

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 cm³. 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

Pituitary incidentaloma;
Transsphenoidal surgery;
Radiotherapy;
Radiosurgery;
Pituitary carcinoma;
O6-methylguanine-DNA-methyltransferase immunoexpression;
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 primarias¹. Los adenomas hipofisarios no funcionantes (AHNF) representan el 14-28% de todos los adenomas de hipófisis clínicamente relevantes^{2,3} y la mitad de todos los macroadenomas hipofisarios⁴. 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 (α y β) y constituyen el 10% de todos los adenomas hipofisarios^{5,6}. Casi el 15% de los AHNF son adenomas silentes capaces de expresar, pero no secretar, otras hormonas hipofisarias (ACTH, TSH, PRL y GH)⁶. El 30% de los AHNF, los adenomas de células nulas, no expresan ni secretan ningún tipo de hormona⁷. Los adenomas silentes subtipo 3 son muy raros, presentan un elevado índice de recurrencias y precisan microscopia 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 α , β -endorfina y ACTH)⁸.

Etiopatogenia de los adenomas hipofisarios no funcionantes

Los AHNF son generalmente tumores monoclonales benignos⁹ formados por células epiteliales neoplásicas de la hipófisis anterior, siendo la mayoría de origen gonadotrópico¹⁰. Hasta la actualidad se han descrito numerosas alteraciones genéticas que pueden contribuir a la formación de los adenomas hipofisarios¹¹⁻¹⁶ 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*¹⁰, 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 hipofisarios¹⁷. Mientras que su

deleción facilita la hipoplasia hipofisaria y confiere cierta protección para el desarrollo de tumores hipofisarios¹⁸, su sobreexpresión, que ha sido detectada en adenomas de hipófisis¹⁹, se asocia con mayor aneuploidia y angiogénesis²⁰. 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 adenoma²¹ al ser capaz de inhibir el crecimiento de células hipofisarias normales y estimular el de células tumorales²².

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 casos³ y son algo más frecuentes en varones²³. Al no presentar signos o síntomas por hipersecreción hormonal, muchas veces se detectan casualmente en pruebas radiológicas realizadas por otros motivos (incidentalomas)^{3,24}. Casi la mitad de los AHNF son incidentalomas en las series más recientes²⁵.

Los AHNF solo causan síntomas clínicos cuando su tamaño es capaz de alterar la secreción hormonal, afectar al quiasma óptico, aumentar la presión intracraneal o dañar estructuras neurológicas. En el momento del diagnóstico, el 50-60% de los pacientes con macroadenomas presenta alteraciones visuales^{3,26} y el 50-62,1% cefalea^{3,24}. Las deficiencias hipofisarias encontradas con mayor frecuencia son las de GH y gonadotropinas. Los casos en los que aparecen crisis uncinadas por extensión tumoral hacia el lóbulo temporal, o se producen alteraciones de la personalidad y anosmia por daño del lóbulo frontal, son muy raros.

Tras el tratamiento quirúrgico, los pacientes con macroadenomas no funcionantes pueden presentar también astenia y somnolencia que condicionan una disminución importante de su calidad de vida²⁶. Ambos síntomas se han relacionado con la presencia de hipopituitarismo, pero pueden contribuir también las alteraciones del sueño que aparecen con frecuencia cuando existe expansión tumoral supraselar²⁷.

Diagnóstico

No hay biomarcadores útiles en el diagnóstico de los AHNF pero recientemente se han aislado estructuras moleculares específicas en pacientes con AHNF comparando sus sueros con los de sujetos control²⁸. Para ello se ha empleado espectrometría de masas que permite detectar proteínas de más bajo peso molecular (< 15 kDa) que los geles bidimensionales tradicionales. La heterogeneidad de moléculas halladas en pacientes con AHNF puede reflejar la existencia de varios subtipos tumorales y complica el diagnóstico analítico. Los resultados obtenidos son esperanzadores pero hacen falta más estudios, reclutando mayor número de pacientes, para determinar la sensibilidad y la especificidad de esta técnica.

Hasta la actualidad el diagnóstico de los AHNF se basa, principalmente, en las pruebas radiológicas. La técnica de elección es la resonancia magnética (RM) con contraste con gadolinio. En las series antiguas, hasta el 66,7% de los AHNF eran macroadenomas en el momento del diagnóstico³, pero esta proporción tiende a disminuir en los últimos años al emplearse más la RM en el estudio de diversos cuadros clínicos no relacionados con la patología hipofisaria. Aunque se ha intentado determinar si los hallazgos radiológicos sugestivos de agresividad en RM se correlacionan con alteraciones morfológicas de los adenomas, los resultados no son concluyentes^{29,30}. Nishioka et al. en un estudio retrospectivo realizado en 388 pacientes con AHNF remitidos para tratamiento quirúrgico encuentran que los adenomas silentes son los que presentan con mayor frecuencia alteraciones radiológicas relacionadas con agresividad (gran tamaño, invasión de senos cavernosos y bordes supraselares lobulados) y que los índices de proliferación son mayores en los adenomas silentes no corticotropos y en los adenomas gigantes de cualquier tipo histológico. No observan relación entre los índices de proliferación y la edad, el sexo, la invasión de senos cavernosos o la extensión supraselar lobulada de los adenomas. También estudian la posibilidad de predecir el subtipo de AHNF según los hallazgos radiológicos y concluyen que, en el 91% de los casos, los tumores hipofisarios sin signos radiológicos de agresividad en pacientes mayores de 40 años son gonadotropinomas o adenomas de células nulas³¹.

Si los AHNF se detectan casualmente en el estudio radiológico se debe descartar la existencia de deficiencias o hipersecreción hormonal no sospechadas. La mayoría de los incidentalomas son adenomas clínicamente no funcionantes pero aproximadamente el 18% pueden ser funcionantes, sobre todo prolactinomas o adenomas secretores de GH. Por ello, algunos autores como Orija et al., sugieren que en los microincidentalomas (< 1 cm) asintomáticos sería suficiente determinar solo PRL e IGF-1, valorando el resto de las hormonas hipofisarias únicamente si se sospecha hiperfunción por el cuadro clínico que presenta el paciente³². Sin embargo, otros autores recomiendan descartar siempre la existencia de adenomas corticotropos. En el caso de macroincidentalomas, todos deberían ser estudiados para descartar alteraciones de hormonas hipofisarias y/o afectación visual³².

Historia natural

Se sabe poco de la historia natural de los AHNF porque la mayoría de casos son tratados quirúrgicamente, desconociéndose cuál hubiera sido su evolución. Se ha descrito un crecimiento tumoral en el 5,8% de los pacientes por año³³. Los microadenomas no funcionantes suelen permanecer estables pero el 50% de macroadenomas tiene tendencia a crecer durante el seguimiento^{34,35} y, cuando esto ocurre, la mitad de los tumores muestra además empeoramiento clínico⁷. En un metaanálisis realizado por Fernández-Balsells et al., analizando la incidencia de acontecimientos adversos en pacientes con AHNF no tratados, se sugiere que las lesiones que con más frecuencia pueden causar complicaciones durante el seguimiento son las sólidas y las que presentan un tamaño > 10 mm. Sin embargo, los propios autores indican que el grado de evidencia encontrado es bajo, ya que la mayoría de los estudios analizados son de cohortes no comparativos, con importantes limitaciones metodológicas y, muchos, con escaso número de pacientes³³.

