

# Pituitárna metastáza u pacienta s pľúcnym adenokarcinómom prezentujúca sa poruchou vedomia

## Pituitary Metastasis in a Patient with Pulmonary Adenocarcinoma Presenting with a Disturbance of Consciousness

Cahajlová R.<sup>1</sup>, Kollerová J.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Oddelenie klinickej onkológie Kliniky pneumológie, ftizeológie a funkčnej diagnostiky SZU a UN Bratislava, Nemocnica Ružinov

<sup>2</sup> V. interná klinika LF UK a UN Bratislava, Nemocnica Ružinov

### Súhrn

**Východiska:** Mozgové metastázy sú jednou z hlavných príčin morbidity a mortality pacientov s onkologickým ochorením. U nemalobunkového karcinómu pľúc (non-small cell lung cancer – NSCLC) je riziko rozvoja sekundarizmov v centrálnej nervovej sústave (CNS) 30–50 %. Špeciálny diagnostický a terapeutický problém je nález podozrivých ložísk v hypofýze. V diferenciálnej diagnostike sa opierame o klinický priebeh ochorenia (poruchy zraku, diabetes insipidus – DI, slabosť atd.), endokrinologické vyšetrenie a zobrazovacie metódy (CT, ale hlavne MR). Niekedy však definitívne rozlíšenie problému prinesie až histologizácia tumorózneho procesu. **Prípady:** Pacient vo veku 65 rokov s novodiagnostikovaným metastatickým adenokarcinómom pľúc bol prijatý na naše oddelenie za účelom zahájenia prvého cyklu chemoterapie v zložení cisplatina a navelbin. V úvode hospitalizácie však u pacienta dochádza k rozvoju kvalitatívnej poruchy vedomia a dezorientácii. Urgentné CT CNS nachádza tumor hypofýzy, MR popisuje masu supra- a intraselárne, s kontaktom na optickú chiazmu. Endokrinologickým vyšetrením zistujeme panhypopituitarizmus. Pituitárnu metastázu NSCLC potvrdzuje až histologizácia tumoru transfenoidálnym prístupom. **Záver:** K malignitám najčastejšie metastazujúcim do hypofýzy patria pľúcny karcinóm a karcinóm prsníka. Incidencia pituitárnych metastáz sa udáva od 0,4 do 28,1 %. Klinicky sú väčšinou nemé, môžu sa však manifestovať endokrinologickými poruchami ako sú DI, hypotyreóza a hypokortizmus alebo poruchami zraku pri útlaku optickej dráhy. Od stanovenia správnej diagnózy závisí ďalší management pacienta.

### Kľúčové slová

hypopituitarizmus – magnetická rezonancia – tumor hypofýzy – rádiokirurgia – cieleňá liečba

Autoři deklaruji, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



**MUDr. Radka Cahajlová**  
Oddelenie klinickej onkológie  
UN Bratislava  
Nemocnica Ružinov  
Ružinovská 6  
82606 Bratislava, Slovensko  
e-mail: radka.cahajlova@gmail.com

Obdržané/Submitted: 26. 4. 2018

Prijaté/Accepted: 27. 6. 2018

doi: 10.14735/amko2018371

## Summary

**Background:** Brain metastases are one of the main causes of morbidity and mortality of patients with oncological disease. In non-small cell lung carcinoma (NSCLC), the risk of CNS secondary development is 30–50%. An unusual diagnostic and therapeutic problem is the finding of suspicious pituitary lesions. Obtaining a differential diagnosis relies on evaluating the clinical course of the disease (visual disturbances, diabetes insipidus (DI), weakness etc.), and performing endocrinological examinations and imaging analyses (CT, but mainly MRI). Sometimes, however, definitive resolution of the problem requires histological assessment of the tumor. **Case report:** A 65-year-old patient with a newly diagnosed metastatic lung adenocarcinoma was admitted to our department for a first cycle of chemotherapy consisting of cisplatin and navelbine. However, at the beginning of hospitalization, the patient developed qualitative disturbances in consciousness and disorientation. Emergency CT of the CNS revealed a tumor of the pituitary gland, and a subsequent MRI showed intrasellar and suprasellar masses making contact with the optic chiasma. An endocrinological examination revealed panhypopituitarism. Pituitary metastasis of NSCLC was confirmed by tumor histology using the trans-sphenoid approach. **Conclusion:** Lung and breast carcinomas are among the most common cancers to metastasize to the pituitary gland. The incidence of pituitary metastases is reported to be 0.4–28.1%. Clinically, they are mostly silent, but may manifest as endocrine disorders, such as DI, hypothyroidism, and hypocorticism, or as visual disturbances due to compression of the optic nerve. Management depends on the establishment of a correct diagnosis.

