

Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society

Vol 59, No 1 (2008)



Pituitary adenoma in aged rats. A case report

M KATSIMPOULAS, M FOTEINOU, E PARONIS, P ALEXAKOS, N KOSTOMITSOPOULOS

doi: [10.12681/jhvms.14948](https://doi.org/10.12681/jhvms.14948)

Copyright © 2018, M KATSIMPOULAS, M FOTEINOU, E PARONIS, P ALEXAKOS, N KOSTOMITSOPOULOS



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

To cite this article:

KATSIMPOULAS, M., FOTEINOU, M., PARONIS, E., ALEXAKOS, P., & KOSTOMITSOPOULOS, N. (2018). Pituitary adenoma in aged rats. A case report. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, 59(1), 58–63. <https://doi.org/10.12681/jhvms.14948>

■ Pituitary adenoma in aged rats. A case report.

**Katsimpoulas M., DVM, Foteinou M., MD, Paronis E., LAT, Alexakos P., LAT,
Kostomitsopoulos N., DVM, PhD**

*Center for Experimental Surgery, Biomedical Research Foundation of the Academy of Athens.
Pathology Department, "Sotiria" Hospital for Thoracic Disease of Athens.*

■ Περίπτωση αδενώματος της υπόφυσης σε ηλικιωμένους επίμυς

Μ. Κατσιμπούλας, Μεταπτυχιακός φοιτητής, DVM, **Μ. Φωτεινού**, MD, **Ε. Παρώνης**, LAT, Τεχνολόγος
Ζωικής παραγωγής, **Π. Αλεξάκος**, LAT, Τεχνολόγος Ζωικής παραγωγής,
Ν. Κωστομητσόπουλος, DVM, PhD, Ειδικός Λειτουργικός Επιστήμονας Α

*Κέντρο Πειραματικής Χειρουργικής, Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών.
Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, Γενικό Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος «Σωτηρία».*

ABSTRACT. The prevalence of neoplastic disease in the rat is well defined, because this species has been routinely used for decades in large-scale carcinogenic, aging and toxicological studies. Stock and strain-specific differences in the prevalence of some types of tumors are well documented. Pituitary adenoma is a neoplastic lesion which can be observed in older or aged rats of both sexes. In addition to sex, strain, diet, genetic factor, breeding history and accommodation may also play a role. Pituitary adenoma can also affect hamster, guinea pig and mice. The aim of this article is to report an incidence of pituitary adenomas, which was observed in a rat breeding colony of the Center for Experimental Surgery of the Biomedical Research Foundation of the Academy of Athens. During the clinical examination five female Wistar rats, at the age of 18 to 24 months old, expressed anorexia, weight loss, ataxia and bilateral blindness. At necropsy, the pituitary gland was enlarged with lobulations, often dark red to brown and hemorrhagic in appearance. In some cases there was a marked compression of the overlying mesencephalon. Histological examination with haematoxylin-eosin were observed cords and nests of glandular cells bound by strands of connective tissue, with an abundant capillary network. On immunohistochemical examination were observed strong positive reaction of synaptophysin. Findings were similar to pituitary adenoma. Pituitary adenoma is a serious non-reversible disease leading to the death of the animal. Laboratory animals with pituitary adenomas can be used as models in research of human pituitary adenoma.

Key words: aged rats, pituitary, adenoma

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Η εμφάνιση αδενώματος της υπόφυσης αποτελεί νοσολογική οντότητα που μπορεί να εμφανιστεί σε ηλικιωμένους ή υπερήλικες επίμυς αδιακρίτως φύλου. Η συχνότητα εμφάνισης του αδενώματος ποικίλλει ανάλογα με το φύλο, τη φυλή, αλλά και τις συνθήκες στέγασης των ζώων. Εκτός από τους επίμυς είναι δυνατό να εμφανιστεί και σε άλλα είδη τρωκτικών, όπως στον κρινητό, στο ινδικό χοιρίδιο και στο μυ. Σκοπός του συγκεκριμένου άρθρου είναι η παρουσίαση περιστατικού αδενώματος της υπόφυσης σε ομάδα υπερήλικων επίμων, που παρατηρήθηκε στη Μονάδα Ζωικών Προτύπων του Κέντρου Πειραματικής Χειρουργικής του Ίδρυματος Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών. Κατά την περιοδική κλινική παρατήρηση των ζώων της εκτροφής διαπιστώθηκε ότι πέντε θηλυκοί επίμυες, ηλικίας 18-24 μηνών, παρουσίαζαν καχεξία διαφόρου βαθμού, διαταραχές της κινητικότητας και αμφοτερόπλευρη τύφλωση. Κατά τη νεκροτομική εξέταση των ζώων βρέθηκε ότι η υπόφυση ήταν διογκωμένη, έντονα ερυθρή, με αιμορραγικές κατά τόπους εστίες, εντοπισμένη κάτω από το στέλεχος του εγκεφάλου και