En el seguimiento de los AHNF también hay que considerar que puede producirse una regresión tumoral espontánea hasta en un 11% de pacientes, posiblemente por isquemia silente⁴, y que, tras un episodio de apoplejía hipofisaria, puede aparecer nuevo crecimiento tumoral en otro 11% de casos³⁶.

Tratamiento

La decisión terapéutica en los AHNF se tomará considerando la edad, el tamaño, la presencia de alteraciones visuales, la función endocrina, si existe crecimiento durante el seguimiento y la historia natural de estos tumores. Si no está afectado el quiasma óptico se puede optar por tratamiento conservador con control de la función hipofisaria cada 6-12 meses y vigilancia del tamaño tumoral con RM anual durante 5 años. Si durante el seguimiento el tumor se mantiene alejado del quiasma y no se observa progresión de su tamaño, el estudio radiológico puede repetirse cada 2 años.

Tratamiento quirúrgico

Cuando existe clínica compresiva, la cirugía es el tratamiento de elección. La edad, por sí misma, no debería

considerarse como contraindicación quirúrgica²³. El abordaje transesfenoidal es el más empleado en la actualidad y la técnica endoscópica permite mejor visión de zonas de difícil acceso como son la supraselar, paraselar y pared medial del seno cavernoso. La curación es menos probable en el caso de tumores grandes, cuando presentan configuración supraselar lobulada, o si hay invasión marcada del seno cavernoso³¹. Roelfsema et al. analizando las publicaciones de las series quirúrgicas de las 3 últimas décadas, describen remisión en el 44,4% de los AHNF tras la cirugía. Este porcentaje, significativamente inferior al que encuentran en acromegalia, prolactinomas y adenomas hipofisarios productores de ACTH (60,9; 61,7 y 72,7%, respectivamente), podría deberse al mayor tamaño de los AHNF en el momento del diagnóstico. No hallan mejores resultados en las series endoscópicas más recientes aunque presentan menores complicaciones³⁷. Sin embargo, DeKlotz et al., en otro metaanálisis retrospectivo de la literatura, describen resecciones tumorales más amplias cuando se emplean técnicas endoscópicas³⁸ y Swearingen, en una revisión, también considera superior la técnica endoscópica al lograr remisión tumoral en el 66-93% de los pacientes con AHNF³⁹.

La extirpación de la masa tumoral hace desaparecer la cefalea en casi el 100% de los pacientes y mejora las alteraciones visuales en el 80%⁴⁰. La recuperación de la visión puede seguir produciéndose hasta un año después de la cirugía⁴¹. La prevalencia de hipopituitarismo anterior posquirúrgico oscila entre un 30 y un 70%. La recuperación de la

función hipofisaria es menos frecuente que en los adenomas funcionantes⁴² pero ha aumentado con la introducción de las técnicas endoscópicas. Messerer et al. encuentran mejoría en las deficiencias hormonales en el 56% de los pacientes con AHNF tratados con endoscopia y solo en el 25% de los tratados con cirugía transesfenoidal microscópica sublabial tradicional ($p=0,01$)⁴³. La aparición de nuevas deficiencias hormonales es similar a la encontrada tras el tratamiento quirúrgico de prolactinomas o acromegalia y significativamente inferior a la que aparece en adenomas productores de ACTH³⁷.

El seguimiento de los pacientes tras el tratamiento quirúrgico puede hacerse, como sugieren Wass et al., valorando la función hipofisaria a las 6 semanas de la cirugía, comprobando si persisten restos tumorales con RM a los 3 meses, y estudiando los campos visuales a la semana, 6 meses y un año. Si la resección tumoral es completa, el control radiológico con RM se puede repetir cada 6 meses el primer año, cada año durante los 5 años siguientes y cada 2 años posteriormente⁴⁴ (fig. 1).

Radioterapia

La radioterapia (RT) convencional fraccionada se reserva para tumores inoperables en los que no se puede emplear radiocirugía por el tamaño, la mala definición de la masa tumoral, la localización cercana al quiasma o la extensión

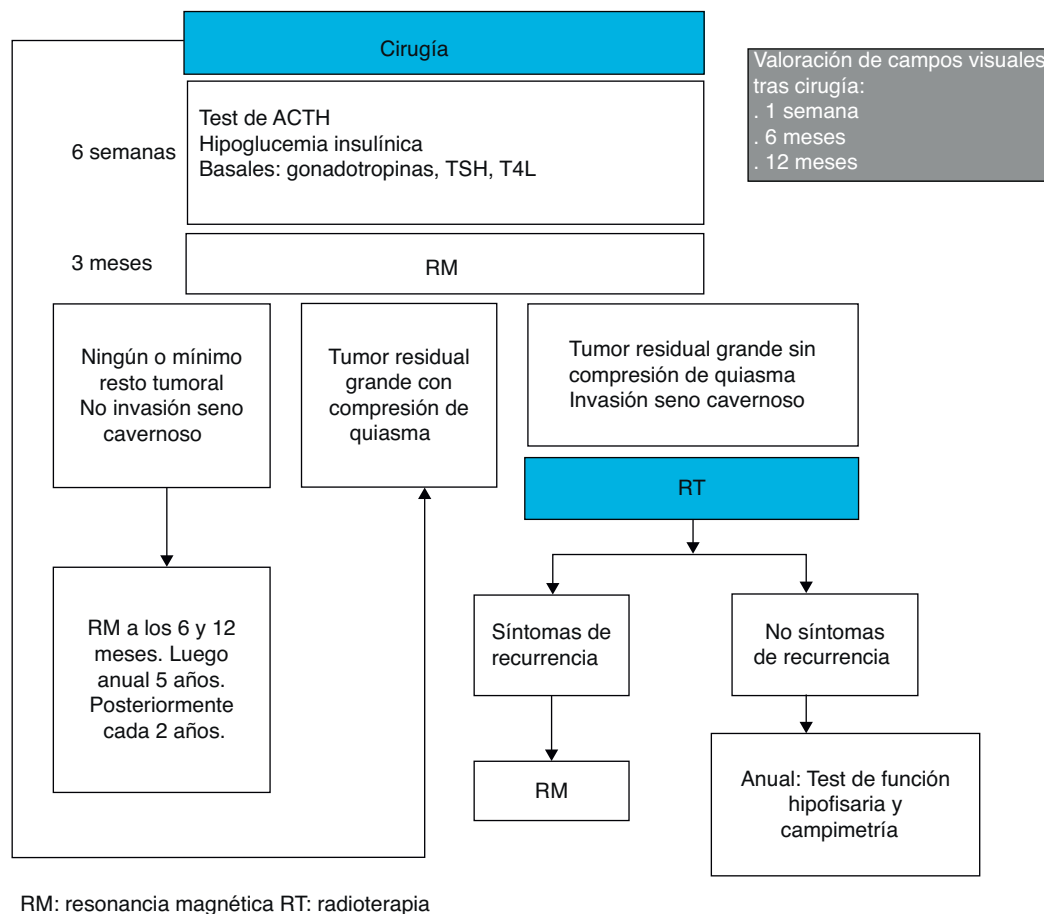


Figura 1 Seguimiento de adenomas no funcionantes tras la cirugía.