## Key words

hypopituitarism – magnetic resonance imaging – pituitary neoplasm – radiosurgery – targeted therapy

## Úvod

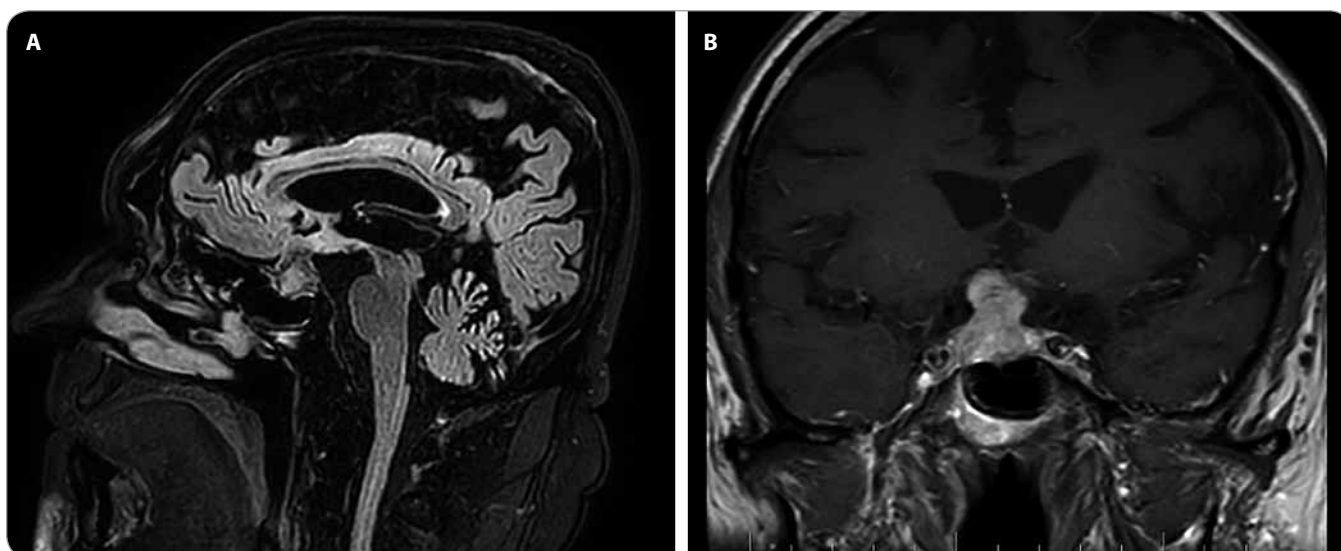
Napriek mnohým pokrokom v diagnostike a liečbe, pľúcny karcinóm (lung cancer – LC) naďalej patrí k nádorom s najvyššou incidenciou, v mortalite mu patrí nepopulárne prvé miesto [1]. Kameňom úrazu je vysoké percento neskoro diagnostikovaných prípadov. Podľa Americkej spoločnosti pre výskum rakoviny (American Association for Cancer Research) ve IV. štádiu ochorenie k lekárovi prichádza až 40 % pacientov [2]. Na Slovensku a v Európe bude toto číslo pravdepodobne vyššie, keďže na rozdiel od USA tu zatiaľ nefunguje účinný screeningový program. Nemaalobunkový karcinóm tvorí 85–90 % prípadov. LC [3,4], z histologických typov sa v USA, ale aj vo väčšine európskych krajín dostáva do popredia adenokarcinóm [1]. Klinicky môže ochorenie dlho ostať nemé. Slabosť, nechutenstvo, bolesti kostí, novovzniknuté parézy sú už známkami diseminovaného ochorenia. Mozgové metastázy (MTS) sú hlavnou príčinou morbidity a mortality pacientov s onkologickým ochorením [3]. Medián celkového prežívania (overall survival – OS) s mozgovými MTS je od 3,4–12,1 mesiaca [3,5–7]. Vo všeobecnosti sa udáva, že postihnutie centrálnej nervovej sústavy (CNS) má už iniciálne 7,4 % chorých, počas ochorenia počet vzrastie na 23–30 % [6]. Riziko pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc (non-small cell lung cancer – NSCLC) patrí k najvyšším [3,7]. Sekundárne postihnutie hypofýzy je zriedkavé,

