

Aspectos biológicos y clínicos generales de los tumores hipofisarios

General biological and clinical aspects of pituitary tumors

MARICELA VIDRIO-VELÁZQUEZ¹, CORALYS ABREU-ROSARIO², LESLY PORTOCARRERO-ORTIZ³ Y MOISÉS MERCADO-ATRI^{4*}

¹Unidad de Investigación Cardiometaabólica de Occidente, Guadalajara, Jal.; ²Servicio de Endocrinología, Médica MIA, Toluca, Edo. de México; ³Servicio de Endocrinología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México;

⁴Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México. México

RESUMEN

Los adenomas hipofisarios (AH) son la tercera neoplasia intracraneana más frecuente, después de los meningiomas y los gliomas. Generalmente se trata de neoplasias epiteliales benignas, que cuando miden menos y más de 1 cm de diámetro, se denominan microadenomas y macroadenomas, respectivamente, y que pueden ser funcionantes o no, de acuerdo con si producen o no un síndrome de hipersecreción hormonal. Menos del 5% de los AH ocurren en un contexto hereditario o sindrómico, la gran mayoría son esporádicos. Si bien las anomalías moleculares que subyacen a los AH hereditarios están razonablemente bien dilucidadas, la oncogénesis de los tumores esporádicos recién comienza a revelarse. En la oncogénesis de los AH participan moléculas relacionadas con el control del ciclo celular. Transcriptómicamente, los AH se agrupan de acuerdo con el factor de transcripción que determina su diferenciación terminal: los no funcionantes, que en su mayoría son de linaje gonadotrópico, están determinados por el factor esteroideogénico-1, los tumores secretores de hormona adrenocorticotrópica (o corticotropina) dependen de t-Pit, y los adenomas secretores de hormona del crecimiento, prolactina y tirotropina están bajo el control de Pit-1. Aproximadamente el 30% de los somatotrofinomas y los corticotrofinomas esporádicos poseen mutaciones somáticas de *GNAS* (subunidad estimuladora de la

ABSTRACT

Pituitary adenomas (PA) are the third most common intracranial neoplasm, after meningiomas and gliomas. They are generally benign epithelial lesions, that if smaller than 1 cm are called microadenomas, and if larger than 1 cm are known as macroadenomas. They are classified as functioning or nonfunctioning, according to whether they give rise to a hormonal hypersecretion syndrome. Less than 5% of PA occur in a hereditary or syndromic context, and the vast majority of them are sporadic. Although the molecular abnormalities underlying the pathophysiology of hereditary PA are reasonably well dilucidated, the oncogenesis of the more common sporadic PA has only recently began to unravel. Various molecules related to the regulation of the cell cycle could potentially participate in the oncogenesis of PA. Transcriptomically, PA cluster according to the transcription factor that determines their terminal differentiation: nonfunctioning adenomas which are of gonadotrope differentiation are determined by SF-1 (steroidogenic factor-1); ACTH-secreting tumors are conditioned by t-Pit, and TSH- (thyrotropin), PRL- (prolactin) and GH- (growth hormone) secreting adenomas are regulated by Pit-1. Approximately 30% of sporadic somatotrophinomas and corticotrophinomas harbor somatic mutations of the genes *GNAS* (guanine nucleotide binding protein alpha subunit) and *USP8* (ubiquitin

*Correspondencia:

Moisés Mercado-Atri

E-mail: moises.mercado@endocrinologia.org.mx

Fecha de recepción: 12-04-2023

Fecha de aceptación: 12-04-2023

DOI: 10.24875/RME.M23000028

Disponible en internet: 05-07-2023

Rev Mex Endocrinol Metab Nutr. 2023;10(SUPL 1):3-8

2462-4144 / © 2023 Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC. Publicado por Permalyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

proteína G) y *USP8* (peptidasa específica de ubiquitina 8), respectivamente. La presente es una revisión de los aspectos moleculares oncogénicos de los AH, a propósito de este número especial dedicado a los posicionamientos de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología sobre el manejo de los AH.

Palabras clave: Adenoma hipofisario. Oncogén. Gen supresor de tumores. SF-1. Pit-1. t-Pit.

