



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.**

**FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN ENFERMEDADES ENDOCRINAS Y SERVICIO DE  
ENDOCRINOLOGÍA

UMAE CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

**TÍTULO**

**CORRELACIÓN DE LAS VARIABLES CLÍNICO-PATOLÓGICAS CON LOS NIVELES DE  
EXPRESIÓN DE LOS GENES ETNK2, MERTK, DGKG Y PIP5K1B EN TUMORES  
HIPOFISIARIOS.**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA

PRESENTA:

DR. DANTE JOSÉ LÓPEZ MÉZQUITA  
RESIDENTE DE ENDOCRINOLOGÍA

TUTOR PRINCIPAL:

DR. MOISÉS MERCADO ATRI

CO-TUTOR

DR. DANIEL MARRERO RODRÍGUEZ

**CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX.**

**AGOSTO, 2022**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud 3601.

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034

Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Viernes, 08 de julio de 2022

**M.E. Moisés Mercado Atri**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Correlación de las variables clínico-patológicas con los niveles de expresión de los genes ETNK2, MERTK, DGKG y PIP5K1B en tumores hipofisarios**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2022-3601-171

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un Informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**Dr. Carlos Fredy Cuevas García**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

**IMSS**

SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS

## INDICE

---

<b>I. MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>6</b>
<b>II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>31</b>
<b>III. JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>31</b>
<b>IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>32</b>
<b>V. HIPÓTESIS.....</b>	<b>32</b>
<b>VI. OBJETIVOS DE ESTUDIO.....</b>	<b>32</b>
<b>A. GENERAL.....</b>	<b>32</b>
<b>B. ESPECÍFICOS.....</b>	<b>33</b>
<b>VII. METODOLOGÍA.....</b>	<b>33</b>
<b>A. POBLACION DE ESTUDIO.....</b>	<b>34</b>
<b>B. CRITERIOS DE INCLUSION.....</b>	<b>34</b>
<b>C. CRITERIOS DE EXCLUSION.....</b>	<b>34</b>
<b>D. CRITERIOS DE ELIMINACION.....</b>	<b>34</b>
<b>E. VARIABLES.....</b>	<b>34</b>
<b>F. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....</b>	<b>38</b>
<b>VIII. ASPECTOS ÉTICOS.....</b>	<b>39</b>
<b>IX. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.....</b>	<b>40</b>
<b>X. RESULTADOS.....</b>	<b>40</b>
<b>XI. DISCUSIÓN.....</b>	<b>55</b>
<b>XII. CONCLUSIONES.....</b>	<b>59</b>
<b>XIII. REFERENCIAS.....</b>	<b>59</b>
<b>XIV. ANEXOS.....</b>	<b>65</b>
<b>A. DICTAMEN DE APROBACION DE PROTOCOLO POR EL COMITÉ NACIONAL DE INVESTIGACION     CIENTIFICA DE FECHA 03 JULIO 2019.....</b>	<b>65</b>

## RESUMEN.

### **Correlación de las variables clínico-patológicas con los niveles de expresión de los genes ETNK2, MERTK, DGKG y PIP5K1B en tumores hipofisarios**

*Investigador: Dr. Moisés Mercado Atri, Médico internista y Endocrinólogo, jefe de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Matricula: Tel. Correo electrónico: mmercadoa@yahoo.com*

*Investigador asociado: Dr. Dante José López Mézquita, Residente de endocrinología, Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Médico Internista adscrito al Hospital Central Militar, Tel. 5545888350. Correo electrónico: renespaik1990@hotmail.com.*

*Tutor Adjunto: Dr. Daniel Marrero Rodríguez, Biólogo molecular, Adjunto a la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Matricula: 69096754 Tel. 5554401*