udáva sa incidencia 0,4–28,1 % [6–11]. Medzi malignity najčastejšie metastazujúce do hypofýzy patrí karcinóm prsníka (breast cancer – BC) a LC [10,12,13]. Prvýkrát však pituitárnu MTS popísal v roku 1857 L. Benjamin a išlo o nález pacienta s diseminovaným malígnym melanómom [10,14]. Ložiská sú často klinicky nemé, alebo sa príznaky z MTS postihnúť prekrývajú s celkovými príznakmi onkologického ochorenia (slabosť, kachexia, ...) [14,15]. Zobrazovacie metódy vrátane MR majú v diagnostike len pomocný význam, keďže nález môže často pripomínať benígne novotvary [12]. V nami uvedenej kazuistike uvádzame prípad pacienta, u ktorého sa pituitárna MTS manifestovala ťažkou kvalitatívnou poruchou vedomia navodenou hypokorticismom, neskôr poruchou vízu pri postihnutí zrakovej dráhy. Podozrenie na mozgovú MTS potvrdila až histologizácia nádoru cestou transfenoidálnej resekcii.

## Kazuistika

Pacient vo veku 65 rokov, nefajčiar, bez vážnejšieho predchorobia bol 3 mesiace prešetrovaný pre kašeľ a febrilitu. Počítačovou tomografiou (CT) bolo zistené tumorózne ložisko v oblasti ľavého pľúcneho hilu, mediastinálna a bilaterálna hilová lymfadenopatia, MTS na pľúcach obojstranne a v oblasti pravej nadobličky. Histologicky z bronchoskopie ide o pľúcny adenokarcinóm. Vzhľadom na oneskorenie molekulárno-genetickej analýzy a pokročilosť ochorenia

sme sa rozhodli pre zahájenie systémovej liečby v zložení s platinovým doubletom. Pri prijímaní sa však u pacienta začali objavovať poruchy správania v zmysle intermitentnej dezorientácie až amnififormných stavov, ktoré v priebehu 2 dní prešli do dezorientácie s nutnosťou medikamentózneho tlmenia. Laboratórne odbery až na hyponatriémiu ľahkého stupňa sú bez nálezu vysvetľujúceho klinický stav, pacient je naďalej kardiopulmonálne kompenzovaný, skôr so sklonom ku nižším hodnotám tlaku (86/68 mmHg), normoxemický. Realizované CT CNS po opätovnom prehodnotení nachádza tumor hypofýzy, v MR obraze nález imponuje ako intra-/supraselárna expanzia, najskôr primárneho charakteru. V diferenciálnej diagnostike by sa mohlo jednať o makroadenóm, menej pravdepodobne kranyofaryngeóm. Konzultujeme neurochirurga, ktorý aktuálne neurochirurgický zákrok neodporúča, dopĺňame vyšetrenie hormonálneho profilu s novozisteným panhypopituitarizmom (deficit v kortiko-, tyreo-, gonado- i somatotropnej osi). Na odporúčanie endokrinológa sme pri adrenálnej kríze najskôr zahájili substitúciu hypokorticismu parenterálne, za prísneho monitoringu mineralogramu, bilancii, tlaku a pulzu. Po 48 hod podávania kortikoidov pozorujeme úplnú úpravu psychického stavu, bez nutnosti sedácie. Zároveň však dochádza k rozvoju diabetes insipidus (DI), ktorý je nutné pre vysoký príjem a výdaj tekutín



Obr. 1. MRI hypofýzy.



Obr. 2. CT hrudníka pred zahájením liečby krizotinibom.