Correspondence: M. Katsimpoulas
4, Soranou Ephesusi str., 115 27 Athens, Greece, Tel.: 210 659 7366, Fax. 210 659 7365
E-mail: mkatsiboulas@bioacademy.gr

Αλληλογραφία: Μ. Κατσιμπούλας
Σωρανού του Εφεσίου 4, 115 27 Αθήνα, Τηλ. 210 659 7366, Fax. 210 659 7365
E-mail: mkatsiboulas@bioacademy.gr

Submission date: 20.07.2007
Approval date: 25.01.2008

Ημερομηνία υποβολής: 20.07.2007
Ημερομηνία εγκρίσεως: 25.01.2008

την παρεγκεφαλίδα που συνυπήρχε με ατροφία του αντίστοιχου τμήματος του εγκεφάλου και συμπίεση των οπτικών νεύρων. Κατά την ιστολογική εξέταση του μορφώματος, που πραγματοποιήθηκε μετά από χρώση με αιματοξυλίνη-ηωσίνη, διαπιστώθηκε ότι πρόκειται για νεοπλασματική εξεργασία, τα κύτταρα της οποίας ήταν μικρού, ως επί το πλείστον, μεγέθους με υποστρόγγυλους πυρήνες, αδρό δίκτυο χρωματίνης και ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα. Τα νεοπλασματικά κύτταρα είχαν αναπτυχθεί σε δοκίδες ή αθροίσεις και είχαν περιαγγειακή εντόπιση. Σε περαιτέρω ανοσοϊστοχημικό έλεγχο διαπιστώθηκε έντονη διάχυτη θετική αντίδραση στη συναπτοφυσίνη. Τα ευρήματα αυτά συνηγορούν υπέρ της ύπαρξης αδενώματος της υπόφυσης. Η ανάπτυξη αδενώματος της υπόφυσης στα μικρά τρωκτικά που διατηρούνται ως ζώα συντροφιάς αποτελεί μη αναστρέψιμη σοβαρή παθολογική κατάσταση. Αντίθετα, ζώα που χρησιμοποιούνται ως ζώα εργαστηρίου και εμφανίζουν αδένωμα της υπόφυσης μπορεί να θεωρηθούν πολύτιμα πρότυπα για τη μελέτη της νόσου στον άνθρωπο.

Λέξεις ευρετηρίασης: υπερήλικες επίμυες, αδένωμα, υπόφυση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το αδένωμα της υπόφυσης αποτελεί νοσολογική οντότητα που εμφανίζεται σε ηλικιωμένους ή υπερήλικες επίμυες αδιακρίτως φύλου. Η συχνότητα της εμφάνισης του αδενώματος ποικίλλει ανάλογα με το φύλο, τη φυλή, τη διατροφή, τις συνθήκες στέγασης των ζώων, αλλά και με διάφορους γενετικούς παράγοντες. Το αδένωμα της υπόφυσης εμφανίζεται και σε άλλα είδη τρωκτικών, όπως ο μυσ, ο κρικητός και το ινδικό χοιρίδιο.