EPIDEMIOLOGÍA

Los adenomas hipofisarios (AH) constituyen el 15.5% de todas las neoplasias del sistema nervioso central (SNC)¹. Ocupan el tercer lugar en frecuencia, después de los meningiomas (37.1%) y los gliomas (15.6%)¹. En adultos jóvenes entre los 20 a 34 años, más del 30% de las neoplasias del SNC son AH¹. La prevalencia de los AH en estudios de autopsia y en estudios radiológicos es del 16.7 y 22.5%, respectivamente^{2,3}. Es importante notar que una buena parte de estos AH son lesiones pequeñas y asintomáticas diagnosticadas incidentalmente cuando se realizan estudios de imagen como la resonancia magnética y la tomografía computarizada⁴. La incidencia de los AH se estima en 3.4 casos por 100,000 habitantes por año^{2,3}.

CLASIFICACIÓN CLÍNICA, HISTOPATOLÓGICA E INMUNOHISTOQUÍMICA

Con base en su tamaño, los AH se clasifican en microadenomas cuando son menores de 1 cm y macroadenomas cuando son mayores de 1 cm². Los macroadenomas a su vez pueden ser intraselares o bien extenderse de manera variable, ya sea cefálicamente hacia el quiasma óptico y el tercer ventrículo, caudalmente hacia el seno esfenoidal o lateralmente hacia los senos cavernosos². Estas lesiones pueden ser altamente invasivas y llegar a medir más de 6 cm². Dependiendo si producen o no un síndrome clínico de hipersecreción hormonal, los AH se clasifican como funcionantes y no funcionantes². Los adenomas funcionantes productores de hormona

specific peptidase 8), respectively. The present work is for the most part a review of the molecular aspects of pituitary adenomas, that serves as an introduction to this special issue of our journal, which includes the Mexican Society for Nutrition and Endocrinology new position statements on the diagnosis and treatment of PA.

Keywords: Pituitary adenoma. Oncogene. Tumor suppressor gene. SF-1. Pit-1. t-Pit.

del crecimiento GH o somatotropinomas dan lugar a acromegalia o gigantismo; los productores de prolactina (PRL) o prolactinomas resultan en amenorrea, galactorrea e infertilidad en la mujer y en hipogonadismo con disfunción eréctil en el hombre; los productores de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) o corticotropinomas producen enfermedad de Cushing; los productores de tirotropina (TSH) o tirotropinomas resultan en hipertiroidismo central². Los AH clínicamente no funcionantes (AHNF) son los tumores más frecuentes del área selar⁴. Representan más del 35% de todos los AH. Cerca del 50% de los microadenomas y el 80% de los macroadenomas hipofisarios son tumores clínicamente no funcionantes⁴. Debido a que no producen un síndrome de hipersecreción hormonal, el diagnóstico de estas lesiones se basa en la detección de síntomas y signos relacionados con el efecto de masa que producen, particularmente cefalea, alteraciones visuales por compresión quiasmática y deficiencias hormonales hipofisarias⁴.

En el pasado, el estudio histopatológico de los AH los caracterizaba como adenomas cromófilos (adenomas no funcionantes), acidófilos (somatotropinomas y prolactinomas) o basófilos (corticotropinomas) de acuerdo con la tinción con hematoxilina y eosina². Con el advenimiento de la inmunohistoquímica, los AH se clasifican de acuerdo con las hormonas que producen². La mayoría de los AHNF son de diferenciación gonadotropa, ya que más del 45% presentan inmunotinción positiva para las gonadotropinas LHβ (hormona luteinizante) o FSHβ (hormona estimulante del folículo), y para SF-1 (factor de transcripción esteroideo-1), por lo que en realidad se trata de gonadotropinomas⁴.

