

INMUNOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE TUMORES HIPOFISARIOS AGRESIVOS Y CARCINOMAS

VICTORIA A. RUIZ*, MARIELA GLERAN*

Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear, Hospital Italiano de Buenos Aires,
Buenos Aires, Argentina

*Las autoras comparten la primera autoría

Dirección postal: Victoria A. Ruiz, Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear, Hospital Italiano de Buenos Aires, Tte. Gral. Juan Domingo Perón 4190, 1199 Buenos Aires, Argentina

E-mail: dra.ruizvictoria@gmail.com

Recibido: 19-III-2025

Aceptado: 13-VI-2025

Resumen

Tras el fracaso terapéutico con temozolomida, la quimioterapia de primera línea recomendada para los tumores hipofisarios agresivos y carcinomas hipofisarios, no existen recomendaciones de tratamientos basadas en evidencia sólida. Sin embargo, los inhibidores de puntos de control inmunitarios emergen como una opción terapéutica reciente y prometedora, habiendo generado esperanzas luego de la publicación del primer caso exitoso en 2018.

Los tumores hipofisarios agresivos y carcinomas hipofisarios son infrecuentes, pero de mal pronóstico, debido a su comportamiento invasivo y su alta tasa de recurrencia a pesar de los tratamientos convencionales. Estas neoplasias representan un desafío terapéutico para la endocrinología, dado que pueden provocar complicaciones graves derivadas tanto del crecimiento tumoral como de la secreción hormonal.

En este contexto, y con un entendimiento más profundo del microambiente tumoral de los adenomas hipofisarios, los inhibidores de puntos de control inmunitarios se presentan como una estrategia terapéutica innovadora. Estos agentes actúan reactivando la respuesta inmunológica contra las células tumorales y han mostrado resultados prometedores en diversos tipos de cáncer. Aunque su aplicación en tumores hipofisarios es aún emergente, ofrece nuevas perspectivas terapéuticas que justifican una exploración más detallada.

Este trabajo tiene como objetivo revisar y analizar el papel de la inmunoterapia en el tratamiento de estos tumores. Se pretende evaluar la eficacia, los mecanismos de acción, las evidencias clínicas disponibles y los desafíos actuales de este enfoque terapéutico. Asimismo, se busca identificar los factores que podrían predecir una mejor respuesta a la inmunoterapia en estos pacientes.

Palabras clave: inmunoterapia, tumores hipofisarios, carcinomas hipofisarios, inhibidores de puntos de control, microambiente tumoral

Abstract

Immunotherapy in the treatment of aggressive pituitary tumors and carcinomas

Since the therapeutic failure of temozolomide (TMZ), the first-line chemotherapy recommended against aggressive pituitary tumors (APTs) and pituitary carcinomas (PCs), there have been no solid evidence-based treatment recommendations. However, immune checkpoint inhibitors (ICIs) have emerged as a promising and recent therapeutic option, generating hope after the first successful case was published in 2018.

APTs and PCs are rare tumors with poor prognosis due to their invasive behavior and high recurrence rate

despite conventional treatments. These neoplasms pose a therapeutic challenge in endocrinology as they can cause severe complications resulting from both tumor growth and hormonal secretion.

In this context, and with a deeper understanding of the tumor microenvironment (TME) of pituitary adenomas (PAs), ICIs have emerged as an innovative therapeutic strategy. These agents reactivate the immune response against tumor cells and have shown promising results in various types of cancer. Although their application in pituitary tumors is still emerging, they offer new therapeutic perspectives that justify further investigation.

This study aims to review and analyze the role of immunotherapy in the treatment of APTs and PCs. It seeks to evaluate the efficacy, mechanisms of action, available clinical evidence, and current challenges of this therapeutic approach. Additionally, it aims to identify factors that could predict a better response to immunotherapy in these patients.

Key words: immunotherapy, pituitary tumors, pituitary carcinomas, immune checkpoint inhibitors, tumor microenvironment

PUNTOS CLAVE Conocimiento actual

- Los tumores hipofisarios agresivos y los carcinomas hipofisarios son entidades infrecuentes, pero de mal pronóstico, con alta tasa de recurrencia y mortalidad.
- La temozolomida es el tratamiento de primera línea ante la recidiva tumoral, aunque su eficacia es limitada.

Contribución del artículo al conocimiento actual

- Los inhibidores de puntos de control inmunitario han emergido como una estrategia terapéutica prometedora en casos refractarios a los tratamientos convencionales.
- Este artículo revisa la evidencia actual sobre el uso de inmunoterapia en tumores hipofisarios agresivos y carcinomas hipofisarios.
- Se ha observado que los carcinomas corticotropos son los que muestran una mejor respuesta a este tratamiento innovador.

La nomenclatura de los tumores hipofisarios ha sido objeto de debate en los últimos años. En 2017, un grupo de expertos, compuesto por médicos patólogos, endocrinólogos y neurocirujanos, propuso reemplazar el término “adenoma hipofisario” (PA) por el de PitNET (tumores neuroendocrinos hipofisarios)¹. Esta propuesta tuvo como objetivo reflejar el comportamiento clínico variable de estos tumores, similar a lo que sucede con otros tumores de origen neuroendocrino y, por lo tanto, evidenciar que no siempre presentan un curso benigno tal como sugiere el término adenoma. Aunque el porcentaje es bajo, algunos tumores hipofisarios pueden mostrar características más agresivas, como la invasión de estructuras adyacentes y, en casos raros, desarrollar metástasis, lo que aumenta significativamente la morbimortalidad de los pacientes². Asimismo, se recomendó reemplazar el término “carcinoma hipofisario” (PC), que hacía referencia a los tumores hipofisarios metastásicos, por el de PitNET metastásico¹.

En respuesta a esto, *The Pituitary Society*, publicó ciertas declaraciones de posición oponiéndose a dichos cambios. El argumento fue que estas nuevas sugerencias se basaban en un pequeño subgrupo de adenomas de alto riesgo y no representaba el comportamiento general de los tumores hipofisarios^{3,4}.

A pesar de la controversia generada, los términos PitNET y PitNET metastásico se introdujeron oficialmente en la última clasificación de los tumores endocrinos y neuroendocrinos (ENDO5) de la OMS en 2022.⁵

En la literatura médica actual, los términos PitNET y PAs se utilizan de manera intercambiable. Ambos coexisten y son empleados de forma similar en diversos estudios y artículos científicos. Lo mismo sucede con los términos PitNET metastásicos y PCs.

Epidemiología

Los PAs constituyen aproximadamente el 15% del total de las neoplasias intracraneales. Se ubican en el tercer lugar, en términos de frecuencia, luego de los gliomas y meningiomas⁶.

Cuando se analizan los datos de prevalencia de PAs, es importante diferenciar aquellos que son clínicamente significativos de aquellos que no lo son. Los primeros, tienen la capacidad de

generar un aumento en la morbilidad, ya sea mediante mecanismos de hipersecreción hormonal, por insuficiencia hipofisaria y/o por efecto de masa. Mientras que aquellos que no lo son, suelen ser hallazgos de autopsias y de estudios por imágenes y, en su mayoría, suelen ser pequeños y estables en el tiempo.⁷

Los estudios de bases de datos poblacionales y regionales de varios países, incluidos Argentina, informaron que la prevalencia de PAs clínicamente significativos en la población general es de aproximadamente 1 en 1100 personas⁸.

Patogenia

El 95% de los PAs son neoplasias esporádicas, originadas por la proliferación monoclonal de células hipofisarias debido a mutaciones somáticas. Las mutaciones a nivel germinal, que pueden dar lugar a síndromes familiares hereditarios, son mucho menos frecuentes^{9,10}.

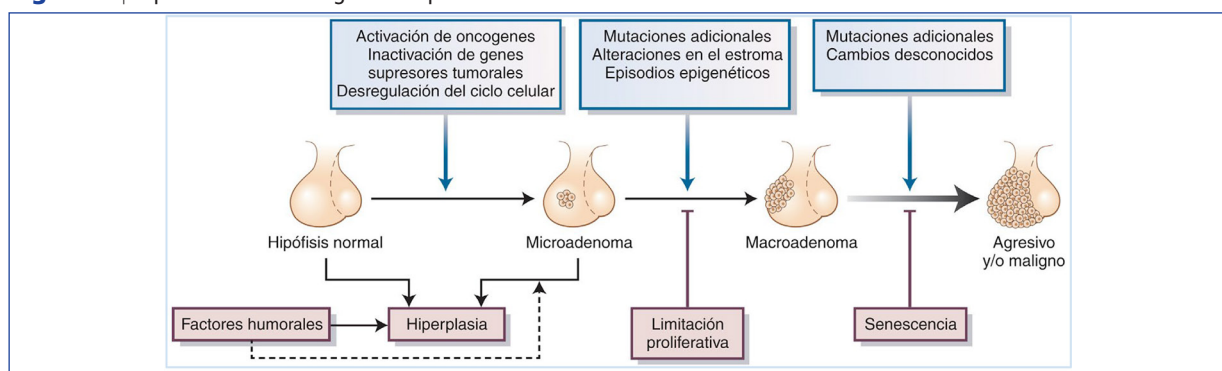
Pese a que la patogenia a nivel molecular de estos tumores aún no está completamente entendida, se sabe que en su tumorigénesis intervienen diferentes mecanismos, tales como la desregulación del ciclo celular, alteraciones en las vías de señalización, y modificaciones epigenéticas que pueden llevar a la inhibición de la expresión de genes supresores de tumores o a la sobreexpresión de oncogenes (Fig. 1)¹⁰. Por ejemplo, en hasta el 40% de los tumores somatotropos, se han identificado mutaciones recurrentes en el gen *GNAS*, que codifica la subunidad α de la proteína G. Estas mutaciones dan como resultado una subunidad $G\alpha$ constitutivamente activa (oncogén GSP) que, mediante la hiperproducción de AMPc, sobreestimula el crecimiento celular y la producción descontrolada de hormona de cre-

cimiento (GH). Esta alteración también se puede encontrar, aunque con una menor frecuencia, en tumores productores de hormona adreno-corticotrópica (ACTH).^{10,11} Por otro lado, en hasta el 40% de los pacientes con enfermedad de Cushing se han encontrado mutaciones somáticas en el gen *USP8*, que codifica una proteasa específica de ubiquitina, lo que trae como consecuencia una mayor producción de proopiomelanocortina (POMC) y ACTH^{11,12}. En la Tabla 1 se destacan los principales genes cuyas mutaciones están asociadas a PAs, y sus respectivos contextos clínicos.