Obr. 3. CT hrudníka po 3 mesiacoch liečby krizotinibom.

a hypokaliémiu (príjem 7 950 ml / výdaj 9 400 ml) korigovať podávaním dezmpresínu s titráciou dávky na dosiahnutie vyrovnanej bilancie tekutín a vyhovujúceho mineralogramu. Do liečby pre prehĺbenie voľného tyroxínu (fT4) pridávame tyroxín. Po stabilizácii stavu pacient zahájil chemoterapiu v zložení karboplatina + navelbin. Pre hematologickú toxicitu v zmysle afebrilnej neutropénie a leukopénie stupňa 2 deň 8 ani deň 15 liečby nebol podaný. Pred plánovaným zahájením druhého cyklu terapie pacient prichádza pre úplnú stratu zraku na pravom oku. Kontrolné MR vyšetrenie potvrdzuje progresiu veľkosti ex-

panzie v oblasti tureckého sedla s útlakom optickej chiazmy (obr. 1). Perimeter pravého oka vykazuje absolútny skotóm, vľavo početné skotómy vo všetkých 4 kvadrantoch. Opätovne konzultovaný na neurochirurgickej klinike. Neurochirurg už na základe charakteru MR nálezu supponuje MTS proces, pre progresiu stavu a zhoršovanie zraku i na druhom oku indikuje operačné riešenie. Pacient podstúpil dekompresiu a parciálnu resekciu tumoru. Histologicky ide o MTS ložisko, s prihliadnutím na imunohistochemickú analýzu (IHC) ide o MTS primárneho LC. Napriek neurochirurgickej intervencii k obnove zraku na pravom

oku nedochádza, nález na ľavom oku je stacionárny. Indikovaná je rádioterapia (RAT) na CNS s boostom na selárnu oblasť. Po ukončení RAT, s prihliadnutím na prolongovanú toxicitu počas prvého cyklu chemoterapie a po obdržaní pozitívneho výsledku *ROS1* mutácie chorý zahájil terapiu krizotinibom. Po troch cykloch liečby kontrolné CT popisuje takmer úplné vymiznutie tumoru v oblasti hilu, pľúcnych MTS aj ložísk na oboch nadobličkách (obr. 2, 3). Liečba panhypopituitarizmu je naďalej v rukách endokrinológa, pacient t. č. užíva hydrokortizon, tyroxín a anti-diuretický hormón. Liečba testosterónom a rasto-

**Tab. 1. Pomocné znaky na zobrazovacích vyšetrenia a klinické príznaky.**

Klinické znaky vedúce k podozreniu na pituitárnu MTS	Suspektné nálezy zobrazovacích vyšetrení
neuropatie hlavových nervov	zhrubnutie pituitárnej stopky
diabetes insipidus	invázia do kavernózneho sínú
oftalmoplégia	rastová dynamika (rýchly nárast na kontrolnom vyšetrení)
vyšší vek a diseminované malígne ochorenie	sklerotické zmeny v oblasti sella turcica
bolesť hlavy, obrna hlavového nervu a diabetes insipidus	invázia infundibulárneho recesu (namiesto vytlačenia) dľa MRI

MTS – metastázy

vým hormónom vzhľadom ku základnému onkologickému ochoreniu nie je indikovaná. Je v dobrom výkonnostnom stave.

### Diskusia

Mozgové MTS sú jednou z hlavných príčin morbiditu a mortality pacientov s onkologickým ochorením. Uvádza sa, že 20–40 % onkologických pacientov vyvinie mozgové MTS v priebehu ochorenia, pričom riziko pre pacientov s NSCLC je ešte o niečo vyššie, 30–50% [3]. Hypofýza je zriedkavým miestom metastázovania. Podľa Japonského registra tumorov CNS (Brain Tumor Registry of Japan) iba 0,4 % intracerebrálnych MTS je lokalizovaných hypofýze [9]. Literárne sa uvádza aj vyššia incidencia, a to 0,14–28,7 % [8,15,16]. Najčastejšie do hypofýzy metastazujú BC a LC [17,18]. Postihnutí sú väčšinou starší pacienti v 6. až 7. dekáde života, s diseminovaným malígnym ochorením [17]. Z anatomického hľadiska býva dominantne postihnutý zadný lalok hypofýzy, čo súvisí s priamym zásobením zadného laloka zo systémovej cirkulácie (hypofyzeálne artérie). Predný lalok býva postihnutý minoritne [8,10,11,17,19]. Iba 6,8–10 % pituitárnych MTS sa prejaví klinicky [8,12,14,17,18], pričom príznaky súvisia s postihnutím toho ktorého laloka. Zadný lalok hypofýzy produkuje oxytocín a antidiuretický hormón, najčastejším prejavom MTS postihnúť teda býva DI. Predný lalok je producentom ACTH, GH, TSH, LH a FSH, jeho postihnutie sa môže prejavíť výpadkom

