jaap AJ, Horvath E, et al: Clinically silent corticotroph tumors of the pituitary gland. *Neurosurgery* 47:723730, 2000
18. Vidal S, Kovacs K, Horvath E, et al: Microvessel density in pituitary adenomas and carcinomas. *Virchows Arch* 438:595602, 2001
19. U SH, Johnson C: Metastatic prolactin-secreting pituitary adenoma. *Hum Pathol* 15:9496, 1984
20. McCutcheon IE, Pieper DR, Fuller GN, et al: Pituitary carcinoma containing gonadotropins: treatment by radical excision and cytotoxic chemotherapy: case report. *Neurosurgery* 46:12331240, 2000
21. Trainer PJ, Besser GM (eds): *The Bart's Endocrine Protocols*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1995