Παρουσιάζεται περιστατικό αδενώματος της υπόφυσης που παρατηρήθηκε σε ομάδα ηλικιωμένων επίμυων της φυλής Wistar, στη Μονάδα Ζωικών Προτύπων του Κέντρου Πειραματικής Χειρουργικής του Ιδρύματος Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Κατά την περιοδική κλινική παρατήρηση των ζώων της εκτροφής διαπιστώθηκε ότι πέντε από τους συνολικά 25 θηλυκούς επίμυες HsdOla:WI (Harlan, Italy), που είχαν αποσυρθεί από την αναπαραγωγή λόγω υπογονιμότητας, είχαν μέσο σωματικό βάρος $221,08 \pm 32$ γραμμάρια, ηλικία μεταξύ 17 και 19 μηνών και παρουσίαζαν σταδιακή ανορεξία που συνοδευόταν από προοδευτική απώλεια βάρους. Τα ζώα στεγάζονταν στις εγκαταστάσεις της Μονάδας Ζωικών Προτύπων του Κέντρου Πειραματικής Χειρουργικής του Ιδρύματος Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών, σε ατομικά αεριζόμενους κλωβούς H-Temp™ τύπου IIL (800 cm², Tecniplast, Milan, Italy), δύο ζώα σε κάθε κλωβό, με 70 εναλλαγές αέρα την ώρα και υπό θετική πίεση. Η στέγαση των ζώων γινόταν σε δωμάτιο, με ελεγχόμενες συνθήκες περιβάλλοντος (θερμοκρασία $22 \pm 1^\circ\text{C}$, σχετική υγρασία $55 \pm 10\%$, δωδεκάωρη εναλλαγή φωτός/σκότους, έ-

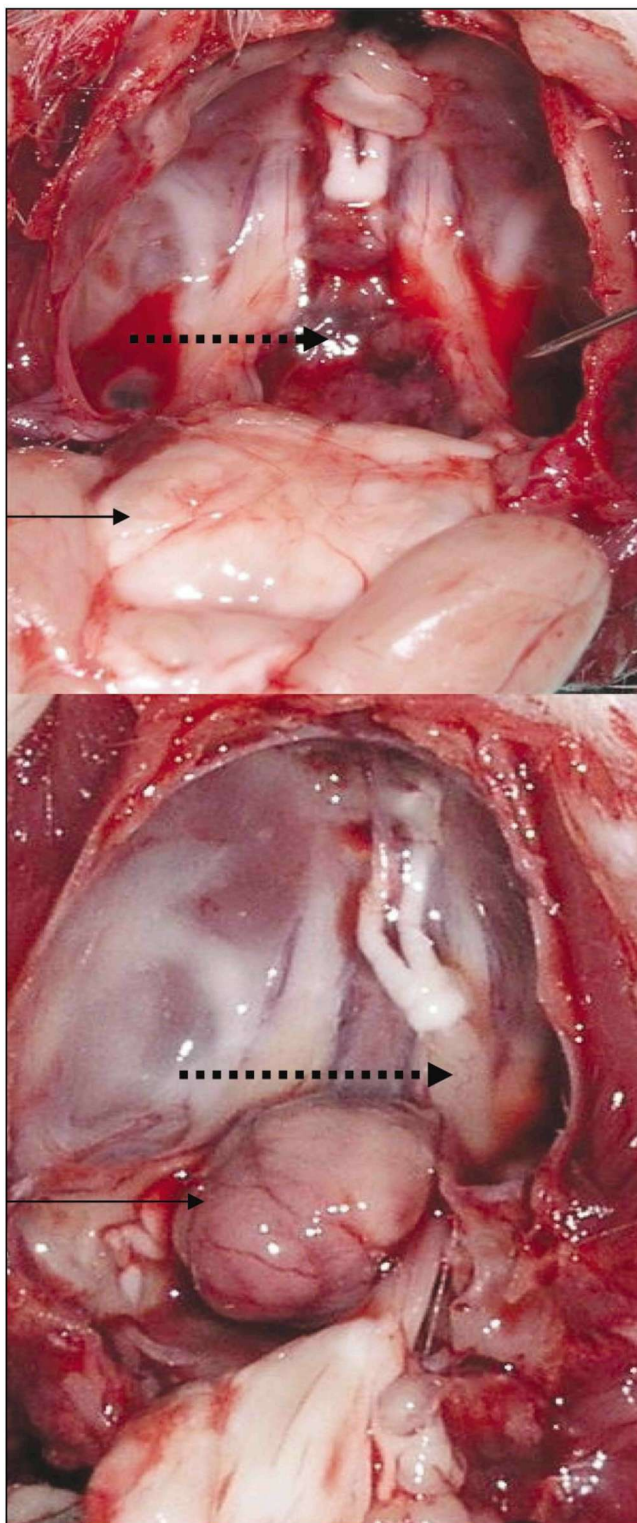
νταση φωτός στα 300 Lux με μέτρηση στο μέσον του δωματίου και σε ύψος 1 μέτρου από το δάπεδο). Η ατμοσφαιρική πίεση στους θαλάμους στέγασης των ζώων ήταν θετική (0.6 Pa).