Tabla 1 Tratamiento de adenomas hipofisarios no funcionantes con técnicas de radioterapia estereotáxica

Autor	Tipo de RT	n	Media de seguimiento (meses)	Dosis de RT (media)	Control local (%)	Nuevas deficiencias de adenohipófisis (%)	Nuevas alteraciones visuales (%)
Sheehan ⁹⁹ (2011)	GK	152	31	-	90,3	-	-
Park ⁴⁸ (2011)	GK	125	62	13 Gy	89,6	24	0,8
Gopalan ⁵⁴ (2011)	GK	4880,5		18,4 Gy	83,3	38	6,25
Iwata ⁵² (2011)	CK	100	33	21/3 Fr 25/5 Fr	98	2	1
Starke ¹⁰⁰ (2012)	GK	140	50	38,6 Gy	90	30,3	12,8

CK: cyberknife; Fr: Fraccionada; GK: *gammaknife*; Gy: Gray; RT: radioterapia.

del tumor. Aunque puede conseguir el control en el 93% de casos e impide la progresión tumoral en el 75-90% de los pacientes a los 20 años, no está exenta de efectos colaterales indeseables como pueden ser la aparición de nuevos déficits hormonales o daños visuales. Hay otras complicaciones, tradicionalmente atribuidas a la RT, cada vez más cuestionadas en los últimos años. Brummelman et al. demuestran, en pacientes con macroadenomas no funcionantes tratados, un deterioro cognitivo mayor que en la población general, pero no aprecian diferencias entre los tratados con RT respecto a los que reciben solo cirugía⁴⁵. Sattler et al. encuentran que los pacientes con adenomas de hipófisis tratados con RT posquirúrgica presentan una incidencia de segundos tumores similar a la de los pacientes tratados solo con cirugía. Los autores también observan que la mortalidad está aumentada en pacientes con adenomas hipofisarios respecto a la población general, aunque no observan diferencias entre los pacientes tratados o no con RT⁴⁶. El hipopituitarismo y las elevadas dosis de reemplazamiento con glucocorticoides⁴⁷ podrían contribuir a este aumento de mortalidad observado en los AHNf.

En los últimos años se han utilizado técnicas de radiocirugía en los AHNf con buenos resultados (tabla 1). En algunos pacientes seleccionados con elevado riesgo quirúrgico se pueden emplear como primera opción terapéutica, logrando el control tumoral en el 86,7% de los casos⁴⁸; sin embargo, imposibilita realizar un diagnóstico histológico adecuado en un tipo de tumor que no tiene biomarcadores. La radiocirugía empleada como segunda línea de tratamiento, tras la cirugía, consigue el control tumoral en el 83-97% de los casos y su regresión en 42-78% de pacientes. Kim et al. revisan las publicaciones sobre las diversas técnicas de radiocirugía empleadas en el tratamiento de los adenomas hipofisarios, incluyendo los AHNf, y concluyen que todas son opciones terapéuticas efectivas y seguras, mínimamente invasivas, y útiles en tumores < 4 cm³, separados al menos 3 mm del quiasma óptico, y resistentes a otro tipo de tratamientos. Los autores también sugieren que las dosis entre 18 y 20 Gy son las más adecuadas en AHNf⁴⁹.

Se ha descrito que la aparición de nuevas deficiencias hormonales de adenohipófisis se correlaciona con las dosis altas de radiación^{50,51}. Iwata et al. empleando RT estereotáxica hipofraccionada (21 Gy en 3 fracciones o 25 Gy en 5 fracciones) detectan aparición de nuevas deficiencias hormonales solo en el 2% de los casos⁵². Sus resultados son prometedores pero se necesita mayor seguimiento de los pacientes para determinar su verdadera utilidad. Marek et al. consideran que, si se administran sobre hipófisis e infundíbulo distal

dosis inferiores a 15 Gy y 17 Gy, respectivamente, puede prevenirse el desarrollo de hipopituitarismo en pacientes tratados con *gammaknife*⁵³. Sin embargo, Gopalan et al. estudiando también los efectos de radiocirugía con *gammaknife* en 48 pacientes con AHNf no encuentran dosis por volumen de tejido hipofisario funcional por debajo de la cual no exista riesgo de hipopituitarismo, posiblemente porque durante la RT la hipófisis normal siempre recibe cierta radiación⁵⁴. El uso concomitante con la RT de inhibidores de mTOR (rapamicina y sus derivados) podría permitir emplear dosis de radiación más baja, consiguiendo respuestas terapéuticas adecuadas. Teóricamente esto aumentaría la posibilidad de preservar la función hipofisaria pero aún es pronto para aconsejar esta asociación, ya que los trabajos publicados⁵⁵ son escasos, incluyen pocos pacientes y no hay estudios prospectivos.

Tratamiento farmacológico

Los agonistas dopaminérgicos y los análogos de la somatostatina pueden producir reducciones tumorales modestas de los AHNf y solo en un pequeño número de pacientes. Esto hace que no se consideren como tratamiento de primera elección^{56,57}.

Los AHNf presentan receptores dopaminérgicos D4 en el 17% de los casos⁵⁸ y D2 en el 21,6%⁵⁹. Los gonadotropinomas y los adenomas de células nulas son los subtipos de AHNf con expresión relativamente mayor de receptores D2⁶⁰. La expresión de receptores D2 es muy baja en adenomas corticotropos silentes y en tumores plurihormonales⁶⁰. Esta distribución de receptores sugiere que los agonistas dopaminérgicos pueden ser efectivos solo en una pequeña proporción de AHNf. Sin embargo se ha descrito que pueden llegar a estabilizar las alteraciones visuales en el 70% de los pacientes y el volumen tumoral en más del 60% de los casos⁵². Hay pocos estudios sobre la utilidad de los agonistas dopaminérgicos tras la cirugía⁶¹ pero se podría considerar el empleo de cabergolina en casos donde persisten restos quirúrgicos sobre todo en adenomas silentes con inmunohistoquímica positiva para PRL.

La expresión de los receptores de la somatostatina (SSTR) es muy variable en los adenomas hipofisarios. Los estudios realizados para determinarlos en AHNf no son concluyentes: mientras algunos encuentran que el SSTR3 es el subtipo de receptor dominante expresado por estos tumores⁶², otros hallan una mayor y más prevalente expresión de ARNm del SSTR2⁶³. Incluso los mismos grupos de trabajo tienen

varias publicaciones con resultados contradictorios^{64,65} posiblemente por el empleo de diferentes anticuerpos. Ramírez et al., utilizando anticuerpos monoclonales específicos en AHNF, encuentran expresión de receptores SSTR2, SSTR3 y SSTR5, siendo este último el que lo hace con mayor frecuencia⁶⁶. Esto puede tener implicaciones terapéuticas en el futuro y los propios autores apuntan la posibilidad de emplear en el tratamiento de AHNF determinados análogos de la somatostatina, fundamentalmente pasireotida que es capaz de actuar sobre SSTR3. Con octreotida se ha observado reducción del tamaño tumoral en el 5% de los pacientes y estabilización de la enfermedad en el 83%⁵⁴.

Tratamiento de los restos tumorales tras cirugía

La resección tumoral total es un factor pronóstico importante de curación a largo plazo⁶⁷ y algunos estudios^{25,41}, aunque no todos⁶⁸, encuentran que el remanente tumoral es un marcador adverso de crecimiento posterior. Probablemente las discrepancias se deban en parte a diferentes periodos de seguimiento. El riesgo de recurrencia también parece relacionarse con la edad, siendo mayor en pacientes menores de 60 años⁶⁹.