Otro factor implicado en la tumorigénesis de los PAs es el componente humoral. La hipófisis responde tanto a señales centrales del hipotálamo como a señales periféricas que regulan la producción hormonal y la proliferación celular. En condiciones de exceso de estímulo por factores hipotalámicos, la proliferación celular tiende a ser hiperplásica y policlonal, en contraste con la monoclonalidad observada en los PAs. Por ello, se considera que las hormonas hipotalámicas, los factores de crecimiento hipofisarios y las hormonas esteroideas sexuales no inician directamente la carcinogénesis, sino que generan un entorno permisivo que favorece y estimula el crecimiento de células hipofisarias adenomatosas ya transformadas¹⁰.

Por último, la senescencia celular, o detención irreversible del ciclo celular, actúa como un mecanismo de protección antiproliferativo que se activa frente a diversas agresiones, como el daño en el ADN, la inestabilidad cromosómica, la pérdida de señalización de los genes supresores tumorales o la activación de ciertos oncogenes⁹. La activación correcta de este mecanismo de

Figura 1 | Esquema de la tumorigénesis hipofisaria



Adaptado de Melmed S. Williams, 2021¹¹

Tabla 1 | Mutaciones germinales y somáticas asociadas a los adenomas hipofisarios

	Gen	Frecuencia	Asociaciones y características
Mutación germinal	MEN1	<3% de PAs	MEN1. PA en un 50% de los pacientes portadores del gen Subtipo: PRL 60%
	CDKN1B	<1% de PAs	MEN4 PA en un 37% de los pacientes portadores del gen Todos los subtipos
	AIP	2% de PAs	Acromegalia/ Gigantismo familiar. Más frecuente en hombres. Edad temprana (<30 años).
	PRKAR1A	<1% de PAs	Complejo de Carney Más frecuente en mujeres PA en un 10% de los pacientes portadores del gen Subtipo: GH y PRL
Mutación somática	GNAS	30-60% de PAs productores de GH	Síndrome de McCune-Albright
	USP8	30-60% de PAs productores de ACTH	Predominio femenino con microadenoma
	TP53	<1% de PAs	Asociado con un comportamiento tumoral más invasivo y agresivo Mayormente tumores corticotropos
	CTNNB1	<1% de PAs	Asociado con un comportamiento tumoral más invasivo y agresivo

PAs: adenomas hipofisarios; MEN1: neoplasia endocrina múltiple tipo 1; CDKN1B: inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina 1B; MEN4: neoplasia endocrina múltiple tipo 4; AIP: proteína interactuante con el receptor de hidrocarburos aromáticos; PRKAR1A: proteína reguladora de la adenilato ciclasa 1A; GNAS: subunidad alfa de la proteína G; USP8: proteasa específica de ubiquitina 8; TP53: proteína tumoral 53; CTNNB1: catenina beta 1; PRL: prolactina; GH: hormona de crecimiento; ACTH: hormona adrenocorticotrópica^{10,12-14}

defensa, se asocia con el patrón de crecimiento indolente de la mayoría de los PAs, en cambio su disfunción sería crucial para la progresión de los PAs hacia variantes más agresivas¹⁰.
A pesar de que la gran mayoría de los tumores hipofisarios ocurre en forma esporádica, aproxi-

madamente un 5% de los casos son de origen hereditario originados por mutaciones a nivel germinal¹³. Estos tumores suelen presentarse a edades más tempranas, mostrar un comportamiento más agresivo y ser relativamente más refractarios al tratamiento, en contrapartida

con las formas esporádicas¹⁰. Entre los síndromes genéticos más comunes se encuentran las neoplasias endocrinas múltiples de los grupos 1 (MEN1) y 4 (MEN4), el complejo de Carney y los adenomas hipofisarios familiares aislados (FIPA)¹³.

Clasificación

Los tumores hipofisarios, pueden ser clasificados de acuerdo a diferentes criterios: anato-

mopatológico, radiológico, y según su comportamiento o agresividad⁹.

El primero de ellos realiza distinciones basadas en el linaje celular, determinado por la expresión hormonal y la activación de factores de transcripción implicados en su génesis (Tabla 2)^{5,14}. Entre estos factores, se destacan PIT 1, que dirige la diferenciación de células mamosomatotropas, somatotropas, lactotropas y tirotropas¹⁵; TPIT, que impulsa la diferenciación

Tabla 2 | Adaptación de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud de tumores hipofisarios 2022

Linaje celular	Subtipo	Expresión hormonal	Factores de transcripción
Somatotropo	Densamente granulado	GH	PIT 1
Lactotropo	Escasamente granulado	GH	PIT 1
	Densamente granulado	PRL	PIT 1, ER α
	Escasamente granulado	PRL	PIT 1, ER α
Célula madre acidófila		PRL (predominante) y GH	PIT 1, ER α
Tumor mixto somatotropo y lactotropo		PRL	PIT1, ER α
		GH	
Mamosomatotropo		GH (predominante), PRL, subunidad α	PIT1, ER α
Tirotropo		β TSH, subunidad α	PIT1, GATA3
Corticotropo	Densamente granulado	ACTH	TPIT
	Escasamente granulado	ACTH	TPIT
	Células de Crooke	ACTH	TPIT
Gonadotropo		β FSH, β LH, subunidad α o ninguna	SF1, GATA3, ER α
Plurihormonal		Combinaciones múltiples	Combinaciones múltiples
Célula nula		Ninguna	Ninguna

GH: hormona de crecimiento; PRL: prolactina; PIT 1: factor de transcripción PIT 1; ER α : receptor de estrógeno alfa; β TSH: subunidad beta de la hormona estimulante de tiroides; ACTH: hormona adrenocorticotropa; TPIT: factor de transcripción TPIT; β FSH: subunidad beta de la hormona foliculo-estimulante; β LH: subunidad beta de la hormona luteinizante; SF1: factor de transcripción esteroideogénico 1; GATA3: factor de transcripción GATA3

de células corticotropas^{15,16}; y el factor esteroideogénico 1 (SF1), que regula la diferenciación de células gonadotropas¹⁷. También se incluyen otros cofactores como el GATA3 y el receptor de estrógeno α (ER α), útiles para la clasificación en subtipos tumorales^{9,18}. La expresión hormonal se determina mediante técnicas de inmunohistoquímica, abarcando ACTH, GH, prolactina (PRL), la subunidad beta de la hormona estimulante de la tiroides (β TSH), la subunidad beta de la hormona foliculoestimulante (β FSH) y la subunidad beta de la hormona luteinizante (β LH), así como la subunidad alfa de las hormonas glicoproteicas (α SU)⁹. Finalmente, también se debe incluir como parte de la evaluación anatomopatológica, el índice de proliferación Ki-67¹⁹.

Es importante remarcar que algunos PAs pueden no provenir de un linaje celular distintivo. Un ejemplo de esto es el caso del tumor de células nulas, caracterizado por una inmunohistoquímica negativa tanto para los factores de transcripción como para las subunidades hormonales. Otro caso es el de los tumores plurihormonales, que se distinguen por presentar una combinación de diferentes linajes celulares⁵.

La clasificación radiológica de los PAs se basa en dos factores principales: el tamaño tumoral y el grado de invasividad. Según su tamaño, los PAs se dividen en microadenomas, si miden menos de 10 mm, y macroadenomas, si miden igual o más de 10 mm¹⁰. Los tumores que miden más de 40 mm se consideran adenomas gigantes⁹. La invasividad, por su parte, se determina por la extensión del tumor hacia el seno esfenoidal o los senos cavernosos^{9,10}. En relación a esta información, se utilizan dos sistemas principales. El primero es la clasificación de Hardy, que evalúa la invasividad del tumor y su extensión extrasealar, la cual puede ser supraselar o paraselar (Fig. 2A)²⁰. El segundo es la clasificación de Knosp, que cuantifica específicamente la invasión del seno cavernoso, proporcionando una medida precisa de la extensión lateral de las lesiones sellares (Fig. 2B)²¹. Actualmente, la clasificación de Knosp se utiliza ampliamente en la práctica clínica y tiene valor pronóstico. Los grados 3A, 3B y 4, evaluados preoperatoriamente, se asocian con una mayor frecuencia de resecciones incompletas y a la persistencia de restos tumorales, lo

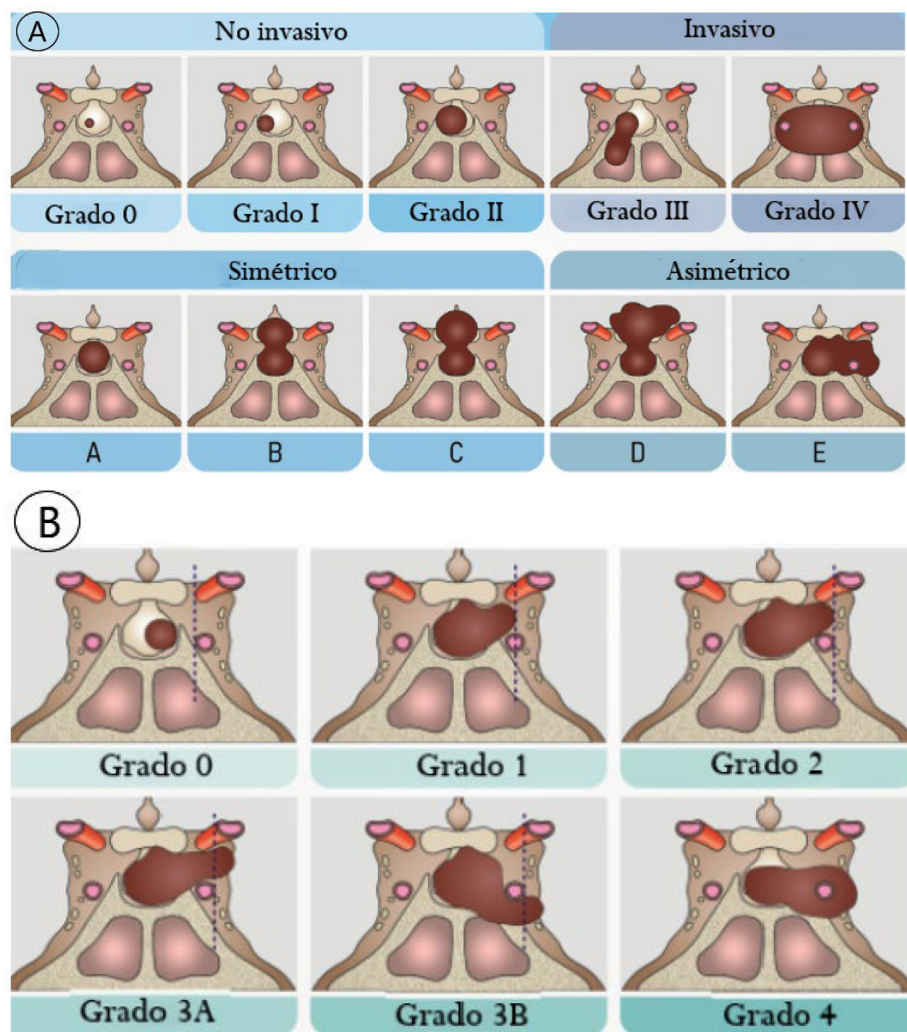
que puede influir en el pronóstico y manejo posterior del paciente²¹.