En la clasificación de los tumores hipofisarios, propuesta por la Organización Mundial de la Salud en el 2004, se incluía la categoría de AH

atípico que aludía a tumores invasivos con índices proliferativos Ki-67 > 3%, más de dos mitosis por cada 10 campos visuales e inmunotinción extensa para p53⁵. Dado que esta categoría no se correlaciona necesariamente con un desenlace adverso, el término AH atípico fue reemplazado por tumor hipofisario agresivo. De acuerdo con una reunión de consenso auspiciada por la Sociedad Europea de Endocrinología, estos tumores agresivos se caracterizan por tener evidencia imagenológica de invasividad (senos cavernosos, seno esfenoidal, extensión supraselar con compresión quiasmática), crecimiento tumoral inusualmente rápido y persistencia a pesar de tratamiento multimodal intensivo⁶.

ONCOGÉNESIS HIPOFISARIA

Los AH son neoplasias epiteliales benignas y generalmente monoclonales que resultan de uno o varios eventos mutacionales que pueden ser tanto germinales como somáticos⁷. En más del 95% de los casos, estos tumores son esporádicos y solo una pequeña proporción ocurre en el contexto de síndromes hereditarios como la neoplasia endocrina múltiple tipo 1, causada por mutaciones inactivadoras del gen de la menina, el complejo de Carney que resulta de mutaciones de la subunidad alfa reguladora de la proteína cinasa A (PRKARA1) o el síndrome familiar de AH aislados (FIPA) causado por mutaciones del gen *AIP* (que codifica la proteína de unión del receptor de hidrocarburos arilados)⁷⁻¹¹. Si bien en estos síndromes hereditarios las alteraciones moleculares que dan lugar a la formación de tumores han sido relativamente bien caracterizadas, en la gran mayoría de los AH esporádicos estas alteraciones ocurren infrecuentemente y por lo general solamente de manera ocasional^{7,11}.

Los mecanismos oncogénicos responsables del desarrollo de AH esporádicos incluyen múltiples anomalías en la regulación del ciclo celular que pueden ocurrir de manera simultánea o secuencial⁷. Algunas de estas anomalías son epigenéticas, como el silenciamiento por metilación de las regiones promotoras

de genes como *p16*, que codifica un inhibidor de ciclina D que en condiciones normales previene que una célula con ADN dañado progrese más allá de la fase G1 del ciclo celular¹². Otras tienen que ver con la activación somática de oncogenes como el *PTTG1* (gen transformador de tumores hipofisarios), localizado en el brazo corto del cromosoma 5 y que codifica una securina que regula la separación de las cromátides durante la división celular y modula las acciones de reparación de ADN mediadas por p53^{13,14}. El ARNm de *PTTG1* se encuentra sobreexpresado en una proporción significativa de AH secretores y no secretores y en algunos casos se correlaciona con marcadores de comportamiento biológico agresivo como el índice proliferativo Ki-67¹⁵. Se ha reportado la presencia de mutaciones en los genes *USP8* y *NR3C1* en el 62 y 10% de los tumores productores de ACTH, respectivamente^{16,17}.

A pesar de que en una proporción significativa los AH pueden ser altamente invasivos y tener altas tasas de recurrencia, solamente el 0.1-0.2% progresa hacia tumores francamente malignos con metástasis¹⁸⁻²⁰. Esto es particularmente cierto en los AHNF dado que el 90% de los menos de 180 casos de carcinoma primario de hipófisis reportados en la literatura ocurre en tumores funcionantes, usualmente productores de PRL y ACTH y en menor medida, de GH y TSH^{18,20}. Aunque la razón de esta relativa resistencia de los AH a malignizarse no ha sido definida con precisión, las altamente especializadas y diferenciadas células de la adenohipófisis poseen mecanismos restrictivos que impiden una proliferación celular descontrolada y promueven la senescencia y la apoptosis⁷. El marco general de la senescencia celular incluye la inducción de inhibidores de ciclinas como p16 y p21, los cuales resultan en la hipofosforilación de la proteína Rb^{7,21,22}. La Rb hipofosforilada se une al factor de transcripción E2F, impidiendo que este promueva la progresión hacia la fase S del ciclo celular^{7,21,22}. Lo anterior resulta en la condensación cromosómica en focos heterocromáticos bien definidos, aneuploidía y la expresión de la enzima lisosoma beta-galactosidasa^{7,21,22}. Un estudio reciente que incluyó 345 AH evaluó la expresión por inmunohistoquímica de los marcadores de senescencia p16, p21 y beta-galactosidasa, encontrando distintos patrones de acuerdo con el tipo de