**Antecedentes.** Los tumores hipofisarios presentan una prevalencia en la población general del 10% al 20% si bien la mayormente benignos, hasta un 30-40% de ellos son invasivos e infiltran tejidos adyacentes, los esquemas de tratamiento consisten en el quirúrgico, médico y radioterapia, mostrando en su mayoría adecuada respuesta al tratamiento, sin embargo, un 10 % muestran comportamiento agresivo y son refractarios al tratamiento convencional, no existe un marcador patológico único de malignidad en tumores hipofisarios, estudios genéticos han estudiado el genoma de los tumores hipofisarios con el fin de tener mejor conocimiento sobre la biología de los mismos y poder determinar patrones de comportamiento de alto riesgo en estos tumores, a fin de contar con nuevas herramientas en el diagnóstico y ofrecer nuevos objetivos para terapias dirigidas. **Objetivo.** Determinar si existe asociación entre el perfil de expresión génica de cinasas para los tumores hipofisarios con las variables clínico-patológicas en el seguimiento de estos. **Material y métodos:** De 42 pacientes operados de resección de tumor hipofisario en el periodo de 2014 a 2019 de los cuales se han realizado estudios genéticos obteniendo los niveles de expresión de cinasas (MERTK, ETNK2, DGKG y PIP5K1B), se revisaron los expedientes clínicos de manera retrospectiva y longitudinal en 3 tiempos (previo a

la cirugía, posterior a la misma y última cita), tomando en cuenta sus variables clínico patológicas, a fin de relacionar los niveles de expresión de las mismas con variables asociadas al pronóstico tumoral, tamaño, afección visual, extensión tumoral, remisión, recurrencia y persistencia. Estudio que por el tipo de maniobra se considera observacional, por el seguimiento longitudinal, por la direccionalidad en la obtención de variables y observación se considera retrospectivo, por la asociación de variables analítico. **Resultados** Se evidencio en todos los tumores que el aumento de MERTK se asocia a mayor remisión  $p= 0.04$ , el aumento de MERTK se correlaciona a menor volumen del tamaño tumoral  $p= 0.024$ , En tumores no funcionantes niveles de expresión de PIP5K1B  $\geq 7.98$  es capaz de diagnosticar control y remisión con una S=100% y E= 87.5%,  $p= 0.049$  y los niveles de expresión de ETNK2  $\geq 14.35$  es capaz de diagnosticar recurrencia cuando se compara con persistencia con un S=100% y E= 93.7%,  $p= 0.049$ . **Conclusión** Los estudios genéticos nos permiten tener una mejor comprensión de la biología en la patología hipofisiaria, están relacionados dentro de sus rutas genéticas con desenlaces en el seguimiento de los pacientes con tumores hipofisarios, se requiere más estudios para determinar su uso diagnóstico.

## I. MARCO TEÓRICO.

Las neoplasias hipofisarias son altamente prevalentes y abrumadoramente benignas, exhibiendo un espectro de diversos comportamientos e impacto en la salud.<sup>1</sup>

La hipófisis anterior se desarrolla en respuesta a una variedad de señales cerebrales complejas que se integran con eventos transcripcionales intrínsecos de las células ectodérmicas que, en conjunto, determinan el crecimiento de las glándulas, la diferenciación del tipo de células y la producción hormonal, lo que a su vez mantiene una salud endocrina óptima.<sup>1</sup>

### A. EPIDEMIOLOGÍA.

Estudios recientes han demostrado una prevalencia más alta de lo que se pensaba, siendo esto debido al aumento y mejora de las pruebas diagnósticas.<sup>2</sup>

Siendo la segunda neoplasia intracraneal más frecuente detrás de los meningiomas.<sup>3</sup>

En estudios con autopsia se demostró que existe una alta prevalencia de adenomas asintomáticos en la población general promedio del 10 % informado, en hasta el 40% de estos adenomas subclínicos.<sup>4</sup>

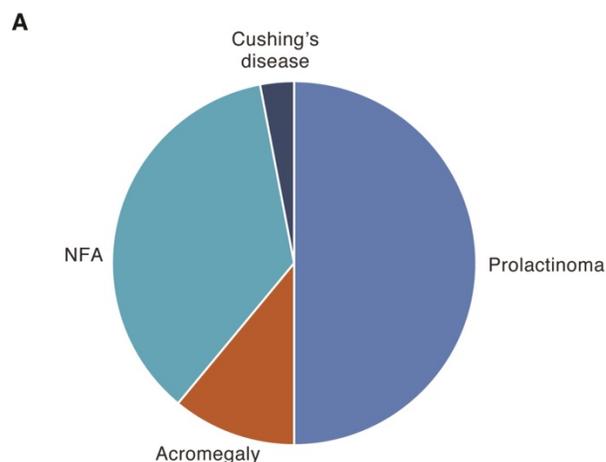


Imagen. 1 Frecuencia de subtipos de adenoma hipofisario.<sup>1</sup>

La incidencia más alta de tumores hipofisarios es en la edad de 40 a 60 años.<sup>2</sup> la cual es dependiente del tipo de tumor, sexo, y raza.