Finalmente, teniendo en consideración su comportamiento, está claramente establecido que la gran mayoría de los tumores hipofisarios son benignos, de lento crecimiento y pueden ser controlados con cirugía y terapias médicas convencionales¹⁹. Sin embargo, existe un pequeño grupo, que representa un 2 a 10 % del total de los tumores hipofisarios, que tiene un comportamiento más agresivo, con múltiples recurrencias a pesar del enfoque terapéutico estándar. Estos tumores son conocidos como *adenomas agresivos* (APTs), anteriormente denominados *adenomas atípicos*^{9,19,22}. La incidencia de estos tumores es difícil de estimar y esto se debe principalmente a la falta de uniformidad para su definición/diagnóstico, sumado a que muchas veces no son reportados en forma separada con los PAs de curso clínico benigno²².

Según la *European Society of Endocrinology*, un APTs se define como un tumor radiológicamente invasivo con un crecimiento inusualmente rápido, o como un tumor que presenta un crecimiento clínicamente relevante a pesar de la instauración de las terapias estándar óptimas: cirugía, radioterapia y tratamientos médicos convencionales¹⁹. Sin embargo, existe controversia a la hora de definir los criterios para determinar qué implica un "crecimiento inusualmente rápido o clínicamente relevante". Según Reverot y col., un crecimiento relevante es aquel responsable de la aparición o empeoramiento de signos y síntomas neuro-oftalmológicos, y un crecimiento rápido se define como un aumento del 20% del diámetro tumoral en 6 a 12 meses²³.

La invasividad sirve para orientar, pero no para definir completamente a los APTs. Puede ocurrir en hasta el 40% de la totalidad de los PAs al momento del diagnóstico y se asocia a resecciones quirúrgicas incompletas⁹ y, por lo tanto, a mayores tasas de nuevos crecimientos o recurrencia, pudiendo llegar al 50% dentro de los 5 años de seguimiento²⁴. Es decir, invasividad y agresividad no son conceptos equivalentes ya que no todos los tumores invasivos muestran un desarrollo clínico que cumpla con todas las características y criterios de los APTs. De igual manera, el tamaño tumoral tampoco se correlaciona con la agresividad, más allá de

Figura 2 | Sistemas de clasificación utilizados para caracterizar la invasividad de los adenomas hipofisarios A: Sistema de clasificación de Hardy: Los tumores de silla turca pueden ser no invasivos (grado 0, intactos con contorno normal; grado I, intactos con suelo abombado, o grado II, fosa hipofisaria intacta, agrandada) o invasivos (grado III, destrucción selar localizada, o grado IV, destrucción difusa). Los tumores supraselares pueden ser simétricos (grado A, cisterna supraselar solamente; grado B, receso del tercer ventrículo, o grado C, tercer ventrículo anterior completo) o asimétricos (grado D, extradural intracraneal, o grado E, extradural extracraneal [seno cavernoso]). B: Sistema de clasificación de Knosp: Grado 0, sin afectación del seno cavernoso; grados 1 y 2, el tumor empuja hacia la pared medial del seno cavernoso, pero no va más allá de una línea hipotética que se extiende entre los centros de los dos segmentos de la arteria carótida interna (grado 1) o va más allá de dicha línea, pero sin pasar una línea tangente a los márgenes laterales de la arteria (grado 2); grado 3, el tumor se extiende lateralmente a la arteria carótida interna dentro del seno cavernoso en la porción superior (3A) o inferior (3B), grado 4, revestimiento total de la arteria carótida intracavernosa



Adaptado de Di Ieva A, 2014²³

que la mayoría de los APTs suele presentarse como macroadenomas al momento del diagnóstico^{9,19,22}.

A nivel anatomopatológico, los APTs se caracterizan por la presencia de al menos dos de los siguientes tres marcadores de proliferación

celular: un índice mitótico superior a 2 mitosis por 10 campos de gran aumento, un índice Ki67 mayor o igual al 3%, y una inmunorreactividad de p53 en más del 10% de las células¹⁹. La combinación de estos parámetros histopatológicos con la invasividad del tumor aumenta la sensi-

bilidad para identificar tumores hipofisarios con un mayor riesgo de progresión o recurrencia²⁵.

Este enfoque fue respaldado por un estudio que incluyó a 410 pacientes con un seguimiento postoperatorio de 8 años, a partir del cual se desarrolló un novedoso sistema de grados para los adenomas hipofisarios, denominada clasificación de Trouillas (Tabla 3)²⁵. Posteriormente, esta categorización fue validada en otras 5 cohortes independientes²⁶⁻³⁰. Según la clasificación de Trouillas, los tumores invasivos y proliferativos (grado 2b) presentan un pronóstico significativamente más desfavorable, con probabilidades de persistencia o progresión tumoral 25 y 12 veces mayores, respectivamente, en comparación con los tumores no invasivos (grado 1a)²⁵. Este enfoque ha demostrado tener un importante valor pronóstico, permitiendo predecir la probabilidad de remisión completa postoperatoria o de progresión tumoral, independientemente del subtipo tumoral, lo que la convierte en una herramienta útil para la selección de la terapia posoperatoria²³.

Sin embargo, a pesar de que varios estudios independientes han validado esta categorización clinicopatológica y de los avances que representa la clasificación de Trouillas, el nuevo sistema de tumores hipofisarios de la OMS 2022 no incorpora ningún método de estratificación de pronóstico, limitándose a considerar ciertos tipos y subtipos como más agresivos^{5,31}.

Por último, los PCs o PitNET metastásicos son más infrecuentes que los APTs, con una incidencia cercana al 0.1-0.5%, y una alta tasa de mortalidad (66% al año del diagnóstico). Se definen por la presencia de metástasis fuera o dentro del sistema nervioso central (SNC)^{9,22}. En general, se asocian con un Ki67 > 10% y los subtipos malignos más comunes son los carcinomas lactotropos y corticotropos²³.

Tumores hipofisarios agresivos y carcinomas

Los APTs pueden desarrollarse a partir de cualquiera de los tipos celulares hipofisarios, pero se demostró que ciertos tipos histológicos, llamadas lesiones de alto riesgo, o determinadas situaciones clínicas, están mayormente asociadas a una evolución más agresiva. Entre estas se incluyen:

- Tumores lactotropos en hombres, especialmente macroadenomas o tumores gigantes que no responden a cabergolina
- Macroadenomas invasivos corticotropos
- Macroadenomas invasivos somatotropos escasamente granulados
- Tumores corticotropos silentes que se vuelven secretores de ACTH tras años de seguimiento
- Tumores que recidivan rápidamente tras cirugía o radioterapia.
- Adenomas plurihormonales, célula nula y células de Crooke^{3,5,22}

En 2022, la *European Society of Endocrinology* publicó un estudio multicéntrico que incluyó a 171 pacientes con APTs y PCs (encuesta ESE). Este estudio, el más grande hasta la fecha sobre esta problemática, analizó la presentación clínica inicial, la evolución y el tratamiento de estos pacientes. Del total, el 32% correspondía a prolactinomas, seguidos por tumores corticotropos (30%) y adenomas no funcionantes (27%)³². En comparación con los tumores hipofisarios benignos, los secretores de ACTH estaban sobrerrepresentados en los APTs/PC²².

La mayoría de los APTs se diagnostican en hombres de mediana edad, excepto los tumores secretores de GH, que son más comunes entre las mujeres²². Más de la mitad de los casos presentan un curso clínico agresivo desde el diagnóstico, mientras que el resto pueden iniciar como tumores benignos y posteriormente de-

Tabla 3 | Clasificación clinicopatológica de los adenomas hipofisarios (clasificación de Trouillas)

Grado 1a	Tumor no invasivo
Grado 1b	Tumor no invasivo y proliferativo
Grado 2a	Tumor invasivo
Grado 2b	Tumor invasivo y proliferativo
Grado 3	Tumor metastásico (metástasis cerebrosпинаles o sistémicas)

sarrollar un comportamiento más agresivo, generalmente dentro de los primeros 5.5 años de seguimiento²². Según datos de la encuesta ESE 2022 la mayoría de estos tumores eran macroadenomas invasivos al momento del diagnóstico, y solo un 20% no mostraba invasividad. El cambio de comportamiento fue especialmente notable en prolactinomas y tumores secretores de GH. Además, se destacó que la transformación de tumores no funcionantes en secretores, particularmente en corticotropos silentes, era un indicador de mayor agresividad³².

En estos tumores, las metástasis suelen diagnosticarse entre 3 y 9 años luego del diagnóstico inicial del PAs, afectando comúnmente SNC, ganglios linfáticos del cuello, hígado, hueso y pulmón. Los tumores secretores de ACTH parecen tener mayor tendencia a diseminarse sistemáticamente, especialmente hacia hueso e hígado^{22,32}. Se recomienda realizar estudios imagenológicos o funcionales en casos de síntomas específicos o discordancia entre hallazgos bioquímicos e imagenológicos¹⁹.

Tratamiento multimodal de los adenomas hipofisarios agresivos y carcinomas

Los APTs y PCs son tumores invasivos, de rápido crecimiento y con una alta tasa de recurrencia, por lo cual representan un desafío terapéutico. Las opciones convencionales incluyen la cirugía, el tratamiento farmacológico y la radioterapia, cada una con indicaciones y limitaciones específicas^{33,34}.