tumor²³. Si bien la beta-galactosidasa estaba sobreexpresada en todos los tumores, el nivel de sobreexpresión era mayor en los somatotropinomas densamente granulados, los cuales se sabe que tienen un comportamiento biológico menos agresivo que los escasamente granulados²³. La expresión de p21 se encontró disminuida con respecto a hipófisis normal en casi todos los adenomas, excepto en los somatotropinomas escasamente granulados; mientras que la expresión de p16 fue menor en todos los AH que en las hipófisis normales²³. De manera que la expresión de marcadores de senescencia en los AH parece estar aumentada, aunque de manera variable. Existe evidencia experimental en AH de que señales oncogénicas como PTTG1, las cuales inicialmente fomentan la tumorigénesis, subsecuentemente dan lugar a una replicación defectuosa del ADN y aneuploidía^{13,24}. En los carcinomas hipofisarios está aumentada la expresión de genes como *CCND1* (de la ciclina D1), *VEGF* (del factor de crecimiento vascular endotelial), *MMP-9* (de la metaloproteínasa de matriz-9) y de varios microARN²⁵. Por otra parte, se encuentra incrementada la expresión de genes como *MGMT* (O6-metilguanina-DNA-metiltransferasa), *p16^{ink4A}* y *p27^{kip1}* (inhibidores de ciclina D1), *Bcl-2*, *Bax* y *Bcl-X* (genes que codifican proteínas apoptóticas) y *MT3* (metalotioneína-3)²⁵.

Los estudios genómicos derivan de la secuenciación masiva del ADN y arrojan información sobre la variación del número de copias (CNV, del inglés *copy number variation*). Cabe resaltar que para determinar si la CNV consiste en ganancia o pérdida del material genético, se debe de secuenciar simultáneamente tanto el ADN del tejido tumoral como el del tejido sano. Son pocos los estudios genómicos amplios de AH y en su mayoría incluyen un número reducido de tumores y en general están hechos en solamente un tipo celular. Así, se ha reportado que los AH frecuentemente muestran pérdida del número de copias en las regiones cromosómicas 1p36.31, 9q34.11, 16p13.3, y 3p21.31, mientras que los locus 20q13.33, 3p22.3, 1q31.3, 7q21.11, 16q12.2 frecuentemente muestran ganancia en el número de copias^{26,27}. A partir de estos estudios genómicos se han encontrado diversas mutaciones somáticas en genes asociados al control del ciclo celular (*PIK3CA*, *NOTCH1/2* y *GLI1/2/3*), a los procesos de reparación

del ADN (*BRCA1/2*, *ATM* y *FANCA*), así como a mecanismos modificadores de la cromatina (*ARID1A*, *BRD4* y *CREBBP*) en AH de distintos tipos^{26,27}. En los adenomas productores de GH se ha encontrado pérdida en el número de copias en los cromosomas 1, 6, 13, 14, 15, 16, 18 y 22²⁷ y ganancia en el número de copias en diversas regiones cromosómicas como 12p13 y Xq26. En los adenomas productores de PRL no invasivos se ha encontrado ganancia en el material genético en cromosomas 3, 7, 8, 9 e Y, así como pérdidas en el número de copias en 2p y 15q. Por otro lado, los prolactinomas invasivos se han asociado a ganancia en el número de copias en 19p, 1q, 3p, 5, 14q, 15q, 4q, y 9 y pérdidas significativas en 11p, 11q, 1p, 4 13q y 15q. La región citogenética 11p contiene genes como *CD44*, *DGKZ* y *TSG10* que codifican proteínas que funcionan como supresoras de tumores²⁸.