Η χορήγηση νερού και τροφής (5061 Pico-Vac® Lab Rodent Diet, PMI Nutrition International, Brentwood, MO, USA) γινόταν *ad libitum*. Η στρωμνή ήταν τύπου corncob (Rehofix MK 2000, J. Rettenmaier & So, Germany) και η συχνότητα αλλαγής της μία φορά την εβδομάδα.

Κατά την κλινική εξέταση των ζώων διαπιστώθηκε καχεξία διαφόρου βαθμού που συνοδευόταν από αιμικό τριχώμα, ακανόνιστο βάδισμα και αμφοτερόπλευρη τύφλωση. Για λόγους ευζωίας αποφασίστηκε η ευθανασία τους, σε ατμόσφαιρα CO₂.

Κατά τη νεκροτομική εξέταση των ζώων και ειδικότερα κατά την κρανιοανάτρηση βρέθηκε έμμισχο μόρφωμα, μεγέθους φασολιού και βάρους από 0,156 έως 0,626 γραμμαρίων, εντοπισμένο κάτω από το στέλεχος του εγκεφάλου και την παρεγκεφαλίδα, που συνυπήρχε με ατροφία του αντίστοιχου τμήματος του εγκεφάλου και συμπίεση των οπτικών νεύρων (Εικόνα 1, 2).

Κατά την ιστολογική εξέταση του μορφώματος, που πραγματοποιήθηκε μετά από χρώση με αιματοξυλίνη-ηωσίνη, διαπιστώθηκε ότι πρόκειται για νεοπλασματική εξεργασία, τα κύτταρα της οποίας ήταν μικρού, ως επί το πλείστον, μεγέθους με υποστρόγγυλους πυρήνες, αδρό δίκτυο χρωματίνης και ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα. Τα νεοπλασματικά κύτταρα είχαν αναπτυχθεί σε δοκίδες ή αθροίσεις και είχαν περιαγγειακή εντόπιση (Εικόνα 3). Σε περαιτέρω ανοσοϊστοχημικό έλεγχο διαπιστώθηκε έντονη διάχυτη θετική αντίδραση στη συναπτοφυσίνη (Εικόνα 4). Τα ευρήματα αυτά συνηγορούν υπέρ της ύπαρξης αδε-



Figures 1, 2. At necropsy of the animals the pituitary gland was found enlarged (————→), causing atrophy of the overlying mesencephalon and compression of the optic nerves (-----→).

Εικόνες 1, 2. Κατά τη νεκροτομική εξέταση των ζώων βρέθηκε διογκωμένη η υπόφυση (————→). Η διόγκωση της υπόφυσης συνυπήρχε με ατροφία του αντίστοιχου τμήματος του εγκεφάλου και συμπίεση των οπτικών νευρών (-----→).

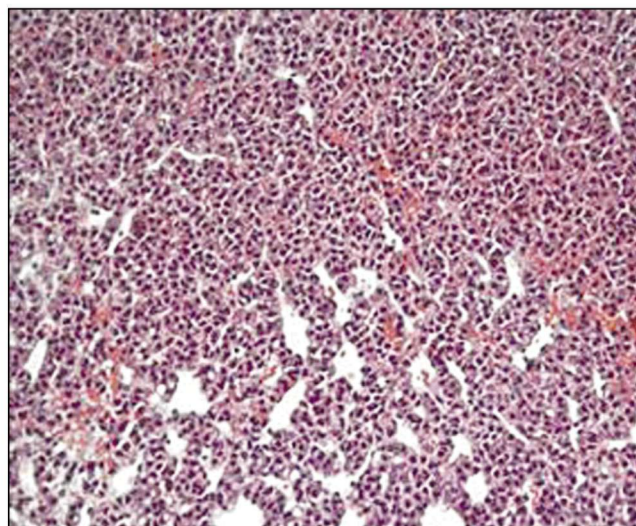


Figure 3. Histological section of pituitary adenoma with prominent cords and nests within a vascular stroma (H-E, magnification X 200).

Εικόνα 3. Ιστολογική τομή αδενώματος της υπόφυσης. Τα νεοπλασματικά μακροπύρηντα κύτταρα αναπτύσσονται σε δοκίδες ή αρθροίσεις περιαγγειακά (H-E χρώση, μεγέθυνση X 200).