Ante la recidiva tumoral, la re-cirugía siempre debe considerarse en primer lugar, especialmente cuando existe compresión de estructuras locales, incluso en el caso de pacientes con múltiples cirugías previas. Sin embargo, los beneficios de resecciones incompletas siempre deben sopesarse con el riesgo de daño a estructuras circundantes¹⁹. Según datos de la encuesta ESE, el 77,4% de los APTs y el 80,5% de los PCs se sometieron a cirugía en al menos dos ocasiones, y el 27,9% lo hicieron en más de cuatro oportunidades^{19,32}.

Los APTs suelen responder mal a los tratamientos farmacológicos estándar utilizados para tumores no agresivos y, a menudo, desarrollan resistencia a su acción. Dependiendo del tipo tumoral, se utilizan fármacos como los

análogos de la somatostatina, antagonistas del receptor de hormona del crecimiento y agonistas de la dopamina con el objetivo de controlar tanto la secreción hormonal como el crecimiento tumoral^{19,23}. En el caso de los macroprolactinomas, la resistencia completa a los agonistas de la dopamina se define como la falta de normalización de los niveles de prolactina y una disminución del tamaño tumoral <50% con dosis de cabergolina de hasta 2.5 mg/día, lo cual ocurre más frecuentemente en pacientes de sexo masculino, tumores invasivos y gigantes¹⁹. De manera similar, en la acromegalia, la resistencia al tratamiento farmacológico ocurre en el 10% de los pacientes, caracterizándose por una falta total de respuesta bioquímica y tumoral¹⁹. En los tumores corticotropos agresivos, que están asociados con una morbilidad significativa debido al exceso de cortisol, los fármacos que inhiben su síntesis a nivel adrenal, así como la adrenalectomía bilateral, no han mostrado beneficios claros¹⁹. Además, los tumores gonadotropos o no funcionantes agresivos tampoco responden a los tratamientos farmacológicos, lo que limita la eficacia de estas opciones¹⁹.

Por otro lado, se demostró que la radioterapia reduce significativamente el riesgo de recurrencia de los PAs³⁵. Su uso debe considerarse en casos de tumores no funcionantes con remanente tumoral posterior a la cirugía, mayormente si presentan marcadores histológicos indicativos de APTs; así como también en aquellos tumores funcionantes que continúan creciendo luego de la cirugía y del tratamiento médico¹⁹. Sin embargo, ya que sus resultados no son inmediatos, siempre debe ser considerada como un complemento terapéutico²³.

Finalmente, cuando los tratamientos mencionados anteriormente no logran controlar el crecimiento tumoral, la quimioterapia se presenta como una alternativa y la monoterapia con temozolamida (TMZ) es la opción de primera línea¹⁹. Su mecanismo de acción consiste en generar daño a nivel del ADN mediante la metilación de sus bases, llevando en última instancia a la apoptosis de las células tumorales³⁶. Sin embargo, como su efecto es contrarrestado por la O6-metilguanina-ADN metiltransferasa (MGMT), una enzima reparadora del ADN que elimina los grupos metilos añadidos por la TMZ,

es conveniente evaluar su expresión previo al inicio de la terapia ya que la alta presencia de esta enzima se asocia con una respuesta deficiente al tratamiento^{19,36}.

El esquema de quimioterapia más comúnmente utilizado consiste en administrar una dosis de TMZ de 150-200 mg/m² durante 5 días consecutivos cada 4 semanas y se evalúan bioquímica y radiológicamente sus resultados luego de 3 ciclos. Si se observa una progresión radiológica, la TMZ debe suspenderse; de lo contrario, el tratamiento se extiende durante al menos 6 meses, considerando una duración más prolongada si se observa un beneficio terapéutico continuo^{19,22}.

En pacientes con rápido crecimiento tumoral que no han recibido dosis máximas de radioterapia, es posible combinar TMZ con radioterapia, siguiendo el modelo de Stupp. Este protocolo consiste en administrar TMZ a 75 mg/m²/día durante un mes, en concomitancia con 6 semanas de radioterapia, y luego continuar con monoterapia de TMZ a 150-200 mg/m² durante 5 días consecutivos cada 4 semanas, por un total de 6 meses^{19,37}.

Sin embargo, a pesar de todas estas estrategias, la tasa de respuesta de los APTs/PCs a la TMZ es baja, cercana al 40%. De hecho, según la encuesta ESE 2022, aunque el 91% de los pacientes recibió TMZ, solo el 9.6% tuvo una respuesta completa, el 30.1% una respuesta parcial, el 28.1% mantuvo la enfermedad estable, y el 32.2% mostró progresión^{32,38}. Además, los tiempos promedio hasta la progresión después del tratamiento son cortos, y una segunda exposición a TMZ rara vez es efectiva^{19,32}.

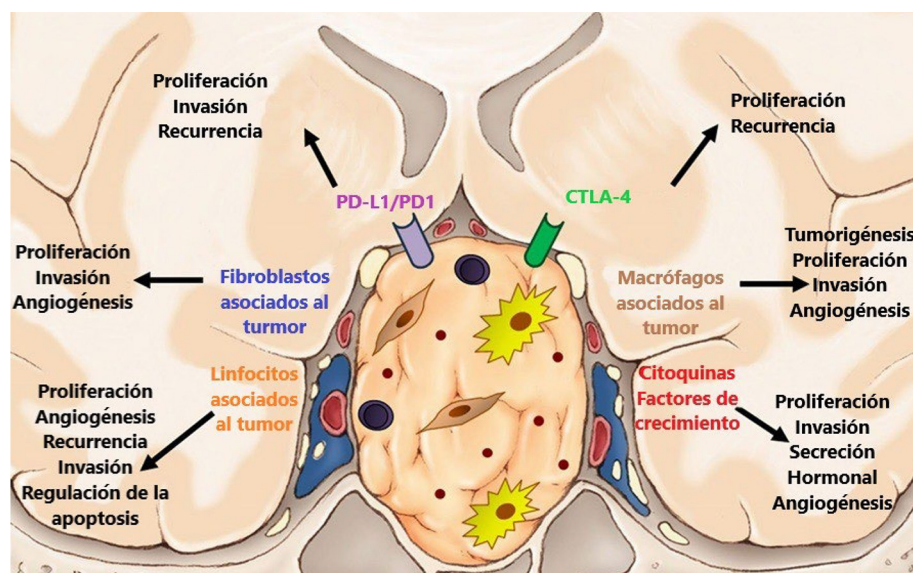
En conclusión, aunque la quimioterapia con TMZ y su combinación con radioterapia representan enfoques valiosos en el tratamiento de los APTs/PC, la baja tasa de respuesta observada resalta la necesidad de desarrollar estrategias terapéuticas más efectivas. La creciente evidencia sobre el potencial de la inmunoterapia con los inhibidores de puntos de control inmunológicos (ICIs), emerge como una opción prometedora, especialmente tras el reporte del primer caso exitoso en 2018^{39,40}.

Microambiente tumoral en los adenomas hipofisarios

El término microambiente tumoral (MT) se refiere al medio en el que se desarrollan las células tumorales y a la interacción dinámica entre estas y su entorno. Incluye estructuras como los vasos sanguíneos y linfáticos, células inmunitarias, células no tumorales como los fibroblastos, que secretan citocinas y factores de crecimiento y elementos de la matriz extracelular (Fig. 3)³⁷. La interacción entre todos estos componentes pueden modular el inicio, la progresión y la invasión tumoral, así como también influir en la respuesta terapéutica⁴¹. Aunque el MT se considera un objetivo terapéutico para muchos tipos de cáncer y una herramienta pronóstica valiosa, su estudio en los PAs aún está en desarrollo³⁷.

En el MT de los PAs, las células inmunitarias desempeñan un papel crucial en la carcinogénesis. Principalmente, se encuentran macrófagos y linfocitos T, aunque también pueden hallarse, aunque en menor medida, otras subpoblaciones celulares como linfocitos B, células FOXP3+, neutrófilos, *natural killers* (NK) y mastocitos⁴¹. Es importante remarcar que algunos componentes ejercen acciones antitumorales, como los macrófagos asociados a tumor de tipo 1 (M1), los linfocitos T CD8+ citotóxicos, células T de memoria CD8+ (CD8+CD45RO+), CD4+ *helper* 2 y las NK (CD56+); mientras que otros componentes, como los macrófagos asociados a tumor de tipo 2 (M2), las células T reguladoras (CD4+CD25+FoxP3+) y T CD4+ *helper* 2 son pro carcinogénicos y están reclutados por las propias células tumorales a través de la liberación de determinadas citoquinas, especialmente IL-8, CCL2, CCL3 y CCL4^{37,41}.

En comparación con la glándula hipofisaria normal, los PAs presentan una mayor proporción de células T CD4+ mientras que presentan una menor proporción de T CD8+ dando como resultado una proporción CD8:CD4 reducida con tendencia a la carcinogénesis⁴¹. De un modo similar, los macrófagos predominantes son los M2 (pro tumorales), mientras que los M1 (antitumorales) son más típicos de la glándula hipofisaria normal. Incluso, los M2 son las células inmunitarias más abundantes de los PAs y se han re-

Figura 3 | Esquema del microambiente tumoral de los adenomas hipofisarios

Adaptado de Marqués P, 2022⁴¹

lacionado directamente a la iniciación, tamaño, proliferación y sobre todo con la invasión tumoral^{37,41,42}.

Las células inmunitarias que infiltran los PAs, principalmente células T y macrófagos, pueden además modular la expresión de los receptores de puntos de control inmunitarios: PD-L1 (ligando 1 de muerte celular programada) y CTLA-4 (proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos)⁴¹. La tasa de expresión de PD-L1 en los PAs varía entre el 18% y el 36%, siendo mayor en los adenomas funcionantes, principalmente tumores somatotropos y prolactinomas, y menor en los corticotropos⁴¹. Según una gran cohorte de estudio que incluyó 264 PAs solo el 20% de los corticotropos tenían una expresión de PD-L1 superior al 1%. Por el contrario, los tumores somatotropos y lactotropos tenían una expresión de PD-L1 superior al 1% en el 100% y el 70% de los casos, respectivamente, y esta expresión era superior al 50% en el 50% y el 41% de los casos, respectivamente⁴³. Parecería ser, que además de un papel potencial en la predicción de la capacidad de respuesta a los ICIs, la expresión de PD-L1 en los PAs también puede estar relacionado con la agresividad del tumor. De hecho, aunque de manera inconsistente, los estudios han identificado asociaciones entre la expresión de estas moléculas y la invasividad/proliferación de las PAs^{41,42}. Los receptores CTLA-4 también se expre-

san en los PAs, aunque en niveles más bajos que PD-L1, y no parecería diferir entre los diferentes tipos celulares⁴¹.