a. Morbilidad y Mortalidad

La carga de la morbilidad relacionada con el tumor hipofisario puede deducirse de la distribución de tipos, la proporción que requiere tratamiento quirúrgico y la fracción con comportamiento agresivo y transformación maligna, los cuales se suman desproporcionadamente a la carga de morbilidad.<sup>1</sup>

Los adenomas hipofisarios clínicamente significativos son más comunes en mujeres que en hombres. Aproximadamente la mitad de todos los tumores son macroadenomas y dos tercios son funcionales y secretan PRL, GH y ACTH en orden descendente de frecuencia.<sup>1</sup>

La mortalidad también se encuentra en relación con el tipo de hormona secretada por los tumores con reportes de acromegalia con aumento de la mortalidad alrededor del doble, y enfermedad de Cushing aumenta la mortalidad hasta 4 veces. El tratamiento exitoso reduce el exceso de mortalidad, pero las tasas generalmente no se restablecen a las observadas en la población general.<sup>1</sup>

B. TUMORES HIPOFISIARIOS EN SINDROMES HEREDITARIOS.

Aunque la mayoría de los adenomas hipofisarios surgen esporádicamente sin antecedentes familiares de tumores hipofisarios u otros, alrededor del 5% tiene una forma familiar o un síndrome tumoral genético,<sup>5</sup> muchos de los cuales tienen factores moleculares identificables.

- a. Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 1 (NEM1)
- b. Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 4 (MEN4)
- c. Complejo Carney.

- d. Síndrome de McCune-Albright.
- e. Adenomas hipofisarios aislados familiares (FIPA).

C. CLASIFICACIÓN.

a. Imagenológica.

Los micro adenomas tienen menos de 10 mm de diámetro. Independientemente del origen de la célula, los macroadenomas ( $\geq 10$  mm) pueden comprimir estructuras vasculares y neurales paraselares críticas, con defectos del campo visual resultantes, que incluyen hemianopsia bitemporal y disminución de la agudeza visual, y dolores de cabeza.<sup>6</sup>

Imágenes de Resonancia magnética dedicadas de la glándula hipófisis y silla turca es la modalidad de elección para evaluar lesiones intrínsecas de la hipófisis, como adenomas y otras lesiones localizadas en la silla turca. La excelente resolución espacial y la técnica multiplanar permiten una evaluación completa de la lesión y es necesario para el tratamiento o la planificación quirúrgica.<sup>7</sup>

a) Micro adenoma.

Los adenomas son tumores no encapsulados, y como comienzan a crecer inicialmente se infiltran en el parénquima de la propia hipófisis. Los síntomas no son relacionados con el tamaño de la lesión, sino más bien con el posible exceso de producción de hormonas.<sup>7</sup>

b) Macro adenoma.

Los macro adenomas son adenomas que miden mayor o igual a 1,0 cm. Los tumores pueden crecer más allá de la cápsula hipofisaria y pueden extenderse más allá de los límites de la silla turca, pueden extenderse superiormente a la cisterna supraselar; lateralmente en el seno cavernoso; o inferiormente en el suelo selar, el clivus o el seno esfenoidal.<sup>7</sup>

(1) Invasión supraselar.

Clásicamente, los macro adenomas siguen un camino de menor resistencia: el crecimiento del tumor se

produce a través de la abertura central en el diafragma de la silla turca hacia la cisterna supraselar.

A medida que el tumor crece y se extiende verticalmente, puede contactar, borrar, desplazar o comprimir el quiasma óptico. Puede producir una variedad de déficits visuales.