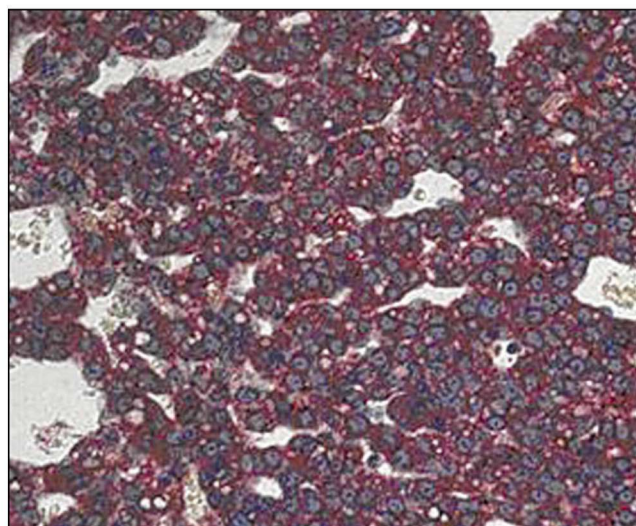


Figure 4. On immunohistochemical examination strong positive reaction of synaptophysin was observed (H-E-synaptophysin, magnification X 400).

Εικόνα 4. Ο ανοσοϊστοχημικός έλεγχος έδωσε έντονη διάχυτη θετική αντίδραση στη συναπτοφυσίνη (H-E- συναπτοφυσίνη χρώση, μεγέθυνση X 400).

νώματος της υπόφυσης.

Κατά τη μακροσκοπική και ιστολογική εξέταση των υπόλοιπων οργάνων, όπως των νεφρών, των πνευμόνων, του ήπατος και των επινεφριδίων, δεν διαπιστώθηκαν παθολογικές αλλοιώσεις.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ανάπτυξη αδενώματος της υπόφυσης σε μικρά τρωκτικά που διατηρούνται ως ζώα συντροφιάς αποτελεί σοβαρή μη αναστρέψιμη παθολογική κατάσταση. Ζώα που χρησιμοποιούνται ως ζώα εργαστηρίου και εμφανίζουν τη συγκεκριμένη εξεργασία μπορούν να θεωρηθούν πολύτιμα πρότυπα για την περαιτέρω έρευνα του νοσήματος αυτού και στον άνθρωπο.

Το αδένωμα της υπόφυσης υποδιαιρείται σε ομάδες ανάλογα με τη χρώση που προσλαμβάνουν τα κύτταρά του. Ο πλέον συχνός όγκος της υπόφυσης είναι το χρωμόφοβο αδένωμα, που δεν προσλαμβάνει καμία χρωστική και αναπτύσσεται στον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης. Η συχνότητα εμφάνισής του φαίνεται ότι είναι αυξημένη στους επίμυς των φυλών Sprague Dawley και Wistar σε ποσοστό 75%-78% (Lang 1992, Wolfe et al. 1938) και λιγότερο σε επίμυς της φυλής F-344 σε ποσοστό 20% (Goodman 1979, Lang 1990). Επίσης, ανάλογα με τη χρωστική που προσλαμβάνουν τα κύτταρά του, διακρίνουμε το οξεόφιλο και το βασεόφιλο αδένωμα της υπόφυσης. Το καρκίνωμα του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης θεωρείται σχετικά σπάνιο (Kovacs 1975). Εκτός από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης, όγκοι έχουν περιγραφεί και στη διάμεση μοίρα της υπόφυσης (Carlton and Gries 1986).

Κατά τη μελέτη των όγκων της υπόφυσης με ανοσοϊστοχημική μέθοδο, οι όγκοι που παράγουν προλακτίνη είναι οι πλέον συχνοί και αναφέρονται ως προλακτινώματα. Εμφανίζονται συχνότερα σε θηλυκά ζώα παρά σε αρσενικά, αν και σε ορισμένα είδη επιμύων παρατηρείται το αντίστροφο. Σε πρόσφατη μελέτη (Carreto et al. 2002) βρέθηκε ότι το 83% των αδενωμάτων της υπόφυσης ήταν προλακτινώματα, από τα οποία το 40% παρήγαγαν αποκλειστικά προλακτίνη και χαρακτηρίζονται ως καθαρά προλακτινώματα, ενώ το 60% παρήγαγαν περισσότερες από δύο κλασικές ορμόνες της υπόφυσης (ACTH, LH).