Dentro del MT también se encuentran las células folículoestrelladas y los fibroblastos asociados al tumor (FAT). Las primeras, están vinculadas con la regulación de la secreción hormonal, así como también con la secreción de factores de crecimiento y citoquinas. Por ejemplo, en pacientes con acromegalia se ha demostrado asociación entre dichas células y los niveles hormonales de GH y prolactina⁴². Por otro lado, los FAT, secretan factores de crecimiento, citoquinas, quimiocinas y componentes de la matriz extracelular, que pueden inducir cambios en el MT, favoreciendo la proliferación e invasividad de las células tumorales hipofisarias⁴¹. Se ha demostrado que los FAT están implicados en el crecimiento tumoral, la invasión, las metástasis, la quimiorresistencia y la angiogénesis tumoral.⁴² Este último proceso genera neovasos los cuales tienen la característica de ser desorganizados y tener una funcionalidad deteriorada, provocando mala perfusión e hipoxia tumoral con una menor respuesta inmune antitumoral⁴².

En conclusión, el MT parece desempeñar un papel relevante en la biología y agresividad de las PAs. Un conocimiento más profundo de estos procesos no solo permitirá comprender mejor los mecanismos implicados en la tumo-

rigénesis, crecimiento y agresividad de los PAs, sino que también facilitará la identificación de marcadores pronósticos, contribuyendo así a una selección más precisa de los pacientes candidatos a terapias innovadoras. La expresión de reguladores de puntos de control inmunológico, como PD-L1 y CTLA-4, y su asociación con un comportamiento más agresivo e invasivo, justifican la exploración del papel de la inmunoterapia en el tratamiento de los APTs/PCs^{6,37,41}.

Inmunoterapia en tumores hipofisarios agresivos y carcinomas

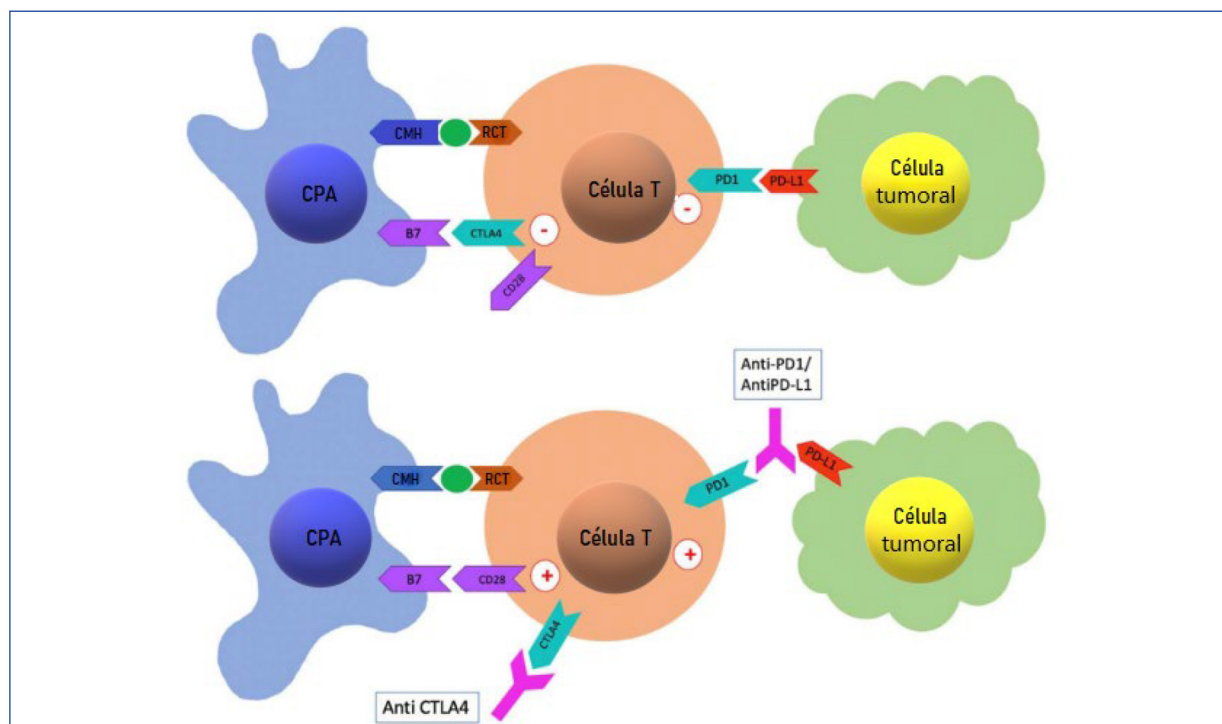
Los ICIs comenzaron a utilizarse hace más de una década y han revolucionado el enfoque de la enfermedad oncológica. Actualmente, son considerados el estándar de atención en el tratamiento de varios tipos de cáncer, incluyendo

tanto neoplasias malignas hematológicas como cáncer de órganos sólidos⁴⁴.

Actúan sobre moléculas reguladoras que inhiben la activación de las células T citotóxicas anti-tumorales. Existen 3 sitios blancos principales de acción: anti-CTLA4, anti PD-1 (proteína de muerte celular programada 1) y anti PD-L1, que se dirigen respectivamente, a los receptores CTLA 4 y PD-1 presentes en la superficie de las células T, o al PD-L1 expresado en la superficie de células tumorales. De esta forma los ICIs bloquean la señal inhibidora ocasionando una mayor activación de las células T y una mayor respuesta inmune antitumoral.⁶ Dentro de los anticuerpos monoclonales que bloquean CTLA-4 se incluye el ipilimumab, mientras que nivolumab y pembrolizumab se consideran anti PD-1/PD-L1 (Fig. 4)⁴⁴.

Estos fármacos surgieron como una opción terapéutica, innovadora y prometedora, a las te-

Figura 4 | Mecanismo de acción de los fármacos inhibidores del punto de control inmunológico



La activación de las células T requiere la presentación del antígeno tumoral al receptor de las células T (RCT) mediante el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) en la célula presentadora de antígeno (CPA) y también la coestimulación a través de B7 en la unión de la CPA a CD28 en la célula T. La proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos (CTLA 4) es una molécula inhibidora que se une a B7 con mayor afinidad que CD28 y regula negativamente las células T. Además, PD1 en las células T se une a PD-L1 expresado por células tumorales, que también actúa para regular negativamente las células T. Los inhibidores de puntos de control inmunológico, incluidos los anticuerpos monoclonales anti-CTLA4, anti-PD1 y anti-PD-L1, bloquean la interacción de B7 con CTLA4 y PD1 con PD L1, eliminando la señal inhibidora y regulando positivamente las células T.

Adaptado de Lamb LS, 20207

rapias convencionales para el tratamiento de los APTs y PCs refractarios. En 2018, el grupo de Lin y col. reportó el caso pionero de una paciente de 35 años con un PCs corticotropo que no respondió adecuadamente a múltiples tratamientos, incluyendo cirugías, radioterapia, pasireotida, ketoconazol, cabergolina, y TMZ. Ante el crecimiento tumoral y el desarrollo de metástasis a nivel hepático y en el SNC, se implementó un tratamiento combinado con ipilimumab (anti CTLA-4) y nivolumab (anti PD-1), lo que resultó en una reducción del 92% en el volumen de la metástasis hepática dominante y del 59% en la enfermedad intracraneal. Simultáneamente, reportaron una normalización de los niveles de ACTH, pasando de 45 500 pg/mL a 66.0 pg/mL³⁹.

Para comprender mejor los mecanismos detrás de esta significativa respuesta, se secuenció el exoma completo de las biopsias del PA y de la metástasis hepática resistente a TMZ³⁹. Se sabe que la TMZ, solo es efectiva en tumores con un mecanismo de reparación del ADN funcional, conocido como reparación de errores de emparejamiento (MMR, o *mismatch repair* por sus siglas en inglés). Este complejo incluye genes como *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2*, cuyas proteínas codificantes actúan en la fase S del ciclo celular, identificando apareamientos incorrectos en las bases del ADN. La TMZ puede inducir mutaciones en cualquiera de estos componentes del complejo MMR, lo que resulta en la acumulación de mutaciones somáticas, fenómeno conocido como hipermutación⁴⁵. En el caso de la paciente, se evidenció la presencia de una inactivación del gen MMR *MSH6* e hipermutación somática únicamente a nivel de la metástasis hepática que había sido expuesta a los efectos alquilantes de la TMZ, pero se encontraba ausente en el tumor hipofisario sin exposición a la misma³⁹. Se concluyó que la resistencia al tratamiento con TMZ, el aumento de la inmunogenicidad tumoral (con mayor expresión de CTLA-4 y PD-L1) y la posterior sensibilidad a la inmunoterapia podrían atribuirse a dichos cambios³⁹. Los tumores con déficit en la MMR y una alta carga mutacional (TMB) tienen una mayor sensibilidad a los ICIs porque se supone que la reparación defectuosa del daño del ADN genera neo-antígenos que sensibilizan a los tumores frente a la inmunoterapia⁴⁵.

La importancia de estos hallazgos se reflejó en un seguimiento a largo plazo documentado

por Lin y col. en 2021, donde se informó que la paciente continuaba respondiendo al tratamiento con ICIs y, de manera destacada, se encontraba viva 42 meses después del inicio del mismo. Esta notable respuesta, tanto tumoral como bioquímica, estableció las bases para el manejo de los APTs/PCs con inmunoterapia, especialmente en aquellos casos donde falla la TMZ³⁹.

Esta evidencia se complementa con un estudio adicional que demostró la eficacia del bloqueo de PD-L1 en modelos murinos con enfermedad de Cushing. En este trabajo, se logró reducir los niveles plasmáticos de ACTH, disminuir el crecimiento tumoral y aumentar la supervivencia, lo que refuerza el potencial de la inmunoterapia en estos contextos⁴⁶.

A partir de estos hallazgos y hasta la actualidad, se han documentado un total de 29 APTs/PCs tratados con inmunoterapia (Tabla 4). La mayoría de éstos han sido reportes de casos individuales^{32,45,47-53}, a excepción de un ensayo clínico de fase 2 que incluyó cuatro casos⁵⁴, y una cohorte más amplia de 15 pacientes que evaluó la efectividad de los ICIs en condiciones de práctica clínica real⁵⁵. Es relevante mencionar que tres de estos 15 casos ya habían sido publicados previamente^{48,51}.