Los adenomas gigantes se definen como aquellos con una extensión de más de 40 mm desde la línea media del plano esfenoidal en cualquier dirección o supraselar.<sup>8</sup>

(2) Invasión del seno cavernoso

Aproximadamente del 5% al 10% de todos los adenomas hipofisarios se extienden lateralmente más allá de los márgenes de la adenohipófisis y silla turca, invadiendo el área adyacente (seno cavernoso).<sup>7</sup>

La afectación del seno cavernoso aumenta la complejidad del procedimiento quirúrgico, da como resultado tasas más altas de tumor residual/recurrente, y se asocia con disfunción endocrina persistente.

La clasificación de Knosp-Steiner de potencial invasión del seno cavernoso por macroadenoma implica el uso de imágenes de RM coronal para determinar extensión del crecimiento tumoral lateral en relación a las líneas tangenciales trazadas entre la arteria carótida interna cavernosa y supraclinoidea.<sup>7</sup>

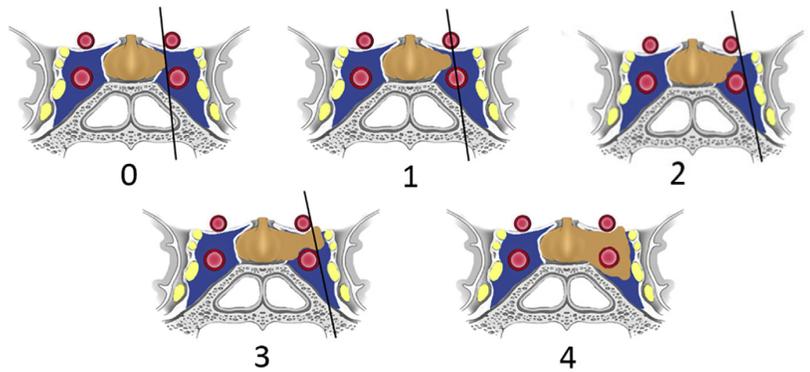


Imagen 2. Clasificación de Knosp.<sup>7</sup>

(3) Invasión de la base del cráneo

Adenomas que se originan o afectan la parte inferior aspecto de la glándula y la silla turca puede involucrar el subyacente duramadre y hueso de la base central del cráneo.

b. Histopatológica.

La hipófisis es un órgano complejo compuesto por células neuroendocrinas secretoras de hormonas adenohipofisarias, pituicitos del lóbulo posterior que son glía modificada, extensiones axónicas de neuronas hipotalámicas que secretan hormonas al torrente sanguíneo y células del estroma que incluyen vasos sanguíneos, nervios y meninges. , hueso y otros elementos del tejido conjuntivo.<sup>9</sup>

La silla turca es el sitio de los tumores que surgen de todos estos diversos tipos de células, debido a la fascinación por los síndromes de exceso de hormonas, como la acromegalia, la enfermedad de Cushing, el hipertiroidismo central y la hiperprolactinemia, los estudios de tumores hipofisarios se han centrado principalmente en la producción de hormonas sin embargo, el desarrollo de herramientas moleculares que facilitan una mejor comprensión de los mecanismos responsables de la diferenciación celular ha

proporcionado mayor claridad, y el campo ha avanzado significativamente en los últimos 20 años.<sup>10</sup>

La última edición de la Clasificación de la OMS (5/a Edición) de “Tumores Endocrinos y Neuroendocrinos” ha logrado avances significativos al reconocer el progreso realizado por la aplicación de herramientas avanzadas para caracterizar los tumores de la región sellar más allá de la actividad hormonal convencional que ha sido la base para la clasificación en ediciones anteriores.<sup>11</sup>

Los tumores ahora se clasifican según el linaje celular determinado por la expresión de factores de transcripción, hormonas y otros biomarcadores.<sup>11</sup>

Clasificándose como "tipo" de tumor, mientras que las variantes se consideran "subtipos".<sup>11</sup> Las células secretoras de hormonas de la adenohipófisis son células neuroendocrinas y por tanto sus tumores son neoplasias neuroendocrinas.<sup>12</sup> Denominando a los tumores hipofisarios como “tumores neuroendocrinos hipofisarios” (PitNET).