Το αδένωμα της υπόφυσης μπορεί να προκληθεί αυτόματα, με την πάροδο της ηλικίας, χωρίς να ενοχοποιείται συγκεκριμένος παράγοντας (Feldman and Woda 1980, Goodman et al. 1980, Kovacs et al. 1977, Kroes et al. 1981, Lee et al. 1982), ενώ μπορεί, επίσης, να εμφανιστεί και μετά από παρατεταμένη χορήγηση οιστρογόνων. Μετά από χορήγηση οιστρογόνων για 30 ημέρες παρατηρήθηκε υπερπλασία του αδένου της υπόφυσης, ενώ χορήγηση μέχρι 60 ημέρες ενοχοποιείται για την πρόκληση αδενώματος (Velkeniers and

Hooghe-Peters 1998, Mukdsi et al. 2004, McEuen et al. 1936, Dunning et al. 1947, Clifton et al. 1956, Stone et al. 1979). Το αδένωμα αυτό μπορεί, επίσης, να προέλθει και από ενδογενώς παραγόμενα οιστρογόνα από τις ωοθήκες (Takahashi et al. 1983, Lu et al. 1979), δεδομένου ότι δεν εμφανίζουν αδένωμα της υπόφυσης επίμυες που έχουν υποστεί ωθηκυστερεκτομή σε μικρή ηλικία. Τελευταία έχει ενοχοποιηθεί για την πρόκληση του αδενώματος της υπόφυσης μια ομάδα πρωτεϊνών, οι transcription factors, η υπερέκφραση των οποίων φαίνεται ότι έχει ισχυρή σύνδεση με την εμφάνιση του αδενώματος (Mukdsi et al. 2004).

Μακροσκοπικά το χρωμόφοβο αδένωμα της υπόφυσης ποικίλλει σε μέγεθος και συχνά φτάνει τα 5 χιλιοστά σε διάμετρο. Οι όγκοι αυτοί είναι μαλακοί στη σύσταση, έχουν βαθύ κόκκινο χρωματισμό λόγω των αιμορραγικών εστιών που υπάρχουν και μπορεί να φέρουν λοβώσεις. Είναι καλά περιγραμμένοι και εξαιτίας του μεγέθους τους συχνά πιέζουν τον υπερκείμενο εγκέφαλο προκαλώντας υδροκέφαλο ή τύφλωση, ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη, λόγω συμπίεσης είτε του οπτικού νεύρου είτε του οπτικού χιάσματος αντίστοιχα (Altman et al. 1979).

Η μείωση της όρεξης μπορεί να οφείλεται στη μειωμένη όσφρηση, με αποτέλεσμα την πρόκληση καχεξίας, όπως παρατηρήθηκε στα ζώα της αποικίας μας. Τα αντανάκλαστικά θέσης του επίμυος είναι επίσης δύσκολο να εκτιμηθούν, γιατί ενώ οι αντιδράσεις είναι αξιόπιστες για τα πρόσθια άκρα, δεν ισχύει το ίδιο και για τα οπίσθια άκρα. Συχνά είναι πιο εύκολο να εκτιμηθούν οι ανωμαλίες της ιδιοδεκτικής οδού με την απλή παρατήρηση της βάδισης.

Κανένα από τα ζώα δεν εμφάνισε νυσταγμό ή στραβισμό και δεν παρατηρήθηκε αλωπεκία, πολυουρία ή πολυδιψία, συμπτώματα συμβατά με υπερφλοιοεπινεφριδισμό ή σύνδρομο Cushing, γεγονός που είναι συμβατό με τους ερευνητές που υποστηρίζουν ότι οι όγκοι αυτοί δεν παράγουν ορμόνες (Greenacre 2004).

Το αδένωμα της υπόφυσης μπορεί να συνοδεύεται από ανωμαλίες των ωοθηκών, από όγκους των μαστών τόσο των θηλυκών όσο και των αρσενικών επίμυων (Bryan et al. 1938, Wolfe et al. 1938, Kim et al. 1960, Oberling and Guerin 1950), καθώς και από όγκους του θυρεοειδούς αδένου (Bielschowsky 1953, Fischer 1926, Oberling and Guerin 1950). Επισημαίνεται πως η παρουσία πολλαπλών όγκων στο μαστό

συνοδεύεται από την παρουσία αδενώματος της υπόφυσης, ενώ δεν συμβαίνει πάντα το αντίστροφο, δηλαδή υπάρχουν ζώα στα οποία, ενώ υπάρχει αδένωμα της υπόφυσης, παρουσιάζουν ένα μονήρη ή και κακόναν όγκο στο μαστό (Goya et al, 1990).