Si quedan restos tumorales tras cirugía se han descrito menores tasas de recurrencias cuando se emplea RT convencional en el postoperatorio inmediato que cuando se indica RT solo si se demuestra crecimiento de los mismos⁷⁰. Según esto, se debería recurrir a la RT siempre que no haya seguridad de exéresis tumoral completa. Sin embargo, el crecimiento de restos tumorales es poco frecuente (9,7-13,5%) tanto en estudios retrospectivos⁶⁷ como observacionales⁶⁸. Por ello, algunos autores sugieren que la RT se emplee solo si se observa crecimiento de los restos para evitar posibles secuelas innecesarias para los pacientes⁶⁷. Por otra parte, la demora en la indicación de RT no empeora el pronóstico, porque los pacientes tratados con RT convencional una vez detectado el crecimiento de restos tumorales también presentan estabilización o regresión del adenoma hipofisario⁷⁰.

Al desconocer el balance entre los beneficios de la irradiación posquirúrgica y los efectos potenciales indeseables de la misma, debe individualizarse la decisión terapéutica. En general, si los restos tumorales son pequeños se puede optar por vigilar su tamaño con RM cada 6 meses el primer año, cada año durante los 5 años siguientes y cada 2 años posteriormente⁴⁴. Si los restos son grandes, están cerca del quiasma óptico o lo comprimen, se puede realizar una segunda intervención a los 4 meses de la primera²³. En caso de que la primera técnica quirúrgica empleada hubiera sido la transesfenoidal microscópica clásica, se podría considerar la técnica endoscópica para intentar mejorar los resultados⁷¹. Si los restos tumorales ocupan senos cavernosos o son > 1 cm pero no producen compresión de nervios ópticos ni están localizados cerca de estructuras que pueden afectarse con su crecimiento se puede emplear RT⁷² (fig. 1). Teniendo en cuenta el bajo grado de crecimiento de la mayoría de los AHNF, algunos autores recomiendan RT solo si la expectativa de vida del paciente es mayor de 10 años.

Wass et al. también proponen que, tras la RT, el seguimiento de los pacientes se realice anualmente con test de función hipofisaria y campimetría. También sugieren que solo se haga control radiológico con RM si aparecen síntomas o signos que hagan sospechar nuevo crecimiento tumoral⁴⁴ (fig. 1).

Tratamiento de las recidivas tumorales tras cirugía

Casi el 30% de los pacientes (entre el 10 y el 69%) presenta recurrencia tumoral en los 5-10 años siguientes al tratamiento quirúrgico. La invasión microscópica de la duramadre que puede presentar hasta el 94% de macroadenomas con extensión supraselar en el momento de la cirugía no parece ser un factor pronóstico de recurrencia. En el metaanálisis realizado por Roelfsema et al., con una media de seguimiento de 5,13 años, se describe recidiva tumoral tras la cirugía en el 10,57% de los AHNF. Este porcentaje de recurrencia es inferior al encontrado en los prolactinomas, similar al de los adenomas productores de ACTH y significativamente mayor al observado en acromegalia. Aunque la mayoría de las recidivas en AHNF se producen en los primeros 5 años tras la cirugía, hay un número no despreciable que lo hace en los siguientes 5 años lo que obliga a prolongar el seguimiento de estos pacientes durante, al menos, 10 años. No hay unanimidad en los estudios analizados en considerar edad, sexo, tamaño tumoral, invasión tumoral o histología como factores pronósticos de recurrencia³⁷.

Cuando se produce la recurrencia tumoral se puede optar por la reintervención quirúrgica, aunque los riesgos son mayores que en la intervención inicial y las posibilidades de éxito menores. Si el tumor ha crecido hacia senos cavernosos o hacia otras estructuras cerebrales que impidan la extirpación total, o no se pueda realizar la cirugía, se puede indicar RT.

Adenomas hipofisarios no funcionantes agresivos

No todos los AHNF se comportan de igual forma. Aunque suelen mostrar un crecimiento lento, los tumores a veces son agresivos, con crecimiento continuo a pesar de los tratamientos empleados, incluyendo cirugía y RT. El término carcinoma debe reservarse exclusivamente para aquellos tumores que muestren metástasis craneoespinales o sistémicas⁷³.

Según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud de 2004, el «adenoma hipofisario atípico» es un tumor con potencial agresividad que presenta aumento del índice mitótico, crecimiento invasivo, índice Ki67 > 3% y positividad nuclear para p53 generalmente en más del 5% de células. La frecuencia de este tipo de adenomas oscila entre el 2,7%, recogida en el registro alemán de tumores hipofisarios, y el 15% encontrada por Zada et al.⁷⁴, aunque realmente se desconoce la prevalencia exacta de AHNF agresivos. Clínicamente se puede sospechar su existencia por el rápido crecimiento tras la cirugía y el gran tamaño inicial con invasión local en el 35-40% de casos. El valor predictivo del índice Ki67 es muy controvertido, sobre todo en los

AHNF⁷⁵. Algunos estudios, aunque no todos²⁹, encuentran relación entre el índice Ki67 y el grado de recurrencia de AHNF. Tampoco hay acuerdo sobre cuál es el valor del índice Ki67 que mejor predice la agresividad tumoral. El valor de 3% propuesto por la Organización Mundial de la Salud tiene baja sensibilidad (53,8%) y elevada especificidad (89,5%)⁷⁶. Probablemente sería mejor considerar los distintos tipos de adenomas hipofisarios y determinar diferentes niveles máximos de Ki67 para cada uno de ellos como proponen varios autores en la actualidad^{76,77}. Tampoco está clara la relación de p53 con la agresividad de los AHNF²⁹.

Aún hay pocos estudios sobre los factores moleculares relacionados con la agresividad de los AHNF esporádicos y se ha sugerido que los tumores recurrentes pueden tener un origen clonal diferente al de los tumores iniciales. Comparando hipófisis normales con tejidos de adenomas hipofisarios, hay datos que sugieren que la agresividad de estos adenomas se relaciona con la presencia de la isoforma truncada N-terminal del receptor 4 del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR4) y con la sobreexpresión de la molécula de adhesión de la célula neural polisialilada⁷⁸ y de diversas metaloproteasas⁷⁹. En un estudio genético y molecular realizado por Galland et al. se comparan 22 AHNF invasivos con 18 AHNF no invasivos. De los 35 genes estudiados, solo *MYO5A* e *IGFBP5* se expresan de distinta forma en los 2 subgrupos. El análisis inmunohistoquímico muestra mayor positividad en la expresión de *MYO5A* en los tumores invasivos, pudiendo ser este un marcador útil de agresividad⁸⁰. También se ha asociado la capacidad invasiva de ciertos adenomas con la sobreexpresión del *PTTG*⁸¹ pero se desconoce si guarda relación con una mayor agresividad tumoral. Mientras algunos estudios encuentran que la proteína *PTTG1* se correlaciona positivamente con el índice Ki67⁸² y le atribuyen capacidad para predecir recurrencias tumorales con una sensibilidad del 79,2% y una especificidad del 100%⁸³, otros no hallan asociación relevante con índices de proliferación, tamaño o invasividad tumoral.

También se piensa que la densidad de microvasos en la angiogénesis puede ser un factor de invasividad tumoral, independientemente de la proliferación celular. Los factores angiogénicos, como el endocan y la ciclooxigenasa-2 (COX-2), podrían ser marcadores predictivos de recurrencia. El endocan, proteoglicano secretado por células endoteliales, está relacionado con la agresividad de diversos tumores. Recientemente se ha detectado en tejido de adenomas hipofisarios, mostrando su inmunorreactividad en relación con la progresión y el tamaño tumoral, el aumento de mitosis y la expresión p53⁸⁴. La COX-2 se expresa en el 83-100% de los adenomas hipofisarios y, aunque algunos autores encuentran mayor sobreexpresión de COX-2 en AHNF que en el resto de adenomas, otros consideran que no es un factor predictivo de recurrencia o progresión tumoral⁸⁵.