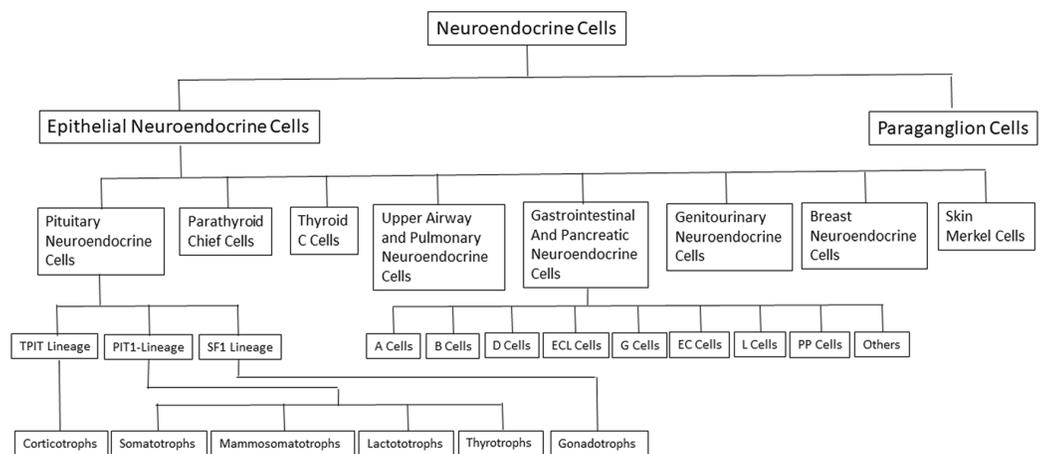


Imagen 3. Las familias de células neuroendocrinas<sup>12</sup>.

Se dividen en tumores neuroendocrinos bien diferenciados (NET) y carcinomas neuroendocrinos poco diferenciados (NEC). Clasificando de acuerdo a su localización a los PitNET como lesiones primarias o

metastásicas. El diagnóstico correcto requiere el uso de factores de transcripción hipofisarios para garantizar que los PitNET se distingan de otros NET.<sup>13</sup>

a) Linaje celular.

1. Los tumores del linaje PIT1 abarcan adenomas somatotropos, lactotropos y tirotropos y sus diversas variantes histológicas, así como adenomas que pueden secretar/expresar dos o más hormonas, incluyendo mamosomatótrofos y somatotropos mixtas, adenomas lactotropos que secretan/expresan GH y PRL y raras pluri hormonales adenomas que secretan/expresan GH, PRL y TSH- $\beta$ .

2. Los tumores del linaje TPIT abarcan los adenomas corticotropos y sus variantes, incluido el adenoma corticotropo común densamente granulado, el raro escasamente granulado adenoma corticotropo y adenoma de células de Crooke considerado un tumor de alto riesgo.

3. Los tumores del linaje SF1 abarcan adenomas gonadotropos que pueden expresar la hormonas glucoproteicas FSH- $\beta$ , LH- $\beta$  y subunidad  $\alpha$  en combinaciones variables, o pueden expresar solo el factor de transcripción SF1 con una expresión hormonal mínima o nula.

4. Los adenomas sin una diferenciación de linaje celular distinta incluyen adenomas de células nulas y tumores plurihormonales no clasificados raros con combinaciones de linaje variable.

