

## EDITORIAL

## Tumores adenohipofisarios agresivos: Reto diagnóstico y terapéutico para las Unidades Multidisciplinares de Excelencia en Patología Hipofisaria



### Aggressive pituitary tumours: a diagnostic and therapeutic challenge for multidisciplinary pituitary units

Antonio Picó\*

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital General Universitario de Alicante, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante -ISABIAL, Universidad Miguel Hernández 03010 Alicante, España

Recibido el 29 de diciembre de 2019; aceptado el 14 de enero de 2020

Recientemente Iglesias P et al.<sup>1</sup> han publicado una revisión sobre el tratamiento multimodal de los tumores hipofisarios agresivos. Tras introducir el concepto de agresividad sobre la base de criterios clínicos, radiológicos e histológicos, identifican los subtipos de tumores hipofisarios más relacionados con un comportamiento agresivo y analizan las vías patológicas implicadas en su desarrollo y que justifican las diferentes estrategias terapéuticas utilizadas. Finalmente realzan la necesidad de un tratamiento multidisciplinar de estos tumores en centros de excelencia que dispongan de los recursos y de la experiencia necesaria para garantizar los mejores resultados posibles.

Pero ¿Están bien definidos los tumores hipofisarios agresivos? ¿Son subsidiarios de una estrategia terapéutica diferente al resto de tumores hipofisarios?

Los tumores adenohipofisarios presentan habitualmente un comportamiento benigno por lo que se han considerado como adenomas. Recientemente se ha propuesto que se denominen tumores neuroendocrinos hipofisarios<sup>2</sup> puesto

que comparten características histológicas con los tumores neuroendocrinos extrahipofisarios. Pero justo por su comportamiento indolente esta propuesta del International Pituitary Pathology Club ha sido contestada por sectores clínicos de la neuroendocrinología<sup>3</sup>. Y, sin embargo, algunos de estos tumores recidivan, comprimen estructuras anatómicas adyacentes y metastatizan. Este hecho plantea 2 problemas: 1. Disponer de criterios específicos que definan el concepto de "agresividad" en los tumores hipofisarios, y 2. Establecer un plan de acción frente a ellos.

La clasificación de la OMS de 2004 estratificaba 3 subcategorías de adenomas hipofisarios en función de la agresividad de su comportamiento: adenoma típico, adenoma atípico y carcinoma. Definía el adenoma atípico sobre la base de criterios exclusivamente patológicos: elevado índice mitótico, un índice de proliferación Ki-67 superior al 3% y una tinción intensa para p53. Durante los 10 años posteriores se demostró que estos criterios eran insuficientes al no poder establecerse su significado pronóstico. Consecuentemente, la clasificación de la OMS 2017<sup>4</sup> excluyó el subtipo adenoma atípico. Pero admitió la existencia de tumores hipofisarios de elevado riesgo y mantuvo la recomendación de la determinación de marcadores de proliferación tumoral como indicadores de agresividad. Ahora

\* Corresponding author.

Correo electrónico: antonio.pico@umh.es (A. Picó).

bien ¿Son aplicables por igual estos marcadores a todos los subtipos de tumores hipofisarios? ¿Son suficientes los criterios patológicos para definir a un tumor hipofisario como agresivo?.

Se conoce que los tumores somatotropos pobremente granulados, los tumores lactotropos en hombres, los tumores de células de Crooke, los tumores corticotropos silentes y los tumores plurihormonales PIT 1 presentan, de por sí, un comportamiento más agresivo que el resto de los subtipos de tumores endocrinos adenohipofisarios. De hecho, en el año 2014 Trouillas J et al<sup>5</sup> propusieron una clasificación pronóstica clinicopatológica basada en el subtipo y el tamaño del tumor y en una gradación que contemplaba la presencia de invasión radiológica (Resonancia Nuclear Magnética) y la proliferación tumoral de acuerdo al recuento mitótico y a la intensidad de la tinción de Ki-67 y de p53. Poco después, Kovacs K et al<sup>6</sup> replicaron que la clasificación clinicopatológica propuesta por Jacqueline Trouillas no era aplicable a todos los tumores, subrayando la necesidad de una clasificación estandarizada y simplificada que permitiera a los patólogos no especializados en la morfología hipofisaria realizar un diagnóstico fiel de los tumores hipofisarios. Los autores sugirieron que era suficiente con hacer una Hematoxilina y Eosina y la inmunotinción para las hormonas adenohipofisarias, citoqueratinas de bajo peso molecular y el índice nuclear de Ki-67. Finalmente, en el 2018, la guía clínica de la Sociedad Europea de Endocrinología<sup>7</sup> sobre tumores hipofisarios agresivos determina que la definición de agresividad de estos tumores debería basarse en su presentación clínica y radiológica y en su comportamiento durante el seguimiento (crecimiento rápido, refractariedad al tratamiento y tendencia a la recidiva).