Hay estudios clínicos que sugieren que el desequilibrio entre las acciones de los receptores estrogénicos α y β se asocia con invasión de tumores de origen epitelial. Ambos receptores estrogénicos se han detectado en tejido hipofisario y se ha demostrado que los AHNF invasivos presentan una concentración nuclear de receptores estrogénicos α más alta que los AHNF no invasivos ($p < 0,01$) y una concentración de receptores estrogénicos β más baja⁸⁶. Este desbalance podría contribuir al comportamiento agresivo de ciertos AHNF.

Se ha empezado a cuestionar la mayor agresividad de los adenomas corticotropos silentes respecto al resto de los AHNF. Alahmadi et al. no encuentran aumento de recurrencias tumorales en 20 pacientes con adenomas corticotropos silentes⁸⁷. Ioachimescu et al. en un estudio retrospectivo comparan las características clínicas, radiológicas y hormonales de 33 macroadenomas corticotropos silentes con 126 macroadenomas no funcionantes. Los pacientes con adenomas corticotropos silentes son más jóvenes, presentan más deficiencias hormonales y una mayor tendencia a la invasión de senos cavernosos, pero el crecimiento tumoral posquirúrgico es parecido en ambos grupos empleando un protocolo similar de RT adyuvante en los casos en los que persisten restos tumorales. Según los autores, estos hallazgos indican que, probablemente, no habría que alterar el plan de tratamiento de los AHNF solo por la positividad para ACTH encontrada en el análisis inmunohistoquímico. Sin embargo también recomiendan que se mantenga un seguimiento estrecho de los pacientes⁸⁸. Otros autores consideran que, aunque las recurrencias no sean más frecuentes en adenomas corticotropos silentes, si aparecen, son más agresivas que en el resto de AHNF³⁵.

Tratamiento de tumores hipofisarios no funcionantes agresivos

Hasta la actualidad hay escasas opciones terapéuticas en los AHNF agresivos. Se puede considerar la reintervención quirúrgica si el tumor está cerca del quiasma o lo comprime pero la cirugía puede no ser curativa aunque controle la sintomatología por periodos variables de tiempo⁸⁹. La RT, sobre todo si se emplea precozmente, puede evitar el crecimiento tumoral pero solo en raras ocasiones induce verdadera regresión del tumor. Por otro lado, la mayoría de los tumores agresivos muestra resistencia al tratamiento farmacológico con agonistas dopaminérgicos o análogos de la somatostatina.

Se han empleado varios tratamientos quimioterápicos, aunque casi siempre la respuesta lograda es parcial y transitoria⁹⁰. A nivel experimental, el everolimus, inhibidor de la vía mTOR, reduce la viabilidad celular al inducir apoptosis, y el cotratamiento con pasireotida, pero no con cabergolina, tiene efecto aditivo⁹¹. La temozolomida (TMZ), agente alquilante oral de segunda generación, se empezó a emplear en el tratamiento de carcinomas hipofisarios⁹², demostrando una actividad significativa contra este tipo de tumores. Por eso, posteriormente, se utilizó en pacientes con adenomas hipofisarios agresivos. Sin embargo, los AHNF agresivos y carcinomas no funcionantes son los que peor responden al tratamiento con TMZ, consiguiéndose control tumoral solo en el 38-40% de los casos^{93,94}, frente al 73% de prolactinomas y al 60% de tumores secretores de ACTH. Dentro de los AHNF, responden mejor los gonadotropinomas (66,6%) que los tumores de células nulas (20%)⁹³.

El efecto citotóxico de la TMZ se basa en la metilación del ADN en la posición O6 de guanina, inhibiendo así su replicación. Se administra por vía oral, se activa a pH fisiológico y presenta pocas variaciones farmacocinéticas interpacientes⁹⁵. La TMZ es bien tolerada, en comparación con otros agentes quimioterápicos. Se han propuesto varias pautas de administración (tabla 2) y, aunque no se sabe cuál

Tabla 2 Pautas de administración de temozolomida

Pauta estándar	150-200 mg/m ² /día durante 5 días cada 28 días <i>En ocasiones:</i> -Dosis de ciclo inicial: 150 mg/m ² /día durante 5 días -Dosis posteriores, si buena tolerancia: 200 mg/m ² /día durante 5 días cada 28 días
Pautas menos habituales	50-75 mg/m ² /día sin interrupción 150 mg/m ² /día los días del 1 al 7 y del 14 al 21 en un ciclo de 28 días 80-100 mg/m ² /día durante 21 días seguidos en ciclos de 28 días

es la mejor en tumores hipofisarios, la más empleada es la estándar (200 mg/m² durante 5 días cada 28 días). Tampoco se ha establecido el tiempo máximo que se puede mantener el tratamiento. La falta de respuesta a la TMZ tras 3 ciclos predice resistencia a la misma. Por otro lado, la respuesta inicial no siempre asegura control a medio y largo plazo⁹³.

La presencia dentro de las células tumorales de O6-metilguanina-DNA-metiltransferasa (MGMT), enzima reparadora de ADN, puede inducir resistencia a la acción de TMZ y escasa respuesta terapéutica al fármaco. Por eso se ha propuesto que la expresión de MGMT debería ser evaluada por inmunohistoquímica antes de administrar TMZ a los adenomas agresivos⁹⁶. Sin embargo, hasta la actualidad hay pocos estudios que cuantifiquen la expresión de MGMT y no se sabe qué límites son los adecuados para considerar si los niveles son altos, moderados o bajos. Widhalm et al. demuestran baja expresividad de MGMT en el 50% de tumores no funcionantes con comportamiento agresivo⁹⁷. Empleando un análisis semicuantitativo de la expresión de MGMT, Raverot et al. encuentran que el valor de esta determinación para predecir la respuesta al tratamiento con TMZ es solo del 25% de pacientes con AHNF, claramente inferior al encontrado en prolactinomas (67%), Cushing ACTH-dependiente (79%) y acromegalia (100%). Por tanto, los autores consideran que la expresión de MGMT no debe ser determinante en la selección de pacientes que pueden beneficiarse del tratamiento con TMZ⁹³.

La toxicidad más frecuente de la TMZ es la mielosupresión, con aparición de trombocitopenia en el 7-17% de los casos y de neutropenia con menor frecuencia⁹⁸. La mayor incidencia de estos efectos adversos se produce entre los días 21 y 28 de cada ciclo de administración, con recuperación en 1-2 semanas. No hay evidencia de toxicidad hematológica acumulativa. Parece que el riesgo de mielotoxicidad es mayor cuando se emplean dosis altas y continuas de TMZ y cuando la expresión de MGMT antes del tratamiento es baja. La aparición de síndrome mielodisplásico, anemia aplásica o cáncer hematológico es menos frecuente. Otros efectos indeseables no hematológicos incluyen náuseas y vómitos (34%), astenia (20%), rash cutáneo, cefalea, anorexia y diarrea. Cuando se emplean dosis altas y continuas, o se asocia RT o corticoides, aumenta el riesgo de infecciones, por lo que se recomienda asociar trimetropin-sulfametoxazol o pentamidina en estas situaciones.