syntézy jedného alebo niekoľkých hormónov. Najčastejšie ide o hypotyroidizmus a hypokortizmus [17]. Všeobecne je z príznakov najčastejšie prítomný DI, vzhľadom na blízkosť zrakových dráh sú spomínané poruchy zorného poľa, diplopia, z ďalších ťažkostí ide o bolesť hlavy a slabosť. V prípade nášho pacienta išlo hlavne o hypokortizmus, ktorý sa prejavil ťažkou kvalitatívnou poruchou vedomia s nutnosťou urgentného medikamentózneho zásahu (poruchu vedomia ako následok pituitárnej MTS spomína len Habu et al v 8 % zo skupiny 201 pacientov s rôznym primárnym nádorom) [9]. Zahájená bola intravenóznou substitúciou kortikoidmi, pri ktorej cca po 48 hod dochádza k celkovej úprave stavu vedomia. Rozvíja sa však DI. Pravdepodobne tu išlo o poruchu syntézy antidiuretického hormónu (ADH), ktorá však bola iniciálne maskovaná insuficienciou kortikotropných buniek. Ako iná príčina neskoršieho rozvoja DI sa uvádza invázia infundibula alebo hypotalamu [16]. Zo zobrazovacích vyšetrení sa v diagnostike pituitárnych tumorov spomínajú MR so zameraním na hypofýzu. Ak je kontraindikovaná alebo nedostupná, tak CT, resp. pri podozrení na onkologický proces PET (pozitronová emisná tomografia) CT. Bez súčasného zhodnotenia kliniky a endokrinologického vyšetrenia majú len pomocný význam, resp. stanovenie diagnózy len na základe samotných zobrazovacích vyšetrení môže byť komplikované [3]. Nádor sa totiž môže prezentovať ako adenóm, kraniofaryngeóm, cysta alebo apople-

xia. Navyše, ak ide o pacienta bez doteraz známeho zhubného procesu, s klinicky rozvinutým DI, môže byť nesprávne interpretovaný ako tuberkulóza, histiocytóza z Langerhansových buniek či sarkoidóza [12,13,16,19]. Ide aj o najčastejšie príčiny DI u pacientov bez malignity [18]. PET CT, na ktoré sa v dnešnej dobe s obľubou spoliehame tiež nemusí priniesť rozlíšenie problému, keďže aj benígne lézie ako adenómy sa môžu prejavíť zvýšeným vychytávaním glukózy [12]). Definitívny záver prináša histologizácia cestou transfenoidálnej resekcii. Má diagnostický význam, u pacientov s poruchami vízu spôsobenou útlakom zrakovej dráhy je aj terapeutickým zásahom. Radikality a liečebný efekt výkonu negatívne ovplyvňujú vaskularita tumoru a s ňou spojené zvýšené riziko krvácania, prerastanie do okolitých kostných štruktúr, kavernózneho sínusu, infiltrácia optických nervov a hypotalamu alebo fibrózna komponenta tumoru [8,9]. Tento scenár nastal aj u nášho pacienta, ktorý cca po 2–3 týždňoch od stanovenia tumorózneho procesu v oblasti hypofýzy prichádza na ambulanciu s novovzniknutou poruchou zraku. Vzhľadom na rozsah tumorózne formácie (propagácia intra- aj supraselárne, so šírením k optickej chiazme) bola realizovaná len dekompresia a parciálna resekcia tumoru, avšak k obnoveniu zraku u nášho pacienta nedošlo. Pre riziko metastatického šírenia ochorenia intrakraniálne bol odoslaný na RAT, kde mu bola aplikovaná adjuvantná RAT s boostom na selárnu oblasť. U pacientov, ktorí z rôznych dôvodov nemôžu podstúpiť neurochirurgickú intervenciu sa rozhodujeme na základe klinických príznakov, endokrinologického vyšetrenia a MRI cielenej na hypofýzu (tab. 1). Z terapeutických modalít sa ako možnosť voľby núka rádioterapia (gamma knife, gamma nôž). Ide o neinvazívnu, jednodňovú procedúru, ktorá zároveň so sebou prináša znížené riziko nežiadúcich účinkov z ožiarovania celého mozgu. Na druhej strane rádioterapia využíva nižšiu dávku žiarenia na periférii kvôli šetreniu optického aparátu [15]. Z tohto dôvodu je nevhodná, ak je infiltrovaný optický nerv. Zástancovia ožiarovania celého