En 2024, se publicó un artículo que describió la totalidad de los casos de APTs y PCs refractarios a tratamientos convencionales, que habían sido tratados con ICIs hasta el momento⁵⁶. El estudio analizó la eficacia del tratamiento considerando la respuesta radiológica (RR) y bioquímica (RB) obtenida tras el tratamiento. Se incluyeron 13 APTs y 16 PCs. Dieciocho de los tumores eran secretores de ACTH, 7 eran prolactinomas y, por último, 4 resultaron tumores hipofisarios no funcionantes (NF)⁵⁶ (Fig. 5).

Veinticinco de los veintinueve casos publicados informaron datos sobre la elección de ICIs y posología. Se utilizó nivolumab en terapia combinada con ipilimumab en 17/25 casos, y en 12 de estos fue seguido de terapia de mantenimiento con nivolumab. En dos casos de PAs secretores de ACTH, se utilizó un enfoque secuencial con nivolumab seguido de ipilimumab. En seis casos se utilizó pembrolizumab como monoterapia y en un único caso se asoció pembrolizumab con pazopanib⁵⁶.

Es importante destacar que en dicho artículo se consideró una respuesta radiológica positiva (RRP) cuando, tras el tratamiento con ICIs, se

Tabla 4 | Total de casos reportados de pacientes con adenomas hipofisarios agresivos y carcinomas, tratados con inmunoterapia

Autor/s Año	Subtipo tumoral	PDL1	Tratamiento	Respuesta radiológica	Respuesta bioquímica
Lin y col. ³⁹ (2018)	PCs corticotropo	-	IPI+NIVO*	RP y luego ED	EE
Caccese y col. ⁴⁷ (2020)	APTs corticotropo (silente)	-	PBZ	PE	PB
Duhamel y col. ⁴⁸ (2020)	PC corticotropo	-	IPI + NIVO*	ED y luego PD	RP y luego PB
Majd y col. ⁵⁴ (2020)	APTs Lactotropo	-	IPI + NIVO	PE	PB
	PC corticotropo	-	PBZ	RP	RP
	PC corticotropo	-	PBZ	RP	RC
	PC-NF	-	PBZ	EE	NE
	PC Lactotropo	-	PBZ	PE	PB
Sol y col. ⁴⁹ (2020)	PC Corticotropo	NE	IPI + NIVO*	EE	RP
Lamb y col. ⁵⁰ (2020)	PC-NF	-	IPI + NIVO*	RP y luego PE	NE
Goichot y col. ⁵¹ (2021)	PC Lactotropo	+	IPI + NIVO*	RP	RC
Burman y col. ³² (2022)	APTs corticotropo	NE	NE	PE	NE
	PC	NE	NE	PE	NE
	Corticotropo	NE	NE	PE	NE
	PC	NE	NE	PE	NE
Shah y col. ⁴⁵ (2022)	APTs corticotropo	NE	IPI + NIVO*	RC	RC
Feola y col. ⁵² (2022)	PC-NF	+	PBZ	RP	NE
Ilie MD y col. ⁵⁵ (2022)	APTs corticotropo	NE	IPI + NIVO	PE	PB
	APTs-NF	+	IPI + NIVO*	EE y luego PE	NE
	APTs Lactotropo	-	IPI + NIVO	EE y luego PE	PB
	APTs corticotropo	+	IPI + NIVO	EE y luego PE	PB
	APTs corticotropo	-	NIVO y luego IPI (secuencial)	EE y luego PE	NE
	APTs corticotropo	-	IPI + NIVO*	EE	NE
	APTs Lactotropo	+	IPI + NIVO*	EE y luego PE	RP y luego PB
	PC Corticotropo	-	IPI + NIVO	PE	NE
	APTs corticotropo	-	NIVO y luego IPI (secuencial)	EE y luego PE	EE y luego PB
	PC Lactotropo	NE	IPI + NIVO*	EE y luego PE	RP y luego PB
	PC Corticotropo	-	IPI + NIVO*	RP	RC
	PC Corticotropo	-	IPI + NIVO*	ED	NE
	APTs Lactotropo	+	PBZ**	PE	NE
Medina y col. ⁵³ (2023)	APTs Lactotropo	+	PBZ**	PE	NE

APTs: adenoma hipofisario atípico; PC: carcinoma hipofisario; NF: tumor no funcionante; IPI: ipilimumab; NIVO: nivolumab; NE: no especificado; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; EE: enfermedad estable; ED: enfermedad disociada; PR: progresión radiológica; PB: progresión bioquímica

* Seguimiento de mantenimiento con NIVO

** Pembrolizumab asociado a pazopanib

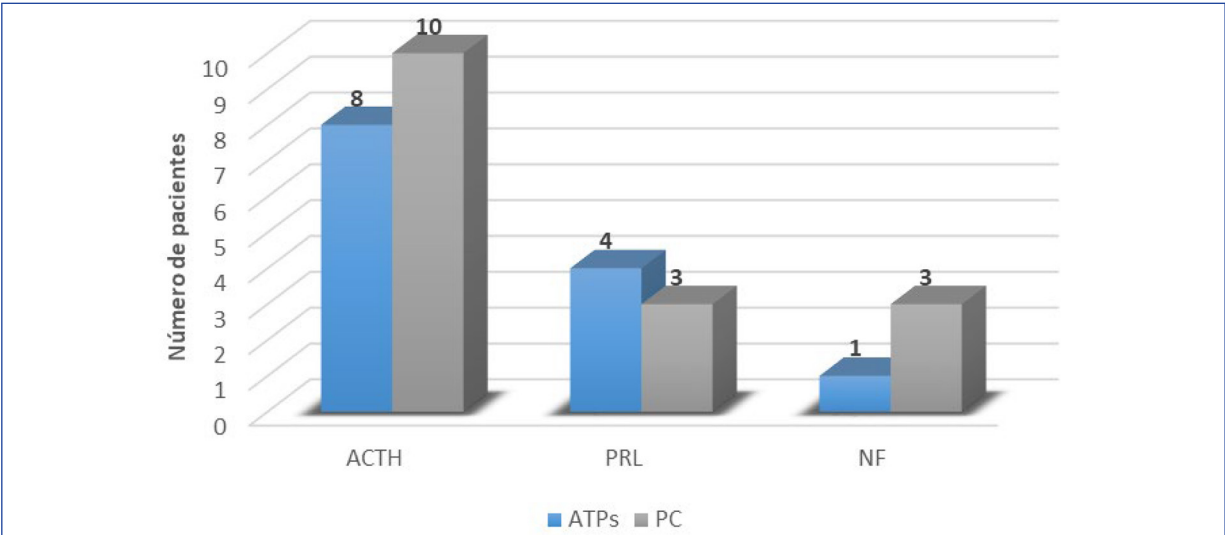
observó una respuesta radiológica parcial (RP), completa (RC) o enfermedad estable (EE). Al evaluar la totalidad de los PAs, la RRP al tratamiento con ICIs fue de 18/29 pacientes. De estos, 7/29 mostraron una RP, 10/29 mantuvieron EE, y solo 1/29 alcanzó una RC. Sin embargo, 9/29 de los pacientes experimentaron progresión de la enfermedad (PE), y 2/29 presentaron una

respuesta disociada (ED), donde las metástasis disminuyeron, pero el tumor primario continuó progresando⁵⁶.

La RRP fue similar al comparar PCs con APTs, con 10/16 y 8/13 respectivamente (Fig. 6)⁵⁶.

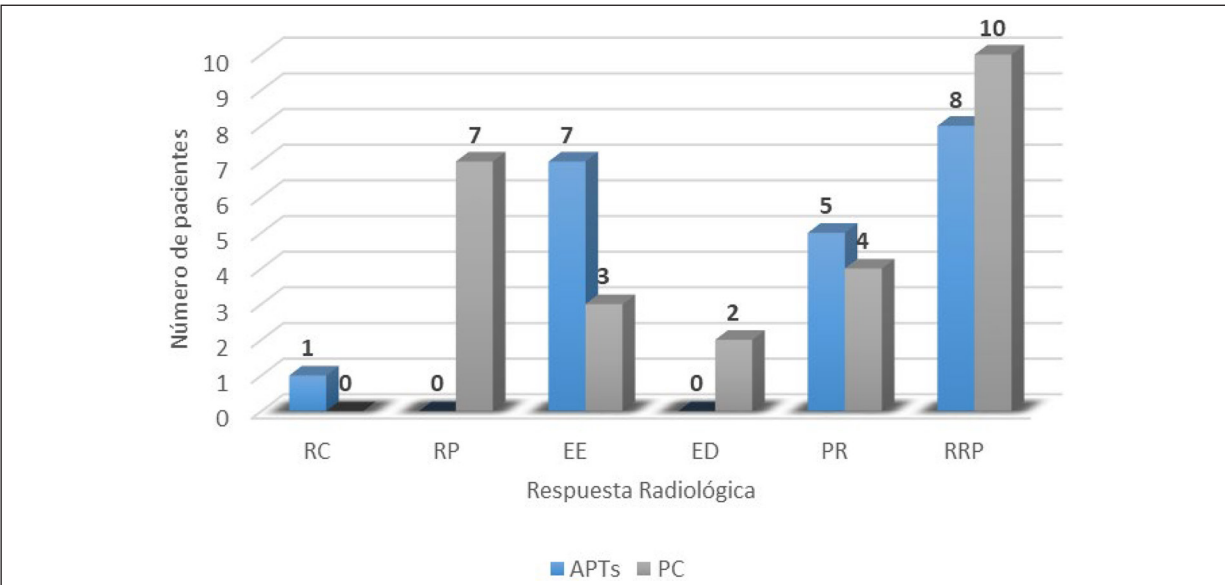
En los PCs secretores de ACTH, se observó una RRP tras el uso de ICIs en 5/10 casos, así como en 5/8 de los APTs corticotropos. En los PCs produc-

Figura 5 | Distribución de los 29 adenomas hipofisarios reportados, clasificados según subtipo hormonal y comportamiento agresivo o metastásico



ACTH: hormona adrenocorticotrópica; PRL: prolactina; NF: tumor no funcionante; APTs: adenoma hipofisario agresivo; PC: carcinoma hipofisario

Figura 6 | Respuesta radiológica a los inhibidores de puntos de control inmunitario en 29 pacientes con adenomas hipofisarios según su comportamiento, agresivo o metastásico



RRP: respuesta radiológica positiva; RP: respuesta parcial; EE: enfermedad estable; ED: enfermedad disociada; PR: progresión radiológica; APTs: adenoma hipofisario agresivo; PC: carcinoma hipofisario

tores de PRL, el beneficio radiológico se observó en 2/3 casos, y en 5/8 de los prolactinomas agresivos. Finalmente, 3/3 de los PCs-NF y 1/1 de los APTs-NF presentaron una RRP. La Tabla 5 detalla la respuesta radiológica a los ICIs⁵⁶.