Siendo razonable la propuesta de introducir variables clínicas en la ecuación diagnóstica de agresividad, es necesario cuantificar el concepto de "crecimiento rápido". Ante la ausencia de consenso en la literatura podría ser adecuado utilizar los criterios RECIST<sup>8</sup> para evaluar el crecimiento de un tumor hipofisario. Esta clasificación considera crecimiento significativo un incremento del tamaño tumoral superior o igual al 20% y que un incremento de 5 mm tendría connotaciones clínico-terapéuticas. Sin embargo, 5 mm es excesivo en el caso de los adenomas hipofisarios por lo que incrementos de 2 mm parecen más apropiados. Para definir "crecimiento" los criterios RECIST parten de la suma menor de los diámetros tumorales en situación basal. Pero la forma irregular de los tumores hipofisarios dificulta la identificación de los 3 diámetros más pequeños. Afortunadamente, se ha demostrado recientemente que la respuesta del mayor de los diámetros de un tumor hipofisario al tratamiento correlaciona con la respuesta volumétrica, pudiéndose utilizar en la práctica clínica<sup>9</sup>.

El concepto de invasión también debe definirse con la mayor exactitud posible. En ocasiones se intercambian erróneamente los criterios de invasión y agresividad. Por un lado, existen tumores ampliamente invasivos que se comportan de forma indolente. Por otro, todos los tumores agresivos son invasivos y la invasión constituye el dato clínico de mayor importancia al condicionar la resección quirúrgica completa del tumor y asociarse a una mayor probabilidad de recurrencia o recidiva<sup>10</sup>. Históricamente se ha definido la invasión sobre la base de evidencias

patológicas, radiológicas y quirúrgicas. Sin embargo, la invasión microscópica de la duramadre está presente en la mayor parte de los macroadenomas y también en algunos microadenomas, sin que se correlacione con el comportamiento tumoral tras la cirugía. Por el contrario, parece existir una buena correlación entre la invasión detectada durante la cirugía endoscópica y la establecida radiológicamente<sup>11</sup>, siendo posiblemente suficiente con estos dos parámetros para definir un tumor hipofisario como invasivo.

Por último, hay que establecer bien los marcadores patológicos de proliferación. Los criterios recogidos en la clasificación de la OMS 2004 (Ki67 >3%, tinción p53 intensa y aumento de la actividad mitótica) no han sido validados en un contexto clínico de forma prospectiva. De hecho, se han propuesto diferentes umbrales de Ki67, desde un 3 a un 10%. Sin embargo, aunque existen tumores hipofisarios de comportamiento agresivo con índices Ki67 bajos, la mayor parte de éstos presentan ratios de Ki67 superiores al 10% frente a un 1-3% de aquéllos de lento crecimiento. Se mantiene pues la recomendación de continuar utilizando este marcador. Pero debe prestarse atención al tipo de anticuerpo utilizado en su detección, al método de fijación de la preparación y sustituir la estimación por el recuento absoluto, utilizando para ello los programas adecuados. Los otros índices de proliferación, recuento mitótico > 2 y una intensidad de tinción p53 > 10 núcleos por 10 campos, tienen también limitaciones metodológicas relacionadas con el observador. Una encuesta reciente de la European Endocrine Society que incluyó 93 tumores hipofisarios agresivos y 34 carcinomas objetivó un Ki67  $\geq$  3% en el 81% y el 85%, positividad intensa (>10) para p53 en el 73 y 78% y un recuento mitótico > 2 mitosis por 10 campos en el 63 y 90%, respectivamente<sup>12</sup>. Sobre la base de estos hallazgos se recomienda la evaluación rutinaria de Ki-67 y la de los otros 2 marcadores sólo cuando aquél es  $\geq$  3%<sup>7</sup>.

La segunda pregunta es si los tumores agresivos son subsidiarios de una estrategia terapéutica diferente al resto de tumores hipofisarios. Con seguridad, sí. La presencia de invasión y tendencia a recidivar de estos tumores hace altamente recomendable que sean intervenidos por equipos quirúrgicos de contrastada experiencia, y reintervenidos tantas veces como sea necesario para reducir los síntomas de compresión local. La radioterapia adyuvante no debería demorarse cuando el crecimiento tumoral o la hipersecreción hormonal no pueden controlarse con la cirugía. Finalmente, es necesario utilizar otros tratamientos médicos toda vez que se trata de tumores habitualmente refractarios a los análogos de somatostatina o a los agonistas dopaminérgicos. Aunque se han reportado casos puntuales de respuesta a la quimioterapia sistémica, a inhibidores del vasoendotelial growth factor (Bevacizumab), de la vía mTOR (Everolimus) o de la tirosin kinasa (Lapatinib) y al tratamiento con diferentes radionúclidos frente a receptores peptídicos (<sup>111</sup>In-DTPA-octreotide, <sup>177</sup>Lu-DOTATATE, <sup>177</sup>Lu-DOTATOC<sup>13</sup>, <sup>90</sup>Yttrium-DOTATE), se continúa recomendando utilizar Temozolamida en monoterapia como primera línea de quimioterapia<sup>7</sup>. Utilizada por primera vez en el año 2006, series posteriores han confirmado su eficacia con una tasa de estabilización de la enfermedad en los adenomas agre-

sivos y en los carcinomas del 29 y 17,4% respectivamente tras 5,5-120 meses de seguimiento<sup>14</sup>. Estos resultados han sido confirmados por una reciente encuesta de la European Endocrine Society<sup>12</sup>. No obstante, habrá que esperar a tener resultados con los inhibidores de los puntos de control del sistema inmune CTLA-4 y PD-1, de los que ya empieza a haber algún caso publicado.