PitNET Type	Subtype	Transcription factors	Hormones	LMWK
<b>PIT1-lineage PitNETs</b>				
Somatotroph tumors	Densely granulated somatotroph tumor	PIT1	GH, $\alpha$ -subunit	Perinuclear
	Sparsely granulated somatotroph tumor	PIT1	GH	Fibrous bodies (> 70%)
Lactotroph tumors	Sparsely granulated lactotroph tumor	PIT1, ER $\alpha$	PRL (paranuclear dot-like)	Weak or negative
	Densely granulated lactotroph tumor		PRL (diffuse cytoplasmic)	Weak or negative
Mammotroph tumor		PIT1, ER $\alpha$	GH (predominant), PRL, $\alpha$ -subunit	Perinuclear
Thyrotroph tumor		PIT1, GATA3	$\alpha$ -subunit, $\beta$ TSH	Weak or negative
Mature plurihormonal PIT1-lineage tumor		PIT1, ER $\alpha$ , GATA3	Monomorphic tumor cells with predominant GH expression and variable PRL, $\beta$ TSH, and $\alpha$ -subunit	Perinuclear
Immature PIT1-lineage tumor		PIT1 (ER $\alpha$ , GATA3)	Monomorphic tumor cells with focal/variable staining for no hormones, or one or more of GH, PRL, $\beta$ TSH, and/or $\alpha$ -subunit	Focal/variable
Acidophil stem cell tumor		PIT1, ER $\alpha$	Monomorphic tumor cells with PRL (predominant) and GH (focal/variable)	Scattered fibrous bodies
Mixed somatotroph and lactotroph tumor*		PIT1, ER $\alpha$ **	Somatotroph tumor component: GH $\pm$ $\alpha$ -subunit depending on tumor subtype; lactotroph tumor component: PRL (diffuse or paranuclear depending on the subtype)	Tumor subtype characteristics
<b>TPIT-lineage PitNETs</b>				
Corticotroph tumors	Densely granulated corticotroph tumor	TPIT	ACTH and other POMC derivatives	Strong, always diffuse
	Sparsely granulated corticotroph tumor			Variable (often diffuse)
	Crooke cell tumor			Perinuclear ring-like cytoplasmic
<b>SF1-lineage PitNETs</b>				
Gonadotroph tumor		SF1, ER $\alpha$ , GATA3	$\alpha$ -subunit, $\beta$ FSH, $\beta$ LH, or none	Variable or negative
<b>PitNETs with no distinct cell lineage</b>				
Plurihormonal tumor		Multiple combinations	Multiple combinations in a monomorphous tumor population	Variable
Null cell tumor		None	None	Variable

Tabla 1. Clasificación patológica de los PitNET.<sup>11</sup>

b) Genómica.

Se han aplicado análisis ómicos pangenómicos, de alto rendimiento y a gran escala para estudiar la transcriptoma, miRNoma, metiloma, alteraciones cromosómicas y de secuencia en adenomas hipofisarios.<sup>14-16</sup>

Estudios recientes de grandes conjuntos de muestras han permitido una evaluación sólida de los perfiles pangenómicos del adenoma hipofisario, mejorando la comprensión del panorama genético y alteraciones epigenéticas, formando la base para una clasificación molecular de los tumores hipofisarios.<sup>1</sup>

El análisis del transcriptoma a gran escala ha identificado distintos grupos de adenomas hipofisarios en función de los perfiles de expresión génica.<sup>17,18</sup>

El análisis pangenómico de los cambios epigenéticos también revela firmas moleculares específicas para cada grupo de adenomas pituitarios, y el patrón de metilación revela una clasificación molecular.<sup>19–21</sup> Los perfiles de metilación diferencian los adenomas somatotróficos de los adenomas gonadotróficos y corticotróficos secretores.<sup>17</sup>

El miRNoma es un determinante de la clasificación molecular del adenoma hipofisario, con al menos cuatro perfiles moleculares diferentes de adenomas hipofisarios identificables por análisis miRNoma.<sup>17</sup>

La integración de alteraciones genéticas y epigenéticas pangenómicas en adenomas hipofisarios proporciona ahora una base para una clasificación molecular informada que permita la investigación clínica y el análisis histológico.<sup>17</sup>