Στη διαφορική διάγνωση το αδένωμα της υπόφυσης θα πρέπει να διαφοροποιηθεί από την υπερτροφική και την υπερπλαστική αλλοίωση του αδένου. Η υπερπλαστική αλλοίωση χαρακτηρίζεται από την αύξηση του αριθμού των κυττάρων, τα οποία όμως είναι φυσιολογικού μεγέθους και χαρακτηρίζονται από απουσία σχηματισμού ψευδοκύστης ή απουσία σημαντικής συμπίεσης των παρακείμενων προς την υπόφυση ιστών. Ογκίδια υπερτροφικών κυττάρων εμφανίζονται ως νησίδια μεγάλων κυττάρων, μερικές φορές με μιτώσεις, αλλά χωρίς αποδείξεις εντυρήνωσης

(encapsulation)(McComb et al. 1984).

Θεραπευτική παρέμβαση για το συγκεκριμένο νόσημα δεν υπάρχει. Έχει αποδειχθεί, όμως, ότι στους επόμενες φυλές Wistar μπορεί να προληφθεί η εμφάνιση όγκου της υπόφυσης με τη μείωση της ποσότητας της καταναλισκόμενης τροφής (Tucker 1979, Morris and Bras 1971) και την αύξηση της περιεκτικότητάς της σε ιώδιο (Bielschowsky 1953).

Συμπερασματικά, το αδένωμα της υπόφυσης αποτελεί νοσολογική οντότητα συχνής σχετικά εμφάνισης στους υπερήλικους επόμενες. Για λόγους ευζωίας και δεδομένου ότι δεν υπάρχει θεραπευτική αντιμετώπιση, συστήνεται η ευθανασία των ζώων. Ζώα προσβεβλημένα με το αδένωμα της υπόφυσης αποτελούν πολύτιμα ζωικά πρότυπα για τη μελέτη της νόσου στον άνθρωπο (Nolan et al. 1999). ■