Conflicto de intereses

La autora declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Melmed S. Mechanisms for pituitary tumorigenesis: The plastic pituitary. *J Clin Invest*. 2003;112:1603-18.
- Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: A cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:4769-75.
- Fernandez A, Karavitaki N, Wass JAH. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxford)*. 2010;72:377-82.
- Dekkors OM, Pereira AM, Romijn JA. Treatment and follow-up of clinically non-functioning pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3717-26.
- Heshmati HM, Turpin G, Kujas M, Lam X, Van Effenterre R, Racadot J, et al. The immunocytochemical heterogeneity of silent pituitary adenomas. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1988;118:533-7.
- Cooper O, Melmed S. Subclinical hyperfunctioning pituitary adenomas: the silent tumors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26:447-60.
- Greenman Y, Stern N. Non-functioning pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23:625-38.
- Erickson D, Scheithauer B, Atkinson J, Horvath E, Kovacs K, Lloyd RV, et al. Silent subtype 3 pituitary adenoma: A clinicopathologic analysis of the May Clinic experience. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;7:92-9.
- Jacoby LB, Hedley-Whyte ET, Pulaski K, Seizinger BR, Martuza RL. Clonal origin of pituitary adenomas. *J Neurosurg*. 1990;73:731-5.
- Korbonits M, Carlsen E. Recent clinical and pathophysiological advances in non-functioning pituitary adenomas. *Horm Res*. 2009;71:123-30.
- Ezzat S, Smyth SH, Ramyar L, Asa L. Heterogenous in vivo and in vitro expression of basic fibroblast growth factor by human pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:878-84.
- Zhang X, Zhou Y, Mehta KR, Danila DC, Scolavino S, Johnson SR, et al., Kivansky A. A pituitary-derived MEG3 isoform functions as a growth suppressor in tumor cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:761-7.
- Emery MN, Leontiou C, Bonner SE, Merulli C, Nanzer AM, Musat M, et al. PPAR-gamma expression in pituitary tumours and the functional activity of the glitazones: Evidence that any anti-proliferative effect of the glitazones is independent of the PPAR-gamma receptor. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65:389-95.
- Leontiou CA, Gueorguiev M, van der Spuy J, Quinton R, Lolli F, Hassan S, et al. The role of the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene in familial and sporadic pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:2390-401.
- Vandeva S, Jaffrain-Rea ML, Daly AF, Tichomirowa M, Zacharieva S, Beckers A. The genetics of pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010;24:461-76.
- Palmieri D, D'Angelo D, Valentino T, de Martino I, Ferraro A, Wierincx A, et al. Downregulation of HMGA-targeting microRNAs has a critical role in human pituitary tumorigenesis. *Oncogene*. 2012;31:3857-65.
- Chesnokova V, Kovacs K, Castro AV, Zonis S, Melmed S. Pituitary hypoplasia in Pttg-/- mice is protective for Rb+/- pituitary tumorigenesis. *Mol Endocrinol*. 2005;19:2371-9.
- Chesnokova V, Zonis S, Rubinek T, Yu R, Ben-Shlomo A, Kovacs K, et al. Senescence mediates pituitary hypoplasia

- and restrains pituitary tumor growth. *Cancer Res.* 2007;67:10564–72.
19. Zhang X, Horwitz GA, Heaney AP, Nakashima M, Prezant TR, Bronstein MD, et al. Pituitary tumor transforming gene (PTTG) expression in pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:761–7.
 20. Chesnokova V, Melmed S. Pituitary senescence: The evolving role of Pttg. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;326:55–9.
 21. Arzt E. gp130 cytokine signaling in the pituitary gland: a paradigm for cytokine-neuro-endocrine pathways. *J Clin Invest.* 2001;108:1729–33.
 22. Arzt E, Buric R, Stelzer G, Stalla J, Sauer J, Renner U, et al. Interleukin involvement in anterior pituitary cell growth regulation: Effects of IL-2 and IL-6. *Endocrinology.* 1993;132:459–67.
 23. Chen L, White WL, Spetzler RF, Xu B. A prospective study of nonfunctioning pituitary adenomas: presentation, management, and clinical outcome. *J Neurooncol.* 2011;102:129–38.
 24. Nielsen EH, Lindholm J, Laurberg P, Bjerre P, Christiansen JS, Hagen C, et al. Nonfunctioning pituitary adenoma: Incidence, causes of death and quality of life in relation to pituitary function. *Pituitary.* 2007;10:67–73.
 25. Anagnostis P, Adamidou F, Polyzos SA, Efstathiadou Z, Panagiotou A, Kita M. Non-functioning pituitary adenomas: A single center experience. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2011;119:314–9.
 26. Johnson MD, Woodburn CJ, Vance ML. Quality of life in patients with a pituitary adenoma. *Pituitary.* 2003;6:81–7.
 27. Biermasz NR, Joustra SD, Donga E, Pereira AM, van Duinen N, van Dijk M, et al. Patients previously treated for nonfunctioning pituitary macroadenomas have disturbed sleep characteristics, circadian movement rhythm, and subjective sleep quality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1524–32.
 28. Hu X, Zhang P, Shang A, Li Q, Xia Y, Jia G, et al. A primary proteomic analysis of serum from patients with nonfunctioning pituitary adenoma. *J Int Med Res.* 2012;40:95–104.
 29. Madsen H, Borges TM, Knox AJ, Michaelis KA, Xu M, Lillehei KO, et al. Giant pituitary adenomas: pathologic-radiographic correlations and lack of role for p53 and MIB-1 labeling. *Am J Surg Pathol.* 2011;35:1204–13.
 30. Pan LX, Chen ZP, Liu YS, Zhao JH. Magnetic resonance imaging and biological markers in pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space. *J Neurooncol.* 2005;74:71–6.
 31. Nishioka H, Inoshita N, Sano T, Fukuhara N, Yamada S. Correlation between histological subtypes and MRI findings in clinically nonfunctioning pituitary adenomas. *Endocr Pathol.* 2012;23:151–6.
 32. Orija IB, Weil RJ, Hamrahian AH. Pituitary incidentaloma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012;26:47–68, <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2011.07.003>.
 33. Fernández-Balsells MM, Murad MH, Barwise A, Gallegos-Orozco JF, Paul A, Lane MA, et al. Natural history of nonfunctioning pituitary adenomas and incidentalomas: A systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:905–12.
 34. Wass JA, Karavitaki N. Nonfunctioning pituitary adenomas: The Oxford experience. *Nat Rev Endocrinol.* 2009;5:519–22.
 35. Dekkers OM, Hammer S, de Keizer RJ, Roelfsema F, Schutte PJ, Smit JW, et al. The natural course of non-functioning pituitary macroadenomas. *Eur J Endocrinol.* 2007;156:217–24.
 36. Pal A, Capatina C, Tenreiro AP, Guardiola PD, Byrne JV, Cudlip S, et al. Pituitary apoplexy in non-functioning pituitary adenomas: Long term follow up is important because of significant numbers of tumour recurrences. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011 Oct;75:501–4, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04068.x>.
 37. Roelfsema F, Biermasz NR, Pereira AM. Clinical factors involved in the recurrence of pituitary adenomas after surgical remission: A structured review and meta-analysis. *Pituitary.* 2012;15:71–83.
 38. DeKlotz TR, Chia SH, Lu W, Makambi KH, Aulisi E, Deeb Z. Meta-analysis of endoscopic versus sublabial pituitary surgery. *Laryngoscope.* 2012;122:511–8, <http://dx.doi.org/10.1002/lary.22479>.
 39. Swearingen B. Update on pituitary surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1073–81.
 40. Losa M, Mortini P, Barzaghi R, Ribotto P, Terreni MR, Marzoli SB, et al. Early results of surgery in patients with nonfunctioning pituitary adenoma and analysis of the risk of tumor recurrence. *J Neurosurg.* 2008;108:525–32.
 41. O'Sullivan EP, Woods C, Glynn N, Behan LA, Crowley R, O'Kelly P, et al. The natural history of surgically treated but radiotherapy naïve nonfunctioning pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71:709–14.
 42. Webb SM, Rigla M, Wagner A, Oliver B, Bartumeus F. Recovery of hypopituitarism after neurosurgical treatment of pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:3696–700.
 43. Messerer M, de Battista JC, Raverot G, Kassis S, Dubourg J, Lapras V, et al. Evidence of improved surgical outcome following endoscopy for nonfunctioning pituitary adenoma removal. *Neurosurg Focus.* 2011;30:E11.
 44. Wass J, Reddy R, Karavitaki N. The postoperative monitoring of nonfunctioning pituitary adenomas. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7:431–4, <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2011.54>.
 45. Brummelman P, Elderson MF, Dullaart R, van den Bergh A, Timmer CA, van den Berg G, et al. Cognitive functioning in patients treated for nonfunctioning pituitary macroadenoma and the effects of pituitary radiotherapy. *Clin Endocrinol.* 2011;74:481–7.
 46. Sattler MGA, van Beek AP, Wolffenbuttel BHR, van den Berg G, Sluiter WJ, Langendijk JA, et al. The incidence of second tumours and mortality in pituitary adenoma patients treated with postoperative radiotherapy versus surgery alone. *Radiother Oncol.* 2012;104:125–30, <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2012.04.024>.
 47. Zueger T, Kirchner P, Herren C, Fischli S, Zwahlen M, Christ E, et al. Glucocorticoid replacement and mortality in patients with nonfunctioning pituitary adenoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:e1938–42, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-2432>.
 48. Park K, Kano H, Parry PV, Niranjan A, Flickinger JC, Lunsford LD, et al. Long-term outcomes after gamma knife stereotactic radiosurgery for nonfunctional pituitary adenomas. *Neurosurgery.* 2011;69:1188–99.
 49. Kim W, Clelland C, Yang I, Pouratian N. Comprehensive review of stereotactic radiosurgery for medically and surgically refractory pituitary adenomas. *Surg Neurol Int.* 2012;3 Suppl S2:79–89.
 50. Leenstra JL, Tanaka S, Kline RW, Brown PD, Link MJ, Nippoldt TB, et al. Factors associated with endocrine deficits after stereotactic radiosurgery of pituitary adenomas. *Neurosurgery.* 2010;67:27–33.
 51. Sicignano G, Losa M, del Vecchio A, Cattaneo GM, Picozzi P, Bolognesi A, et al. Dosimetric factors associated with pituitary function after Gamma Knife Surgery (GKS) of pituitary adenomas. *Radiother Oncol.* 2012;104:119–24, <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2012.03.021>.
 52. Iwata H, Sato K, Tatewaki K, Yokota N, Inoue M, Baba Y, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy with cyberknife for nonfunctioning pituitary adenoma: High local control with low toxicity. *Neuro Oncol.* 2011;13:916–22.
 53. Marek J, Jezková J, Hana V, Krsek M, Bandúrová L, Pecan L, et al. Is it possible to avoid hypopituitarism after irradiation