En cuanto a la respuesta bioquímica, se definió un efecto bioquímico positivo cuando los niveles hormonales permanecieron estables o disminuyeron luego del tratamiento con ICIs. Solo 17 de los 25 tumores funcionantes contaban con datos disponibles. Se obtuvo una respuesta bioquímica positiva en 11/17 tumores. En los PAs secretores de ACTH 8/11 de los pacientes experimentó me-

joría bioquímica, y 4/11 alcanzó una respuesta hormonal completa, siendo dos de estos últimos PCs⁵⁶ (Fig. 7).

Es decir, se observó que más de la mitad de los pacientes con APTs/PCs refractarios a otros tratamientos experimentaron una RRP a los ICIs. Asimismo, un número considerable de casos lograron un control efectivo del exceso hormonal⁵⁶.

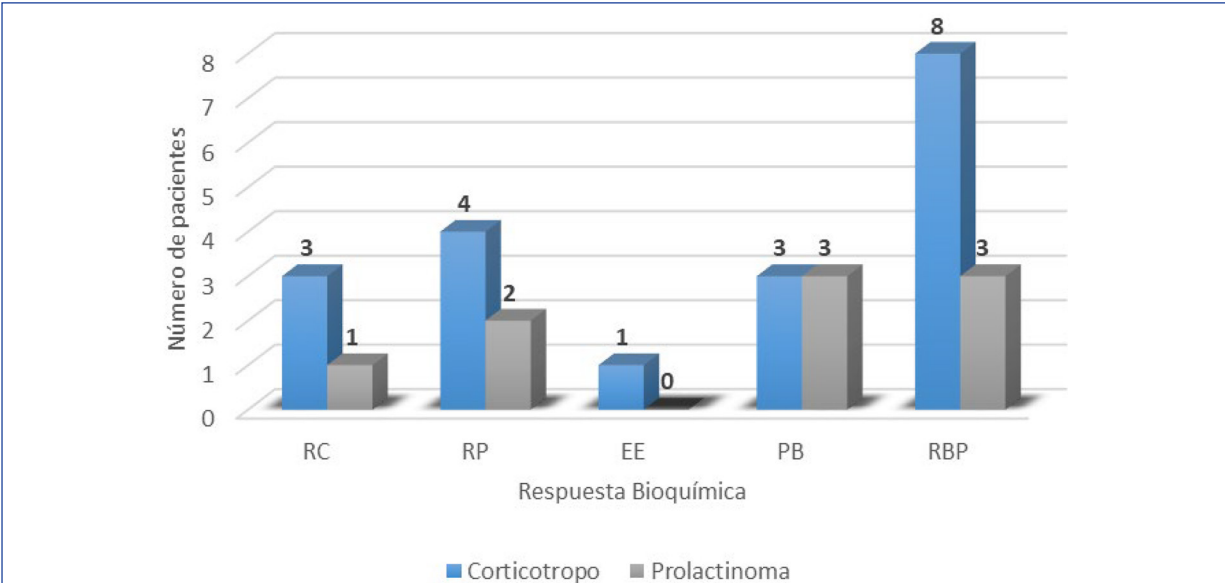
Con respecto a la sobrevida de los pacientes, la mediana de supervivencia tras el inicio del tratamiento con ICIs fue de 13 meses⁵⁶. Sin embargo, es para destacar que dos pacientes con PCs productores de ACTH alcanzaron 42 meses de supervivencia^{57,54}.

Tabla 5 | Respuesta radiológica a los inhibidores del punto de control inmunológico en 29 pacientes reportados según subtipos hormonales y comportamiento agresivo o metastásico

RR	PAs corticotropo n = 18		PAs Prolactinoma n = 7		PAs NF n = 4	
	PCs n = 10	APT's n = 8	PCs n = 3	APT's n = 4	PCs n = 3	APT's n = 1
RC	0	1	0	0	0	0
RP	4	0	1	0	2	0
EE	1	4	1	2	1	1
ED	1	NI	0	NI	0	NI
PR	4	3	1	2	0	0
RRP	5/10	5/8	2/3	2/4	3/3	1/1

PAs: adenomas hipofisarios; APT's: adenoma hipofisario atípico; PC: carcinoma hipofisario; RRP: respuesta radiológica positiva; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; EE: enfermedad estable; ED: enfermedad disociada; PR: progresión radiológica

Figura 7 | Respuesta bioquímica a los inhibidores del punto de control inmunitario en 29 pacientes con tumores hipofisarios agresivos, según sus subtipos hormonales



RBP: respuesta bioquímica positiva; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; EE: enfermedad estable; PB: progresión bioquímica

Solo en 23 de los 29 casos publicados se informó la expresión de PDL-1. Ésta, fue positiva en 7 pacientes: dos PAs-NF (uno metastásico), tres prolactinomas (uno metastásico) y dos PAs secretores de ACTH^{32,40,51-53}. Cinco de ellos mostraron un beneficio radiológico después del tratamiento. El PA-NF metastásico mostró una respuesta local parcial pero casi completa⁵² mientras que se informó una respuesta notable a ipilimumab y nivolumab en el PCs secretor de prolactina⁵¹. Los otros casos no metastásicos positivos para PD-L1 mostraron EE en tres casos y PE en dos casos^{40,53}.

Se analizaron varios factores predictivos de respuesta a los ICIs. En primer lugar, el tipo histológico, parecería ser que los tumores corticotropos muestran una mejor respuesta en comparación con los lactotropos. De un modo similar, los PCs demostraron una mayor eficacia en el tratamiento con ICIs frente a los APTs^{55,58}.

Los tratamientos combinados, como el uso de ipilimumab junto a nivolumab, han demostrado ser más efectivos que la monoterapia, aunque se asocian con eventos adversos más frecuentes y graves (irAE, del inglés immune-related adverse events)^{55,58}. Entre estos, se incluyen complicaciones cardiovasculares como pericarditis, arritmias y miocarditis; manifestaciones cutáneas como psoriasis y eritema; y problemas gastrointestinales como colitis y hepatitis. En el sistema sanguíneo, se observan anemia hemolítica y trombocitopenia, mientras que en el sistema nervioso pueden presentarse miastenia gravis y encefalitis. También se reportan lesiones renales agudas y complicaciones endocrinas con afección de la glándula tiroides, hipófisis, suprarrenales y páncreas⁴⁴.

En cuanto a los marcadores moleculares, la expresión de PD-L1 fue más común en los tumores lactotropos, aunque su ausencia en los tumores corticotropos no impidió la eficacia de los ICIs, lo que sugiere que este marcador por sí solo no resulta suficiente para orientar decisiones terapéuticas^{55,58}. En este sentido, otros factores moleculares han cobrado relevancia, como la TMB y las alteraciones en el sistema MMR, ambos identificables mediante secuenciación de nueva generación. La reciente guía de la European Society of Endocrinology destaca la impor-

tancia de evaluar el estado funcional del sistema MMR, dado que su deficiencia podría favorecer la eficacia de los ICIs, posicionando a este análisis como una herramienta potencialmente útil para seleccionar pacientes candidatos a esta terapia⁵⁹.

Conclusiones

La inmunoterapia ha emergido como una opción prometedora para el tratamiento de APTs y PCs, particularmente en casos refractarios a tratamientos convencionales como la TMZ. Se ha observado que los PCs parecen responder mejor a los ICIs en comparación con los APTs, siendo los carcinomas corticotropos los que muestran una respuesta más favorable. Además, la combinación de terapias, como ipilimumab y nivolumab, ha demostrado ser más efectiva que la monoterapia. El análisis del perfil molecular del tumor permite identificar biomarcadores como alta carga mutacional tumoral (TMB) y la deficiencia en la reparación de errores de emparejamiento (MMRd), que podrían predecir respuesta a inmunoterapia.

En casos poco frecuentes como estos, donde no se cuenta con ensayos clínicos a gran escala, el uso potencial de terapias novedosas suele evaluarse inicialmente en estudios experimentales con casos aislados. Aunque los resultados iniciales son alentadores, mostrando respuestas completas o parciales, estos no son suficientes para proporcionar una evidencia sólida sobre la eficacia y seguridad de los ICIs. Un mejor entendimiento del MT y la identificación de biomarcadores potenciales que permitan una selección más precisa de pacientes podrían mejorar significativamente los resultados clínicos.

Actualmente, se están llevando a cabo dos ensayos clínicos en fase II que investigan el uso de ICIs para pacientes con APTs y PCs: uno que evalúa nivolumab combinado con ipilimumab seguido de terapia de mantenimiento con nivolumab (NCT04042753), y otro con igual combinación en pacientes con tumores infrecuentes, incluidos los PCs (NCT02834013).

En resumen, aunque la inmunoterapia representa un avance significativo en el manejo de APTs y PCs, su implementación clínica requiere una evaluación cuidadosa y la realización de estudios adi-

cionales para determinar su rol definitivo en el tratamiento de estos tumores. La personalización del tratamiento, basada en características moleculares y clínicas específicas, será clave para maximizar el beneficio de los ICIs en este contexto.