REFERENCES - ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Altman NH, Goodman DG (1979) Biology and Diseases. In: The Laboratory Rat, Vol. 1.
- Baker HJ, Lindsey JR, Weisbroth SH, eds, Academic Press, New York: 334-376.
- Bielschowsky F (1953) Chronic iodine deficiency as cause of neoplasia in thyroid and pituitary of aged rats. *Brit J Cancer*, 7: 203-13.
- Bryan WR, Klinck GH and Wolfe GM (1938) The unusual occurrence of a high incidence of spontaneous mammary tumors in the Albany strain of the rat. *J Cancer Res*, 14: 1-115.
- Carlton WW and Gries CL (1986a) Adenoma and Carcinoma, pars distalis rat. In monographs on Pathology of laboratory Animals: Endocrine System, ed. TC. Jones et al. New York: Springer-Verlag: 134-45.
- Carlton WW and Gries CL (1986b) Adenoma, pars intermedia, anterior pituitary rat. In monographs on Pathology of laboratory Animals: Endocrine System, ed. TC Jones et al. New York: Springer-Verlag: 145-49.
- Carretero J, Burks DJ, Vasquez G, Rubio M, Hernandez E, Bodego P, Vasquez R (2002) Expression of aromatase P450 is increased in spontaneous prolactinomas of aged rats. *Pituitary*, 5: 5-10.
- Clifton KH, Meyer RK (1956) Mechanism of anterior pituitary tumor induction by estrogen. *Anat Res*, 125: 65-81.
- Dunning WF, Curtis MR, Segaloff A (1947) Strain differences in response to diethylstilbestrol and the induction of mammary gland and bladder cancer in the rat. *Cancer Res*, 7: 511-521.
- Feldman JD and Woda BA (1980) Pathology and tumor incidence in aged Lewis and BN rats. *Clin Immunol Immunopathol*, 15: 331-343.
- Goodman DG, Ward JM, Squires RA, Chu KC, Linhart MS (1979) Neoplastic and non-neoplastic lesions in aging F-344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 48: 237-248.
- Goodman DG, Ward JM, Squires RA, Paxton MB, Reichardt WD, Chu KC, Linhart MS (1980) Neoplastic and non-neoplastic lesions in aging Osborne-Mendel rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 5: 433-447.
- Goya RG, Lu JKH, Meites J (1990) Gonadal function in aging rats and its relation to pituitary and mammary pathology. *Mech Ageing Dev*, 56: 77-88.
- Greenacre CB (2004) Spontaneous tumors of small mammals. *Vet Clin North Am Exotic Anim Pract*, 7: (3):64.
- Kim U, Clifton KH, Furth J (1960) Highly inbred line of Wistar rats yielding spontaneous mammo-somatotropic pituitary and other tumors. *J Nat Cancer Inst*, 24 :341-8.
- Kovacs K., Horvath E, Corenblum B, Sirek AMT, Penz G, Ezrin C (1975) Pituitary chromophobe adenoma consisting of prolactin cells. A histologic, immunocytochemical and electron microscopical study. *Virchows Arch A*, 366: 113-123.
- Kovacs K, Horvath E, Ilse RG, Ezrin C, Ilse D (1977) Spontaneous pituitary adenomas in aging rats. A light microscopic, immunocytochemical and fine structural study. *Beitr Pathol*, 161: 1-16.
- Kroes R, Garbis-Berkvens JM, de Vries T, van Nesselrooy JHJ (1981) Histopathological profile of a Wistar rat stock including a survey of the literature. *J Gerontol*, 36: 259-279.
- Lang PL (1990) Spontaneous Neoplastic Lesions in the CDF(F-344)/CrlBR Rat. Charles River Laboratories, Wilmington, Massachusetts.
- Lang PL (1992) Spontaneous neoplastic lesions and selected non-neoplastic lesions in the Crl:CDBR Rat. Charles River Laboratories, Wilmington, Massachusetts.
- Lee AK, DeLellis RA, Blount M, Nunnemache G, Wolfe HJ (1982) Pituitary proliferative lesions in aging male Long-Evans rats. A model of mixed endocrine neoplasia syndrome. *Lab Invest*, 47: 595-602.
- Lu JKH, Hooper BR, Vargo TM, Yen SSC (1979) Chronological changes in sex steroid, gonadotropin and prolactin secretion in aging female rats displaying different reproductive states. *Biol Reprod*, 21: 193-203.
- McComb DJ, Beri J, Zak F (1984) Pituitary adenomas in old Sprague-Dawley rats: A histologic, ultrastructural, and immunohistochemical study. *J Natl Cancer Inst*, 73:1143-66.

- McEuen CS, Selye H, Collip JB (1936) Some effects of prolonged administration of oestrin in rats. *Lancet* i : 775-776.
- Morris RH, Bras GJ (1971) Lasting influence of early caloric restriction on prevalence of neoplasms in the rat. *J Natl Cancer*, 47: 1095-1113.
- Mukdsi JH, De Paul AL, Munoz S, Aoki A, Torres AI (2004) Immunolocalization of Pit-1 in gonadotroph nuclei is indicative of the transdifferentiation of gonadotroph to lactotroph cells in prolactinomas induced by estrogen. *Histochem Cell Biol*, 121: 453-462.
- Nolan LA, Lunness HR, Lightman SL, Levy A (1999) The effects of age and spontaneous adenoma formation on trophic activity in the rat pituitary gland: a comparison with trophic activity in the human pituitary and in human pituitary adenomas. *J Neuroendocrinology*, 11: 393-401.
- Oberling CP and Guerin M (1950) Les tumeurs hypophysaires spontanées chez le rat. *Bull Ass Franc Cancer*, 16: 83-96.
- Stone JP, Holtzman S, Shellabarger A (1979) Neoplastic responses and collateral plasma prolactin levels in diethylstilbestrol-treated ACI and Sprague-Dawley rats. *Cancer Res*, 7: 511-521.
- Takahashi S, Kawashima S (1983) Age-related changes in Prl cells in male and female rats of the Wistar/Tw strain. *J Sci Hiroshima Univ*, 31: 185-191.
- Tucker MJ (1979) The effect of long-term food restriction on tumors in rodents. *Int J Cancer*, 23, 803-807.
- Velkeniers B, Hooghe-Peters E (1998) From prolactin cell to prolactinoma: implications of ontogenic mechanisms in diagnosis and management. *Endocr Relat Cancer*, 5: 27-36.
- Wolfe JM, Bryan WR, Wright A W (1938) Observations on histologic structure of anterior pituitaries of old female rats. *Proc Soc Exp Biol, N. Y.*, 38:80-2.