mozgu tiež argumentujú rizikom šírenia MTS buniek meningami a priamym pre-  
rastaním mimo radiačné pole [8]. RAT  
tiež nie je pre pozvoľný nástup účinku  
vhodnou voľbou v situácii, keď musíme  
urgentne riešiť poruchu zraku a prejavy  
intrakraniálnej hypertenzie. Radikálny  
neurochirurgický výkon s kompletnou  
resekciou v kombinácii s RAT sa spájajú  
s lepšou kontrolou, resp. odstránením  
symptómov, ale nepredlžujú OS [8,9,16].  
OS pacientov s pituitárnou MTS závisí  
hlavne od kontroly primárneho tumoru.  
Keďže náš pacient bol po ukončení RAT  
na CNS stále vo vyhovujúvom klinic-  
kom stave, po obdržaní molekulárno  
genetického statusu s pozitívnym tes-  
tovaním na *ROS1* prestavbu sme sa roz-  
hodli pre zahájenie liečby krizotinibom.  
Medzi chorými s LC iba približne 1 %  
pacientov vykazuje *ROS1* pozitivitu [20].  
Ako vieme, krizotinib je *ALK* a *ROS1* inhi-  
bítor. Liečbu krizotinibom u 50 *ROS1* po-  
zitívnych pacientov s pokročilým LC  
podporila už fáza I štúdie, v ktorej bola  
dosiahnutá miera odpovedí 72 %, me-  
dián trvania odpovede bol 17,6 mesiaca,  
prežitie bez progresie 19,2 mesiace [20].  
Aj napriek poznatku, že krizotinib má  
len obmedzený priestup cez hema-  
toencefalickú bariéru, na základe po-  
rovnání zo štúdie PROFILE 1014 [21]  
dosiahol lepšiu kontrolu ochorenia in-  
trakraniálne v porovnaní s kombino-  
vanou chemoterapiou. Povzbudením  
môžu byť aj kazuistiky prezentovaných  
pacientov, ktorí dosiahli na krizotinibe  
dlhodobú kontrolu intrakraniálneho  
ochorenia [22,23].

## Záver

Sekundárne postihnúť CNS u pacien-  
tov s NSCLC pomerne často komplikuje  
liečbu a má negatívny vplyv na kvalitu ži-  
vota chorého. Príznaky z MTS postihnu-  
tia CNS bývajú rôzne, podľa lokalizácie  
MTS. Manifestácia pituitárnych MTS je

špecifická podľa toho, či ide o postihnu-  
tie predného alebo zadného laloka hy-  
pofýzy. Okrem známok hypokorticismu,  
DI a hypotyroidizmu sa môžu objaviť  
aj poruchy vizu a perimetra pri postih-  
nutí opticky dráhy. MRI selárnej oblasti  
je súčasťou diagnostického algoritmu,  
definitívne rozlíšenie však často pri-  
náša až histologizácia transfenoidálnym  
prístupom, ktorého súčasťou býva aj re-  
sekcia tumorózneho ložiska. Alterna-  
tívnym riešením u pacientov neschop-  
ných podstúpiť neurochirurgický výkon  
je RAT. Celkové prežívanie chorych však  
v prvom rade závisí od kontroly primár-  
neho tumoru, takže systémová liečba je  
základom.

V neposlednom rade treba spomenúť  
dôležitosť medziodborovej spolupráce  
s endokrinológom, bez ktorej by dia-  
gnostika a management tumorov hypo-  
fýzy neboli možné.