Agradecimientos: Las autoras agradecen a Federico Aranda y Julián Chamorro por sus valiosos aportes en la redacción del manuscrito.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Asa SL, Casar-Borota O, Chanson P, et al. From pituitary adenoma to pituitary neuroendocrine tumor (PitNET): an International pituitary pathology club proposal. *Endocr Relat Cancer* 2017; 24: C5–C8.
2. Trouillas J, Jaffrain-Rea M-L, Vasiljevic A, Raverot G, Roncaroli F, Villa C. How to classify the pituitary neuroendocrine tumors (PitNET) in 2020. *Cancers (Basel)* 2020; 12:514.
3. Ho KKY, Fleseriu M, Wass J, et al. A tale of pituitary adenomas: to NET or not to NET: Pituitary Society position statement. *Pituitary* 2019; 22: 569–73.
4. Ho KKY, Gadelha M, Kaiser UB, Reincke M, Melmed S. The NETting of pituitary adenoma: a gland illusion. *Pituitary* 2022; 25:349–51.
5. Asa SL, Mete O, Perry A, Osamura YO. Overview of the 2022 WHO classification of pituitary tumors. *Endocr Pathol* 2022; 33:6–26.
6. Lamb LS, Sim H-W, McCormack AI. Exploring the role of novel medical therapies for aggressive pituitary tumors: A review of the literature – “Are we there yet?” *Cancers (Basel)*; 2020; 12:308.
7. Fainstein-Day P. Incidentalomas o no incidentalomas: ¿cuál es la relevancia de los adenomas hipofisarios en el adulto? *Rev Hosp Ital BAires*; 43. *Rev Hosp Ital B Aires* 2023; 43:250.
8. Tritos NA, Miller KK. Diagnosis and management of pituitary adenomas: A review. *JAMA* 2023; 329:1386–98.
9. Melmed S, Kaiser UB, Lopes MB, et al. Clinical biology of the pituitary adenoma. *Endocr Rev* 2022; 43:1003–37.
10. Melmed S. Williams. Masas y tumores hipofisarios. En: Melmed S, editor. *Tratado de endocrinología*. 14.^a ed. Barcelona: Elsevier Health Sciences; 2021, p. 211–50.
11. Peculis R, Niedra H, Rovite V. Large scale molecular studies of pituitary neuroendocrine tumors: novel markers, mechanisms and translational perspectives. *Cancers (Basel)* 2021;13:1395.
12. Ma Z-Y, Song Z-J, Chen J-H, et al. Recurrent gain-of-function USP8 mutations in Cushing's disease. *Cell Res* 2015; 25:306–17.
13. Vasilev V, Daly AF, Zacharieva S, et al. Clinical and molecular update on genetic causes of pituitary adenomas. *Horm Metab Res* 2020; 52:553–61.
14. Lopes MBS. World Health Organization 2017 Classification of Pituitary Tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2020; 49:375–86.
15. Lloyd RV, Osamura RY. Transcription factors in normal and neoplastic pituitary tissues. *Microsc Res Tech* 1997; 39:168–81.
16. Casar-Borota O, Bollerslev J, Pontén F. Immunohistochemistry for transcription factor T-Pit as a tool in diagnostics of corticotroph pituitary tumours. *Pituitary* 2018; 21:443.
17. Asa SL, Bamberger AM, Cao B, et al. The transcription activator steroidogenic factor-1 is preferentially expressed in the human pituitary gonadotroph. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2165–70.
18. Mete O, Kefeli M, Çalışkan S, et al. GATA3 immunoreactivity expands the transcription factor profile of pituitary neuroendocrine tumors. *Mod Pathol* 2019; 32: 484–9.
19. Raverot G, Burman P, McCormack A, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. *Eur J Endocrinol* 2018; 178: G1–G24.
20. Hardy J. Transphenoidal microsurgery of the normal and pathological pituitary. *Clin Neurosurg* 1969; 16:185–217.
21. Micko ASG, Wöhrer A, Wolfsberger S, et al. Invasion of the cavernous sinus space in pituitary adenomas: endoscopic verification and its correlation with an MRI-based classification. *J Neurosurg* 2015; 122: 803–11.
22. Burman P, Casar-Borota O, Perez-Rivas LG, et al. Aggressive pituitary tumors and pituitary carcinomas:

- from pathology to treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2023; 108: 1585–601.
23. Raverot, G., Ilie, M.D., Lasolle, H. et al. Aggressive pituitary tumours and pituitary carcinomas. *Nat Rev Endocrinol* 2021; 17: 671–84. .
 24. Cortet-Rudelli C, Bonneville J-F, Borson-Chazot F, et al. Post-surgical management of non-functioning pituitary adenoma. *Ann Endocrinol* 2015; 76: 228–38.
 25. Trouillas J, Roy P, Sturm N, 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: 123–35.
 26. Raverot G, Dantony E, Beauvy J, et al. Risk of recurrence in pituitary neuroendocrine tumors: a prospective study using a five-tiered classification. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102:3368–74.
 27. Lelotte J, Mourin A, Fomekong E, et al. 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; 178:237–46.
 28. Asiola S, Righi A, Iommi M, et al. Validation of a clinicopathological score for the prediction of post-surgical evolution of pituitary adenoma: retrospective analysis on 566 patients from a tertiary care centre. *Eur J Endocrinol* 2019;180:127–34.
 29. Guaraldi F, Zoli M, Righi A, et al. A practical algorithm to predict postsurgical recurrence and progression of pituitary neuroendocrine tumours (PitNET)s. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2020; 93:36–43.
 30. Sahakian N, Appay R, Resseguier N, et al. Real-life clinical impact of a five-tiered classification of pituitary tumors. *Eur J Endocrinol* 2022; 187: 893–904.
 31. Villa C, Baussart B, Assié G, et al. The World Health Organization classifications of pituitary neuroendocrine tumours: a clinico-pathological appraisal. *Endocr Relat Cancer* 2023; 30:1.
 32. Burman P, Trouillas J, Losa M, et al. Aggressive pituitary tumours and carcinomas, characteristics and management of 171 patients. *Eur J Endocrinol* 2022; 187: 593–605.
 33. Nakano-Tateno T, Lau KJ, Wang J, et al. Multimodal non-surgical treatments of aggressive pituitary tumors. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12: 624686.
 34. Di Ieva A, Rotondo F, Syro LV, et al. Aggressive pituitary adenomas--diagnosis and emerging treatments. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10:423–35.
 35. Loeffler JS, Shih HA. Radiation therapy in the management of pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1992–2003.
 36. Hegi ME, Diserens A-C, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 997–1003.
 37. Ilie MD, Vasiljevic A, Raverot G, et al. The microenvironment of pituitary tumors-biological and therapeutic implications. *Cancers (Basel)* 2019; 11:1605.
 38. McCormack A, Dekkers OM, Petersenn S, et al. Treatment of aggressive pituitary tumours and carcinomas: results of a European Society of Endocrinology (ESE) survey 2016. *Eur J Endocrinol* 2018; 178: 265–76.
 39. Lin AL, Jonsson P, Tabar V, et al. Marked response of a hypermutated ACTH-secreting pituitary carcinoma to ipilimumab and nivolumab. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103:3925–30.
 40. Ilie MD, Vasiljevic A, Jouanneau E, et al. Immunotherapy in aggressive pituitary tumors and carcinomas: a systematic review. *Endocr Relat Cancer* 2022; 29: 415–26.
 41. Marques P, Silva AL, López-Presa D, Santos R, Díaz-Álvarez A. The microenvironment of pituitary adenomas: biological, clinical and therapeutical implications. *Pituitary* 2022; 25: 363–82.
 42. Ilie M-D, Vasiljevic A, Bertolino P, Chanson P. Biological and therapeutic implications of the tumor microenvironment in pituitary adenomas. *Endocr Rev* 2023; 44:297–311.
 43. Turchini J, Sioson L, Clarkson A, Sim S, Liew J. PD-L1 is preferentially expressed in PIT-1 positive pituitary neuroendocrine tumours. *Endocr Pathol* 2021; 32:408–14.
 44. Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, Pelletier SJ, Powers JL. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update. *J Clin Oncol* 2021; 39:4073–126.
 45. Shah S, Manzoor S, Rothman Y, et al. Complete response of a patient with a mismatch repair deficient aggressive pituitary adenoma to immune checkpoint inhibitor therapy: a case report. *Neurosurgery* 2022; 91:e51-E56.
 46. Kemeny HR, Elsamadicy AA, Farber SH, O'Connell M. Targeting PD-L1 initiates effective antitumor immunity in a murine model of Cushing disease. *Clin Cancer Res* 2020; 26:1141–51.
 47. Caccese M, Barbot M, Ceccato F, et al. Rapid disease progression in patient with mismatch-repair deficiency pituitary ACTH-secreting adenoma treated with checkpoint inhibitor pembrolizumab. *Anticancer Drugs* 2020; 31:199–204.

48. Duhamel C, Ilie MD, Salle H, et al. Immunotherapy in corticotroph and lactotroph aggressive tumors and carcinomas: two case reports and a review of the literature. *J Pers Med* 2020; 10:88.
49. Sol B, de Filette JMK, Awada G, et al. Immune checkpoint inhibitor therapy for ACTH-secreting pituitary carcinoma: a new emerging treatment? *Eur J Endocrinol* 2021; 184: K1-K5.
50. Lamb LS, Sim H-W, McCormack AI. Case report: a case of pituitary carcinoma treated with sequential dual immunotherapy and vascular endothelial growth factor inhibition therapy. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11:576027.
51. Goichot B, Taquet M-C, Baltzinger P, et al. Should pituitary carcinoma be treated using a NET-like approach? A case of complete remission of a metastatic malignant prolactinoma with multimodal therapy including immunotherapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2023; 98:633-37.
52. Feola T, Carbonara F, Verrico M, et al. Immunotherapy for aggressive and metastatic pituitary neuroendocrine tumors (PitNETs): state-of-the art. *Cancers (Basel)* 2022; 14: 4093.
53. Medina EJ, Zohdy YM, Porto E, et al. Therapeutic response to pazopanib: case report and literature review on molecular abnormalities of aggressive prolactinomas. *Front Endocrinol* 2023; 14: 1195792.
54. Majd N, Waguespack SG, Janku F, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with pituitary carcinoma: report of four cases from a phase II study. *J Immunother Cancer* 2020; 8: e001532.
55. Ilie MD, Villa C, Cuny T, et al. Real-life efficacy and predictors of response to immunotherapy in pituitary tumors: a cohort study. *Eur J Endocrinol* 2022; 187: 685-96.
56. Lopes-Pinto M, Lacerda-Nobre E, Silva AL, et al. Therapeutical usefulness of PD-1/PD-L1 inhibitors in aggressive or metastatic pituitary tumours. *Cancers (Basel)* 2024; 16:3033.
57. Lin AL, Tabar V, Young RJ, et al. Synergism of checkpoint inhibitors and peptide receptor radionuclide therapy in the treatment of pituitary carcinoma. *J Endocr Soc* 2021; 5:bvab133.
58. Raverot G, Ilie MD. Immunotherapy in pituitary carcinomas and aggressive pituitary tumors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2022; 36: 101712.
59. Raverot G, Chanson P, Beckers A, et al. Revised European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for the management of aggressive pituitary tumours and pituitary carcinomas. *Eur J Endocrinol* 2025; 192:R45-R78.