- of pituitary adenomas by the Leksell gamma knife? *Eur J Endocrinol.* 2011;164:169–78.
54. Gopalan R, Schlesinger D, Vance ML, Laws E, Sheehan J. Long-term outcomes after gamma knife radiosurgery for patients with a nonfunctioning pituitary adenoma. *Neurosurgery.* 2011;69:284–93.
55. Sukumari-Ramesh S, Singh N, Dhandapani KM, Vender JR. mTOR inhibition reduces cellular proliferation and sensitizes pituitary adenoma cells to ionizing radiation. *Surg Neurol Int.* 2011;2:22, <http://dx.doi.org/10.4103/2152-7806.77029>.
56. Colao A, DiSomma C, Pivonello R, Faggiano A, Lombardi G, Savastano S. Medical therapy for clinically non-functioning pituitary adenomas. *Endocr Relat Cancer.* 2008;15:905–15.
57. Pereira AM, Biermasz NR. Treatment of nonfunctioning pituitary adenomas: What were the contributions of the last 10 years? A critical view. *Ann Endocrinol (Paris).* 2012;73:111–6.
58. Pivonello R, Matrone C, Filippella M, Cavallo LM, DiSomma C, Cappabianca P, et al. Dopamine receptor expression and function in clinically nonfunctioning pituitary tumors: Comparison with three effectiveness of cabergoline treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1674–83.
59. Su Z, Wang C, Wu J, Jiang X, Chen Y, Chen Y, et al. Expression of dopamine 2 receptor subtype mRNA in clinically nonfunctioning pituitary adenomas. *Neurol Sci.* 2012;33:275–9.
60. Gabalec F, Beranek M, Netuka D, Masopust V, Nahlovsky J, Cesak T, et al. Dopamine 2 receptor expression in various pathological types of clinically non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary.* 2012;5:222–6.
61. Greenman Y, Tordjman K, Osher E, Veshchev I, Shenkerman G, Reider IIG, et al. Postoperative treatment of clinically nonfunctioning pituitary adenomas with dopamine agonists decreases tumour remnant growth. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63:39–44.
62. Taboada GF, Luque RM, Bastos W, Guimaraes RF, Marcondes JB, Chimelli LM, et al. Quantitative analysis of somatostatin receptor subtype (SSTR1-5) gene expression levels in somatotropinomas and non-functioning pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol.* 2007;156:65–74.
63. Tateno T, Kato M, Tani Y, Oyama K, Yamada S, Hirata Y. Differential expression of somatostatin and dopamine receptors subtype genes in adenocorticotropin (ACTH)-secreting pituitary tumors and silent corticotroph adenomas. *Endocr J.* 2009;56:579–84.
64. Pawlikowski M, Pisarek H, Kunert-Radek J, Radek A. Immunohistochemical detection of somatostatin receptor subtypes in «clinically nonfunctioning» pituitary adenomas. *Endocr Pathol.* 2003;14:231–8.
65. Pisarek H, Pawlikowski M, Kunert-Radek J, Radek M. Expression of somatostatin receptor subtypes in human pituitary adenomas: immunohistochemical studies. *Endokrynol Pol.* 2009;60:240–51.
66. Ramirez C, Cheng S, Vargas G, Asa SL, Ezzat S, González B, et al. Expression of Ki-67, PTTG1, FGFR4, and SSTR 2, 3, and 5 in nonfunctioning pituitary adenomas: a high throughput TMA, immunohistochemical study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1745–51.
67. Chang EF, Zada G, Kim S, Lamborn KR, Quiñones-Hinojosa A, Tyrrell JB, et al. Long-term recurrence and mortality after surgery and adjuvant radiotherapy for nonfunctional pituitary adenomas. *J Neurosurg.* 2008;108:736–45.
68. Dekkers OM, Pereira AM, Roelfsema F, Voormolen JH, Neelis KJ, Schroijen MA, et al. Observation alone after transsphenoidal surgery for nonfunctioning pituitary macroadenoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1796–801.
69. De Witte O, Lonnenville S, Balériaux D, Devuyst F, Massager N. Non-functioning pituitary adenoma: Is there an interest to treat a residue after surgery? *Rev Med Brux.* 2011;32:509–12.
70. Park P, Chandler WF, Barkan AL, Orrego JJ, Cowan JA, Griffith KA, et al. The role of radiation therapy after surgical resection of nonfunctional pituitary macroadenomas. *Neurosurgery.* 2004;55:100–6.
71. Alahmadi H, Dehdashti AR, Gentili F. Endoscopic endonasal surgery in recurrent and residual pituitary adenomas after microscopic resection. *World Neurosurg.* 2012;77:540–7.
72. Alameda C, Lahera, Varela C. Tratamiento de los adenomas hipofisarios clínicamente no funcionantes. *Endocrinol Nutr.* 2010;57:71–81.
73. Scheithauer BW, Kovacs KT, Laws Jr ER, Randall RV. Pathology of invasive pituitary tumors with special reference to functional classification. *J Neurosurg.* 1986;65:733–44.
74. Zada G, Woodmansee WW, Ramkissoon S, Amadio J, Nose V, Laws Jr ER. Atypical pituitary adenomas: Incidence, clinical characteristics, and implications. *J Neurosurg.* 2011;114:336–44.
75. Gürlek A, Karavitaki N, Ansorge O, Wass JAH. What are the markers of aggressiveness in prolactinomas? Changes in cell biology, extracellular matrix components, angiogenesis and genetics. *Eur J Endocrinol.* 2007;156:143–53.
76. Righi A, Agati P, Sisto A, Frank G, Faustini-Fustini M, Agati R, et al. A classification tree approach for pituitary adenomas. *Hum Pathol.* 2012;43:1627–37, <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2011.12.003>.
77. Kleinschmidt-DeMasters BK. Subtyping does matter in pituitary adenomas. *Acta Neuropathol.* 2006;111:84–5.
78. Trouillas J, Daniel L, Guigard MP, Tong S, Gouvernet J, Jouanneau E, et al. Polysialylated neural cell adhesion molecules expressed in human pituitary tumors and related to extracellular invasion. *J Neurosurg.* 2003;98:1084–93.
79. Gong J, Zhao Y, Abdel-Fattah R, Amos S, Xiao A, Lopes MB, et al. Matrix metalloproteinase-9, a potential biological marker in invasive pituitary adenomas. *Pituitary.* 2008;11:37–48.
80. Galland F, Lacroix L, Saulnier P, Dessen P, Meduri G, Bernier M, et al. Differential gene expression profiles of invasive and non-invasive non-functioning pituitary adenomas based on microarray analysis. *Endocr Relat Cancer.* 2010;17:361–71.
81. Vlotides G, Eigler T, Melmed S. Pituitary tumor-transforming gene: Physiology and implications for tumorigenesis. *Endocr Rev.* 2007;28:165–86.
82. Filippella M, Galland F, Kujas M, Young J, Faggiano A, Lombardi G, et al. Pituitary tumour transforming gene (PTTG) expression correlates with the proliferative activity and recurrence status of pituitary adenomas: a clinical and immunohistochemical study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;65:536–43.
83. Noh TW, Jeong HJ, Lee MK, Kim TS, Kim SH, Lee EJ. Predicting recurrence of nonfunctioning pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:4406–13.
84. Cornelius A, Cortet-Rudelli C, Assaker R, Kerdraon O, Gevaert MH, Prévot V, et al. Endothelial expression of endocan is strongly associated with tumor progression in pituitary adenoma. *Hum Pathol.* 2012;43:1627–37.
85. Sokotowski G, Baldys-Waligorska A, Trofimiuk M, Adamek D, Hubalewska-Dydejczyk A, Golkowski F. Expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) in pituitary tumours. *Med Sci Monit.* 2012;18:CR252–9.
86. Zhou W, Song Y, Xu H, Zhou K, Zhang W, Che J, et al. In non-functional pituitary adenomas, estrogen receptors and slug contribute to development of invasiveness. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:E1237–45.
87. Alahmadi H, Lee D, Wilson JR, Hayhurst C, Mete O, Gentili F, et al. Clinical features of silent corticotroph adenomas. *Acta Neurochir (Wien).* 2012;154:1493–8.
88. Ioachimescu AG, Eiland L, Chhabra VS, Mastrogianakis GM, Schniederjan MJ, Brat D. Silent corticotroph adenomas: Emory University cohort and comparison with ACTH-negative