En un estudio recientemente publicado, secuenciamos el exoma completo de 10 tumores del corticotropo, que incluían cinco adenomas secretores de ACTH (cuatro de pacientes con enfermedad de Cushing y uno con síndrome de Nelson), tres adenomas silentes del corticotropo, un adenoma de células de Crooke y un carcinoma secretor de ACTH²⁹. Encontramos polimorfismos de un solo nucleótido potencialmente patogénicos en los genes que codifican las siguientes proteínas: 3-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (HSD3B1) (en los 10 tumores), p53 (en 9 tumores), CDKN1A (en seis tumores), EGFR (en seis tumores), AURKA (en cinco tumores) y USP8 (en dos tumores)²⁹. Sin duda, el carcinoma secretor de ACTH fue el tumor con el mayor número de variaciones en el número de copias y de polimorfismos de un solo nucleótido²⁹. Más aún, el análisis filogenético mostró la secuencia de eventos moleculares que se requieren para que una lesión benigna se transforme en un carcinoma²⁹.

Desde el punto de vista transcriptómico, los AH se agrupan en *clusters* de acuerdo con el factor de transcripción que determina su diferenciación terminal³⁰: los adenomas productores de ACTH están determinados por t-Pit, los gonadotropinomas por SF-1 y los adenomas secretores de GH, PRL y TSH por Pit-1. En un estudio transcriptómico llevado a cabo en gonadotropinomas (en su mayoría clínicamente no funcionantes) se encontró que 1,911

genes se hallaban diferencialmente expresados³¹. Entre los 1,211 genes subexpresados se encuentran *GADD45β* y *GADD45γ*, los cuales traducen proteínas que funcionan como supresores de tumores³¹. En otro estudio que evaluó la expresión diferencial de 346 genes en AH clínicamente no funcionantes, 233 de estos estaban sobreexpresados y 113 subexpresados³². Entre estos genes están algunos vinculados con la muerte (*BAX* y *BCL2*) y la movilidad celular (*MYOS5* y *OSBP*)³². En particular llama la atención el gen *MYOS5*, el cual se subexpresa diferencialmente en AH invasivos³².

Los estudios epigenómicos evalúan el grado de metilación de la región promotora de ciertos genes, a mayor metilación menor es la transcripción. En general, el grado de metilación del genoma es menor en los AH productores de GH que en los no funcionantes y los productores de ACTH³³. Dentro de los tumores productores de ACTH se describieron 1,259 genes diferencialmente expresados, entre los cuales se encuentran *CALCOCO1* y *CAMTA2*, involucrados en el metabolismo del calcio, y *PCSKIN* y *SCG5*, involucrados en el procesamiento de proopiomelanocortina³⁴.

Los ARN largos no codificantes (lncRNA, *long non coding RNAs*) son transcritos de más de 200 nucleótidos los cuales no codifican ninguna proteína³⁵. Un estudio reciente identificó 837 lncRNAs diferencialmente expresados (101 sobreexpresados y 738 subexpresados), los cuales participan en distintos procesos celulares incluyendo la vía de señalización de mTOR y la regulación del empalme alternativo del ARNm no maduro³⁵.

CONCLUSIONES

Los AH representan un grupo heterogéneo de neoplasias, cuyo espectro va desde lesiones pequeñas e indolentes hasta tumores invasivos de gran tamaño. Estas neoplasias pueden ser funcionantes y dar lugar a síndromes de hipersecreción hormonal, o bien no funcionantes y manifestarse solamente por síntomas y signos compresivos. De acuerdo con algunos expertos, el término adenoma tiene una connotación

por demás benigna y no refleja apropiadamente la biología de estas neoplasias. Aunque la gran mayoría de los AH son histológicamente benignos, una proporción significativa de ellos se comporta de manera agresiva y recurrente y, en el caso de tumores funcionantes, dar lugar a comorbilidades que también comprometen tanto la esperanza como la calidad de vida de estos pacientes. Es con base en esto que en 2017 se propuso el término tumores neuroendocrinos hipofisarios (pitNET, del inglés *pituitary neuroendocrine tumors*) para denominarlos. Si bien el término PitNET no ha sido universalmente aceptado³⁶. Más allá de los aspectos semánticos de esta controversia, es verdad que el término adenoma tiene una connotación benigna y para algunos insignificante. Ante esta polémica, algunos neuroendocrinólogos han decidido (acertadamente, en nuestra opinión) usar el término tumores hipofisarios en lugar de AH para así poder cubrir todo el espectro clínico y patológico de estas neoplasias³⁷.