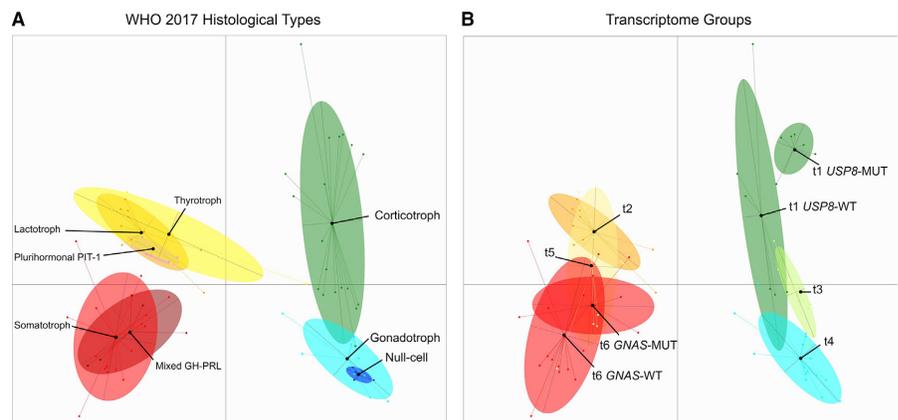


Imagen 4. Clasificación pangenómica de PitNET.<sup>17</sup>

c. Clínica y terapéutica.

a) Hormonal.

En la evaluación de un tumor hipofisario debe incluir además de las imágenes por resonancia magnética (IRM) y examen del campo visual para la localización precisa del tumor y la evaluación de los efectos de masa compresiva local a nivel quiasmático. Se debe evaluar la hipersecreción hormonal para distinguir los tumores no secretores de los secretores<sup>22</sup>, y así mismo se debe evaluar la reserva hipofisaria.<sup>23</sup>

(a) Prolactinoma.

Los prolactinomas son los tumores secretores más frecuentes, representan hasta el 60 % de todos los adenomas hipofisarios y más del 75 % de los adenomas hipofisarios en mujeres.<sup>24</sup>

Masa hipofisaria y un nivel de prolactina sérica superior a 150 ng por mililitro (rango de referencia, <20) tienen un prolactinoma. Un nivel de prolactina de más de 250 ng por mililitro suele ser diagnóstico de un macroprolactinoma, y la masa tumoral generalmente se correlaciona con el nivel de prolactina sérica.<sup>25</sup>

En los casos en los que el tumor es muy grande (> 3 cm), los niveles muy altos de prolactina (generalmente > 10000 µg/L) rara vez pueden saturar los anticuerpos en algunos ensayos, lo que lleva a resultados artificialmente bajos o normales (“efecto de gancho”) y los niveles de prolactina se deben volver a analizar a una dilución de 1:100 para excluir esto.<sup>26</sup>

La piedra angular en el tratamiento consiste en normalizar los niveles de prolactina, restaurar la

función sexual y la fertilidad, detener la galactorrea y eliminarse o reducirse la masa tumoral, mientras se conserva la función hipofisiaria. Se debe abordar la baja densidad ósea.<sup>27</sup>

El tratamiento escalonado consiste en el uso de agonistas dopaminérgicos,<sup>28</sup> A considerar el uso de cirugía, radioterapia u agentes alquilantes.

(b) Acromegalia

Más del 95 % de los pacientes con acromegalia tienen un adenoma hipofisario productor de hormona del crecimiento.<sup>29</sup>

La secreción excesiva de la hormona del crecimiento produce complicaciones sistémicas (que incluyen diabetes mellitus, hipertensión, artritis, síndrome del túnel carpiano, apnea del sueño y agrandamiento de manos y pies) y cambios en las características faciales (como prognatismo; agrandamiento de la lengua, los labios y la nariz; y prominencia de la frente).<sup>29,30</sup>

La acromegalia se asocia con un aumento de 2 veces en la mortalidad, principalmente debido a enfermedades cardiovasculares, que se revierte con terapia que controla la hipersecreción hormonal.<sup>31</sup> Sin embargo a pesar del control bioquímico, los trastornos cardiovasculares pueden persistir.<sup>32</sup>

La cirugía transesfenoidal se recomienda como terapia primaria.<sup>33</sup> Los neurocirujanos expertos en hipófisis pueden lograr estos objetivos terapéuticos en el 80% al 90% de los pacientes con microadenomas y en el 40% al 60% de aquellos con macroadenomas.<sup>33-35</sup>

La tasa de recurrencia a los 5 años es de aproximadamente 2% a 8%.<sup>33</sup>

Los análogos de la somatostatina octreotida de acción prolongada y lanreotida depot puede lograr el control bioquímico en el 20% al 35% de los pacientes.<sup>33,36</sup>

(c) Enfermedad de Cushing

Los adenomas corticotropos secretores de corticotropina, que representan hasta el 15% de los tumores hipofisarios<sup>37</sup>, son típicamente pequeños (aproximadamente 6 mm de diámetro) y son de 5 a 10 veces más comunes en mujeres que en hombres.