En conclusión, y de acuerdo con Pedro Iglesias et al<sup>1</sup>, no todos los tumores hipofisarios se comportan de forma indolente, constituyendo algunos de ellos un importante reto diagnóstico y terapéutico. Este hecho justifica el posicionamiento de la Pituitary Society<sup>15</sup> recomendando que una patología de tan baja prevalencia pero muy elevada complejidad sea tratada por Unidades de Excelencia con contrastada experiencia en patología hipofisaria.

## Bibliografía

- Iglesias P, Magallón R, Mitjavila M, Rodríguez Berrocal V, Pian H, Díez JJ. Multimodal therapy in aggressive pituitary tumors. *Endocrinol diabetes y Nutr.* 2019 Nov;15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31740190>.
- Asa SL, Casar-Borota O, Chanson P, Delgrange E, Earls P, Ezzat S, et al. From pituitary adenoma to pituitary neuroendocrine tumor (PitNET): an International Pituitary Pathology Club proposal. *Endocr Relat Cancer.* 2017;24(4):C5–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28264912>.
- Ho KKY, Fleseriu M, Wass J, van der Lely A, Barkan A, Giustina A, et al. A tale of pituitary adenomas: to NET or not to NET: Pituitary Society position statement. *Pituitary.* 2019;22:569–73.
- Lopes MBS. The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary. *Acta Neuropathol.* 2017;134(4):521–35. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00401-017-1769-8>.
- Trouillas J, Roy P, Sturm N, Dantony E, Cortet-Rudelli C, Vienne G, et al. A new prognostic clinicopathological classification of pituitary adenomas: A multicentric case-control study of 410 patients with 8 years post-operative follow-up. *Acta Neuropathol.* 2013;126(1):123–35.
- Kovacs K, Rotondo F, Horvath E, Syro LV, Di Ieva A, Cusimano MD, et al. Letter to the Editor. Vol. 26 *Endocrine Pathology.* Humana Press Inc.;. 2015:93–4.
- Raverot G, Burman P, McCormack A, Heaney A, Petersenn S, Popovic V, et al. European society of endocrinology clinical practice guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(1):G1–24.
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009 Jan;45(2):228–47.
- Imber BS, Lin AL, Zhang Z, Keshavamurthy KN, Deipolyi AR, Beal K, et al. Comparison of Radiographic Approaches to Assess Treatment Response in Pituitary Adenomas: Is RECIST or RANO Good Enough? *J Endocr Soc.* 2019;3(9):1693–706.
- Lelotte J, Mourin A, Fomekong E, Michotte A, Raftopoulos C, Maiter D. Both invasiveness and proliferation criteria predict recurrence of non-functioning pituitary macroadenomas after surgery: A retrospective analysis of a monocentric cohort of 120 patients. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(3):237–46.
- Micko ASG, Wöhrer A, Wolfsberger S, Knosp E. Invasion of the cavernous sinus space in pituitary adenomas: endoscopic verification and its correlation with an MRI-based classification. *J Neurosurg.* 2015;122(4):803–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25658782>.
- McCormack A, Dekkers OM, Petersenn S, Popovic V, Trouillas J, Raverot G, et al. Treatment of aggressive pituitary tumours and carcinomas: Results of a European Society of Endocrinology (ESE) survey. *European Journal of Endocrinology.* 2018;178:265–76.
- Giuffrida G, Ferrà F, Laudicella R, Cotta OR, Messina E, Granata F, et al. Peptide receptor radionuclide therapy for aggressive pituitary tumors: a monocentric experience. *Endocr Connect.* 2019;8(5):528–35. Available from: <https://ec.bioscientifica.com/view/journals/ec/8/5/EC-19-0065.xml>.
- Ji Y, Vogel RI, Lou E. Temozolomide treatment of pituitary carcinomas and atypical adenomas: systematic review of case reports. *Neuro-oncology Pract.* 2016;3(3):188–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27551432>.
- Casanueva FF, Barkan AL, Buchfelder M, Klibanski A, Laws ER, Loeffler JS, et al. Criteria for the definition of Pituitary Tumor Centers of Excellence (PTCOE): A Pituitary Society Statement. *Pituitary.* 2017;20:489–98.