CONFLICTO DE INTERESES

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial, o con ánimo de lucro.

FINANCIAMIENTO

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

BIBLIOGRAFÍA

- Ostrom QT, Gittleman H, Farah P, Ondracek A, Chen Y, Wolinsky Y, et al. CBRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010. *Neuro Oncol.* 2013;15(Suppl 2):1-56.
- Molitch ME. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas, a review. *JAMA.* 2017;317:516-24.
- Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72:377-82.
- Orija IB, Weil RJ, Hamrahian AH. Pituitary incidentaloma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012;26:47-68.
- Lloyd RV, Kovacs K, Young Jr WF. Pituitary tumors: Introduction. En: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PV, Eng C, editores. *Tumors of the pituitary, chapter 1. Pathology and genetics of tumors of endocrinological organs.* World Health Organization Classification of Tumours. Lyon: IARC Press; 2004. pp. 10-13.
- 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:G1-G24.
- Melmed S, Kaiser UB, Lopes MB, Bertherat J, Syro LV, Raverot G, et al. Clinical biology of the pituitary adenoma. *Endocr Rev.* 2022;43:1003-37.
- Caimari F, Korbontiz M. Novel genetic causes of pituitary adenomas. *Clin Cancer Res.* 2016;22:5030-42.
- Hernández-Ramírez L, Gabrovská P, Dénes J, Stals K, Trivellin G, Tilley D, et al. Landscape of familial isolated and young-onset pituitary adenomas: Prospective diagnosis in AIP mutation carriers. *Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:1242-54.
- Rothenbuhler A, Stratakis CA. Clinical and molecular genetics of Carney complex. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24:389-99.
- García-Guzmán B, Portocarrero-Ortiz L, Dorantes-Argandar AA, Mercado M. Hereditary pituitary tumor syndromes: genetic and clinical aspects. *Rev Invest Clin.* 2020;72:8-18.
- Simpson DJ, McNicol AM, Murray DC, Bahar A, Turner HE, Wass JA, et al. Molecular pathology shows p16 methylation in nonadenomatous pituitaries from patients with Cushing's disease. *Clin Cancer Res.* 2004;10:1780-8.
- Vlotides G, Eigler T, Melmed S. Pituitary tumor-transforming gene: physiology and implications for tumorigenesis. *Endocr Rev.* 2007;28:165-86.
- McCabe CJ, Khaira JS, Boelaert K, Heaney AP, Tannahill LA, Hussain S, et al. Expression of pituitary tumour transforming gene (PTTG) and fibroblast growth factor-2 (FGF-2) in human pituitary adenomas: relationships to clinical tumour behaviour. *Clin Endocrinol.* 2003;58:141-50.
- 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.* 2006;65:536-43.
- Ma ZY, Song ZJ, Chen JH, Wang YF, Li SQ, Zhou LF, et al. Recurrent gain-of-function USP8 mutations in Cushing's disease. *Cell Res.* 2015;25:306-17.
- Song ZJ, Reitman ZJ, Ma ZY, Chen JH, Zhang QL, Shou XF, et al. The genome-wide mutational landscape of pituitary adenomas. *Cell Res.* 2016;26:1255-9.
- Heaney AP. Clinical review: Pituitary carcinoma: difficult diagnosis and treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:3649-60.
- Marrero-Rodríguez D, Taniguchi-Ponciano K, Mercado M. Why is pituitary carcinoma so rare? *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2023;18:1-3.
- Raverot G, Ilie MD, Lasolle H, Amodru V, Trouillas J, Castinetti F, et al. Aggressive pituitary tumours and pituitary carcinomas. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17:671-84.
- Alexandraki KI, Munayem Khan M, Chahal HS, Dalantaeva NS, Trivellin G, Berney DM, et al. Oncogene-induced senescence in pituitary adenomas and carcinomas. *Hormones (Athens).* 2012;11:297-307.