## Literatúra

- Novello S, Barlesi F, Califano R et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27 (Suppl 5): v1–v27. doi: 10.1093/annonc/mdw326.
- Cancer Treatment Centers of America. Stage IV non-small cell lung cancer. [online]. Available from: <https://www.cancercenter.com/lung-cancer/stages/tab/non-small-cell-lung-cancer-stage-iv>.
- Fenske DC, Price GL, Hess ML et al. Systematic review of brain metastases in patients with non-small cell lung cancer in the United States, European Union, and Japan. *Clin Lung Cancer* 2017; 18(6): 607–614. doi: 10.1016/j.clcc.2017.04.011.
- McGranahan T, Nagpal S. A neuro-oncologist's perspective on management of brain metastases in patients with EGFR mutant non-small cell lung cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2017; 18(4): 22. doi: 10.1007/s11864-017-0466-0.
- Greenspoon JN, Ellis PM, Pond G et al. Comparative survival in patients with brain metastases from non-small cell lung cancer treated before and after implementation of radiosurgery. *Curr Oncol* 2017; 24(2): e146–e151. doi: 10.3747/co.24.3420.
- Owen S, Souhami L. The management of brain metastases in non-small cell lung cancer. *Front Oncol* 2014; 4: 248. doi: 10.3389/fonc.2014.00248.
- Wong A. The emerging role of targeted therapy and immunotherapy in the management of brain metastases in non-small cell lung cancer. *Front Oncol* 2017; 7(5): 33. doi: 10.3389/fonc.2017.00033.
- Fassett DR, Couldwell WT. Metastases to the pituitary gland. *Neurosurg Focus* 2004; 16(4): E8.
- Habu M, Tokimura H, Hirano H et al. Pituitary metastases: current practice in Japan. *J Neurosurg* 2015; 123(4): 998–1007. doi: 10.3171/2014.12.JNS14870.
- Rajput R, Bhansali A, Dutta P et al. Pituitary metastases masquerading as non-functioning pituitary adenoma in a woman with adenocarcinoma lung. *Pituitary* 2006; 9(2): 155–157. doi: 10.1007/s11102-006-8326-0.
- Yaylali GF, Topsakal S, Değirmencioglu S et al. Pituitary metastases of lung cancer presenting with hypopituitarism. Abstract 49. In: *Endocrine Abstracts*. 19th European Congress of Endocrinology. European Society of Endocrinology, Lisbon, 2017.
- Goulart CR, Upadhyay S, Beer-Furlan A et al. Newly diagnosed sellar tumors in patients with cancer: a diagnostic challenge and management dilemma. *World Neurosurg* 2017; 106: 254–265. doi: 10.1016/j.wneu.2017.06.139.
- Marsh JC, Garg S, Wendt JA et al. Intracranial metastases disease rarely involves the pituitary: retrospective analysis of 935 metastases in 155 patients and review of the literature. *Pituitary* 2010; 13(3): 260–265. doi: 10.1007/s11102-010-0229-4.
- Gujjarro de Armas MG, Torán Ranero CE, Pavón de Paz I et al. Panhypopituitarism and lung neoplasm: A case study. *Endocrinol Nutr* 2013; 60(10): e35–e36. doi: 10.1016/j.endonu.2013.02.006.
- Iwai Y, Yamanaka K, Honda Y et al. Radiosurgery for pituitary metastases. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2004; 44 (3): 112–116.
- Komninos J, Vlassopoulou V, Protopapa D et al. Tumors metastatic to the pituitary gland: case report and literature review. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(2): 574–580. doi: 10.1210/jc.2003-030395.
- Hsiao CH, Wang CH, CHUNG MT et al. Diabetes insipidus due to pituitary metastases in a woman with lung adenocarcinoma: a case report. *Cent Eur J Med* 2011; 6(4): 475–479.
- Schubiger O, Haller D. Metastases to the pituitary-hypothalamic axis. An MR study of 7 symptomatic patients. *Neuroradiology* 1992; 34(2): 131–134.
- Harzallah L, Migaw H, Harzallah F et al. Diabetes insipidus and panhypopituitarism revealing pituitary metastases of small cell lung carcinoma: a case report. *Ann Endocrinol (Paris)* 2005; 66(2 Pt 1): 117–120.
- Shaw AT, Ou SH, Bang YJ et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 371(21): 1963–1971. doi: 10.1056/NEJMoa1406766.
- Solomon BJ, Cappuzzo F, Felip E et al. Intracranial efficacy of crizotinib versus chemotherapy in patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer: results from PROFILE 1014. *J Clin Oncol* 2016; 34(24): 2858–2865. doi: 10.1200/JCO.2015.63.5888.
- Lukas RV, Hasan Y, Nicholas MK et al. ROS1 rearranged non-small cell lung cancer brain metastases respond to low dose radiotherapy. *J Clin Neurosci* 2015; 22(12): 1978–1979. doi: 10.1016/j.jocn.2015.04.009.
- Kinoshita Y, Koga Y, Sakamoto A et al. Long-lasting response to crizotinib in brain metastases due to EML4-ALK-rearranged non-small cell lung cancer. *BMJ Case Rep* 2013; 2013(10): bcr-2013-200867. doi: 10.1136/bcr-2013-200867.