



## REVISIÓN

# Tumores hipofisarios no funcionantes: actualización 2012

Rosa Cámara Gómez\*

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

Recibido el 9 de diciembre de 2012; aceptado el 2 de abril de 2013  
Disponible en Internet el 12 de septiembre de 2013

### PALABRAS CLAVE

Neoplasia hipofisaria;  
Adenoma hipofisario  
no funcionante;  
Adenoma hipofisario  
silente;  
Incidentaloma  
hipofisario;  
Cirugía  
transesfenoidal;  
Radioterapia;  
Radiocirugía;  
Carcinoma  
hipofisario;  
Inmunoexpresión de  
O6-metilguanina-  
ADN-  
metiltransferasa;  
Temozolomida

### KEYWORDS

Pituitary neoplasm;  
Non-functioning  
pituitary adenoma;  
Silent pituitary  
adenoma;

**Resumen** Los adenomas hipofisarios no funcionantes son los macroadenomas hipofisarios más frecuentes en adultos y representan el 14-28% de todos los tumores hipofisarios clínicamente relevantes. Son un grupo heterogéneo de tumores que causan síntomas por compresión o por déficits hormonales. La posibilidad de crecimiento tumoral aumenta en macroadenomas y tumores sólidos en comparación con microadenomas y tumores quísticos. El diagnóstico se basa en técnicas de imagen (resonancia magnética) pero hay estudios prometedores sobre posibles biomarcadores. La cirugía transesfenoidal sigue siendo la primera opción terapéutica en tumores grandes con síntomas compresivos. No hay evidencia de que la técnica endoscópica mejore los resultados aunque disminuye la morbilidad. No hay unanimidad en encontrar factores pronósticos de recurrencia. La radiocirugía consigue control tumoral y, en ocasiones, reducción de tamaño del adenoma. Sus efectos adversos aumentan con las dosis altas y el tamaño tumoral > 4 cm<sup>3</sup>. El tratamiento farmacológico tiene escasa utilidad. En los tumores no funcionantes agresivos se puede emplear temozolomida (TMZ) pero con precaución, porque no hay estudios controlados hasta la actualidad. Consigue control tumoral en el 38-40% de tumores agresivos no funcionantes. La pauta de tratamiento óptima y la duración del mismo están por definir. La falta de respuesta a TMZ tras 3 ciclos predice resistencia al tratamiento, pero la respuesta inicial no asegura resultados óptimos a medio o largo plazo. La expresión de O6-metilguanina-ADN-metiltransferasa tiene escaso valor predictivo de respuesta al tratamiento con TMZ en tumores no funcionantes agresivos. Por eso no debe ser un determinante en la selección de pacientes para tratar con TMZ.

© 2012 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Non-functioning pituitary tumors: 2012 update

**Abstract** Non-functioning pituitary adenomas are the most common pituitary macroadenomas in adults, accounting for approximately 14%-28% of all clinically relevant pituitary tumors. They are a heterogeneous group of tumors that cause symptoms by compression and/or hormone deficiencies. The possibility of tumor growth is increased in macroadenomas and solid tumors as compared to microadenomas and cystic tumors. Diagnosis is based on imaging procedures (magnetic resonance imaging), but there are studies reporting promising potential

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [camara.ros@gva.es](mailto:camara.ros@gva.es)

Pituitary incidentaloma;  
Transsphenoidal surgery;  
Radiotherapy;  
Radiosurgery;  
Pituitary carcinoma;  
O6-methylguanine-DNA-methyltransferase immunorexpression;  
Temozolomide

biomarkers. Transsphenoidal surgery remains the first therapeutic option for large tumors with compressive symptoms. There is no evidence that endoscopic procedures improve outcomes, but they decrease morbidity. There is no unanimity in finding prognostic predictors of recurrence. Radiosurgery achieves tumor control and, sometimes, adenoma size reduction. Its adverse effects increase with higher doses and tumor sizes  $> 4 \text{ cm}^3$ . Drug treatment is of little value. In aggressive non-functioning tumors, temozolomide (TMZ) may be used with caution because no controlled studies are available. TMZ achieves tumor control in 38%-40% of aggressive non-functioning tumors. The optimal treatment regimen and duration have not been defined yet. Lack of response to TMZ after 3 cycles predicts for treatment resistance, but initial response does not ensure optimal mid or long-term results. O6-methylguanine-DNA methyltransferase expression has a limited predictive value of response to treatment with TMZ in aggressive non-functioning tumors. It should therefore not be a determinant factor in selection of patients to be treated with TMZ.