- nonfunctioning pituitary adenomas. *Neurosurgery*. 2012;71: 296–303, discussion 304.
89. Kaltsas GA, Grossman AB. Malignant pituitary tumours. *Pituitary*. 1998;169–81.
 90. Kaltsas GA, Mukherjee JJ, Plowman PN, Monson JP, Grossman AB, Besser GM. The role of cytotoxic chemotherapy in the management of aggressive and malignant pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:4233–8.
 91. Zatelli MCh, Minoia M, Filieri C, Tagliati F, Buratto M, Ambrosio MR, et al. Effect of everolimus on cell viability in nonfunctioning pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:968–76.
 92. Lim S, Shahinian H, Maya MM, Yong W, Heaney AP. Temozolomide: a novel treatment for pituitary carcinoma. *Lancet Oncol*. 2006;7:518–20.
 93. Raverot G, Castinetti F, Jouanneau E, Morange I, Figarella-Branger D, Dufour H, et al. Pituitary carcinomas and aggressive pituitary tumours: merits and pitfalls of temozolomide treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76:769–75.
 94. McCormack AI, Wass JAH, Grossman AB. Aggressive pituitary tumours: the role of temozolomide and the assessment of MGMT status. *Eur J Clin Invest*. 2011;41:1133–48.
 95. Marchesi F, Turriziani M, Tortorelli G, Avvisati G, Torino F, De Vecchis L. Triazene compounds: mechanism of action and related DNA repair systems. *Pharmacol Res*. 2007;56: 275–87.
 96. Kovacs K, Scheithauer BW, Lombardero M, McLendon RE, Syro LV, Uribe H, et al. MGMT immunoexpression predicts responsiveness of pituitary tumors to temozolomide therapy. *Acta Neuropathol*. 2008;115:261–2.
 97. Widhalm G, Wolfsberger S, Preusser M, Woehrer A, Kotter MR, Czech T, et al. O(6)-methylguanine DNA methyltransferase immunoexpression in nonfunctioning pituitary adenomas. Are progressive tumors potential candidates for temozolomide treatment? *Cancer*. 2009;115: 1070–80.
 98. Neyns B, Tosoni A, Hwu WJ, Reardon DA. Dose-dense temozolomide regimens: antitumor activity, toxicity, and immunomodulatory effects. *Cancer*. 2010;116: 2868–77.
 99. Sheehan JM, Pouratian N, Steiner L, Laws ER, Vance ML. Gamma knife surgery for pituitary adenomas: Factors related to radiological and endocrine outcomes. *J Neurosurg*. 2011;114:303–9.
 100. Starke RM, Williams BJ, Jane Jr JA, Sheehan JP. Gamma Knife surgery for patients with nonfunctioning pituitary macroadenomas: predictors of tumor control, neurological deficits, and hypopituitarism. *J Neurosurg*. 2012;117:129–35.