- Mooi WJ, Peeper DS. Oncogene-induced cell senescence-halting on the road to cancer. *N Engl J Med.* 2006;355:1037-46.
- Manojlovic-Gacic E, Skender-Gazibara M, Popovic V, Soldatovic I, Boric N, Raicevic S, et al. Oncogene-induced senescence in pituitary adenomas-an immunohistochemical study. *Endocr Pathol.* 2016;27:1-11.
- Uccella S, Tibiletti MG, Bernasconi B, Finzi G, Oldrini R, Capella C. Aneuploidy, centrosome alteration and securin overexpression as features of pituitary somatotroph and lactotroph adenomas. *Anal Quant Cytol Histol.* 2005;27:241-52.
- Yang Z1, Zhang T, Gao H. Genetic aspects of pituitary carcinoma: A systematic review. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e5268.
- Bi WL, Greenwald NF, Ramkissoon SH, Abedalthagafi M, Coy SM, Ligon KL, et al. Clinical identification of oncogenic drivers and copy-number alterations in pituitary tumors. *Endocrinology.* 2017;158:2284-91.
- Välimäki N, Demir H, Pitkänen E, Kaasinen E, Karppinen A, Kivipelto L, et al. Whole-genome sequencing of growth hormone (GH)-secreting pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:3918-27.
- Wierinckx A, Roche M, Raverot G, Legras-Lachuer C, Croze S, Nazaret N, et al. Integrated genomic profiling identifies loss of chromosome 11p impacting transcriptomic activity in aggressive pituitary PRL tumors. *Brain Pathol.* 2011;21:533-43.
- Andonegui-Elguera S, Silva-Román G, Peña-Martínez E, Taniguchi-Ponciano K, Vela-Patiño S, Remba-Shapiro I, et al. The genomic landscape of corticotroph tumors: From silent adenomas to ACTH-secreting carcinomas. *Int J Mol Sci.* 2022;23:4861.
- Taniguchi-Ponciano K, Andonegui-Elguera S, Peña-Martínez E, Silva-Román G, Vela-Patiño S, Gomez-Apo E, et al. Transcriptome and methylome analysis reveals three cellular origins of pituitary tumors. *Sci Rep.* 2020;10:19373.
- Michaelis KA, Knox AJ, Xu M, Kiseljak-Vassiliades K, Edwards MG, Geraci M, et al. Identification of growth arrest and DNA-damage-inducible gene beta (GADD45B) as a novel tumor suppressor in pituitary gonadotrope tumors. *Endocrinology.* 2011;152(10):3603-13.
- 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(2):361-71.
- Salomon MP, Wang X, Marzese DM, Hsu SC, Nelson N, Zhang X, et al. The epigenomic landscape of pituitary adenomas reveals specific alterations and differentiates among acromegaly, Cushing's Disease and endocrine-inactive subtypes. *Clin Cancer Res.* 2018;24(17):4126-36.
- Cassarino MF, Ambrogio AG, Cassarino A, Terreni MR, Gentilini D, Sesta A, et al. Gene expression profiling in human corticotroph tumours reveals distinct, neuroendocrine profiles. *J Neuroendocrinol.* 2018;30(9):e12628.
- Li J, Li C, Wang J, Song G, Zhao Z, Wang H, et al. Genome-wide analysis of differentially expressed lncRNAs and mRNAs in primary gonadotrophin adenomas by RNA-seq. *Oncotarget.* 2017;8(3):4585-606.
- Asa SL, Casar-Borota O, Chanson P, Delgrange E, Earls P, Ezzat S, et al.; attendees of 14th Meeting of the International Pituitary Pathology Club, Annecy, France, November 2016. From pituitary adenoma to pituitary neuroendocrine tumor (PitNET): an International Pituitary Pathology Club proposal. *Endocr Relat Cancer.* 2017;24:C5-C8.
- Trouillas J, Jaffrain-Rea ML, Vasiljevic A, Dekkers O, Popovic V, Wierinckx A, et al. Are aggressive pituitary tumors and carcinomas two sides of the same coin? Pathologists reply to clinician's questions. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020;21:243-51.