© 2012 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Los adenomas hipofisarios suponen al menos el 10-15% de las neoplasias intracraneales primarias<sup>1</sup>. Los adenomas hipofisarios no funcionantes (AHNF) representan el 14-28% de todos los adenomas de hipófisis clínicamente relevantes<sup>2,3</sup> y la mitad de todos los macroadenomas hipofisarios<sup>4</sup>. Son un grupo heterogéneo de tumores con características clínicas y bioquímicas diferentes del resto de los adenomas hipofisarios funcionantes. El conocer el subtipo histológico del AHNF ayuda a predecir su evolución posquirúrgica, ya que algunos parecen tener un comportamiento más agresivo que otros. La mayoría de los AHNF expresan gonadotropinas o sus subunidades ( $\alpha$  y  $\beta$ ) y constituyen el 10% de todos los adenomas hipofisarios<sup>5,6</sup>. Casi el 15% de los AHNF son adenomas silentes capaces de expresar, pero no secretar, otras hormonas hipofisarias (ACTH, TSH, PRL y GH)<sup>6</sup>. El 30% de los AHNF, los adenomas de células nulas, no expresan ni secretan ningún tipo de hormona<sup>7</sup>. Los adenomas silentes subtipo 3 son muy raros, presentan un elevado índice de recurrencias y precisan microscopía electrónica para su diagnóstico. La mayoría de sus células tumorales son inmunonegativas, pero una minoría expresa de forma variable varios tipos de hormonas (GH, PRL, TSH, subunidad  $\alpha$ ,  $\beta$ -endorfina y ACTH)<sup>8</sup>.

## Etiopatogenia de los adenomas hipofisarios no funcionantes

Los AHNF son generalmente tumores monoclonales benignos<sup>9</sup> formados por células epiteliales neoplásicas de la hipófisis anterior, siendo la mayoría de origen gonadotrópico<sup>10</sup>. Hasta la actualidad se han descrito numerosas alteraciones genéticas que pueden contribuir a la formación de los adenomas hipofisarios<sup>11-16</sup> pero es difícil atribuir especial relevancia a una de ellas. Aproximadamente el 10% de los AHNF muestra mutaciones en el gen regulador *GNAS*, pero estos casos son pocos comparados con la frecuencia relativamente alta ( $> 40\%$ ) encontrada en los somatotropinomas. Las alteraciones en diversas regiones de genes supresores tumorales, como el *MEG3*<sup>10</sup>, son frecuentes, más en los casos de AHNF invasivos, pero no está claro si esto contribuye a la patogenia tumoral o es solo un epifenómeno. El gen transformador de tumor hipofisario (*PTTG*) podría ser un oncogén permisivo en la formación de los adenomas hipofisarios<sup>17</sup>. Mientras que su

delección facilita la hipoplasia hipofisaria y confiere cierta protección para el desarrollo de tumores hipofisarios<sup>18</sup>, su sobreexpresión, que ha sido detectada en adenomas de hipófisis<sup>19</sup>, se asocia con mayor aneuploidia y angiogénesis<sup>20</sup>. También se ha descrito deficiencia del gen de la apoptosis tumoral hipofisaria en algunos tumores hipofisarios. Esto puede modificar los mecanismos normales de la apoptosis dirigidos a eliminar células portadoras de alteraciones genéticas potencialmente tumorogénicas. De esta forma podría favorecerse la expansión de un clon celular anómalo para formar un tumor definitivo.

Los factores hipotalámicos de liberación y los factores de crecimiento producidos localmente por las propias células tumorales parecen actuar más como factores de progresión que como iniciadores de la tumorogénesis. Las interleucinas sintetizadas en la hipófisis también pueden tener algún efecto sobre el comportamiento tumoral. La interleucina 6 podría estimular la progresión del adenoma<sup>21</sup> al ser capaz de inhibir el crecimiento de células hipofisarias normales y estimular el de células tumorales<sup>22</sup>.

Desafortunadamente, aún no se ha detectado una alteración molecular única en AHNF que permita servir como diana terapéutica o ayude a predecir el comportamiento tumoral y su posible recurrencia. Tampoco se conocen los mecanismos por los que algunos adenomas funcionantes son clínicamente silentes. En los adenomas corticotropos se ha detectado Tpit, un regulador específico tisular de la expresión de proopiomelanocortina, y algunos autores, pero no todos, han encontrado niveles más bajos cuando los adenomas corticotropos son silentes. No hay diferencias en la expresión de Pit-1 y ARNm del receptor de GHRH en tumores somatotropos, tirotropos o lactotropos, silentes o funcionantes.

## Síntomas y signos clínicos

Los AHNF se diagnostican entre los 20 y 60 años en el 78% de casos<sup>3</sup> y son algo más frecuentes en varones<sup>23</sup>. Al no presentar signos o síntomas por hipersecreción hormonal, muchas veces se detectan casualmente en pruebas radiológicas realizadas por otros motivos (incidentalomas)<sup>3,24</sup>. Casi la mitad de los AHNF son incidentalomas en las series más recientes<sup>25</sup>.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2773442>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2773442>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)