El síndrome de Cushing se asocia con un aumento de 2 a 5 veces en la mortalidad<sup>38</sup> que es revierte en gran medida con el tratamiento curativo, aunque puede persistir una morbilidad sustancial relacionada con la diabetes y la enfermedad cardiovascular.<sup>38</sup>

El paso inicial es confirmar la presencia de hipercortisolismo, después de excluir el uso de esteroides exógenos.<sup>39</sup> La prueba con la mejor

sensibilidad y especificidad (92%-100% para cada una) es el nivel de cortisol salival nocturno,<sup>39,40</sup>

Se recomienda la resección tumoral transesfenoidal selectiva como tratamiento inicial para la enfermedad de Cushing, con remisión lograda en aproximadamente el 75% de los pacientes y recurrencia observada en aproximadamente el 10%.<sup>41</sup>

En el caso de no lograr curación las opciones incluyen repetir la cirugía, asociada con una tasa de éxito del 50%,<sup>42</sup> terapia médica, irradiación hipofisaria o suprarrenalectomía bilateral.<sup>43</sup>

(d) Adenomas productores de TSH.

Los tumores secretores de tirotropina, que representan aproximadamente el 1 % de los adenomas, conducen a niveles elevados o inapropiadamente suprimidos de tirotropina con niveles normales o elevados de hormona tiroidea.<sup>44</sup>

La mayoría de los adenomas secretores de tirotropina son macroadenomas y alrededor del 25% cosecretan hormona del crecimiento o prolactina.<sup>45</sup>

La cirugía transesfenoidal se lleva a cabo posterior al control del hipertiroidismo con tratamiento médico a base de agentes

antitiroideos (como tiamazol y propiltiouracilo).<sup>45,46</sup>

Los pacientes no curados por cirugía pueden tratarse con análogos de somatostatina (que pueden normalizar los niveles de tirotropina y hormona tiroidea en más del 90% de los pacientes y reducir el tamaño del tumor en más del 40% de los pacientes) y con radiación.<sup>45,46</sup>

(e) Tumores hipofisarios no funcionantes.

Los adenomas clínicamente no funcionantes (definidos como ausencia de secreción de un exceso de hormonas) comprenden alrededor de un tercio de los adenomas hipofisarios<sup>28</sup> y van desde ser completamente asintomáticos (y por lo tanto detectados como hallazgos incidentales [incidentalomas] en resonancias magnéticas o tomografías computarizadas realizadas por otras razones) hasta los que causan importante disfunción hipotalámica o hipofisaria y síntomas visuales u otros debido a su gran tamaño.<sup>4</sup>

La compresión del quiasma provoca deficiencias graduales y progresivas en la visión, y alrededor de dos tercios de los pacientes tienen niveles reducidos de gonadotropinas e hipogonadismo.<sup>47</sup>

El tratamiento inicial recomendado es la resección transesfenoidal para pacientes con

tumores de crecimiento o tumores sintomáticos con efectos de masa.<sup>4,48</sup>

La resección completa de un macroadenoma hipofisiario no secretor se logra en aproximadamente el 65 % de los pacientes, con la función visual restaurada en hasta el 80 % de los pacientes y el hipopituitarismo, cuando está presente, revertido en aproximadamente el 50%.<sup>49,50</sup>

b) Visual.

El síntoma más frecuente relacionado con el efecto de masa es la discapacidad visual, que puede aparecer entre el 13 al 60,8% de los pacientes con macroadenomas hipofisarios no funcionantes.<sup>51</sup>

c) Cefalea.

La cefalea es uno de los síntomas compresivos iniciales más comunes (37-70%) y, al igual que con otras neoplasias intracraneales, la presentación de las cefaleas en los tumores hipofisarios a menudo tiene parecido a las cefaleas primarias, como la migraña o la cefalea tensional.<sup>52</sup>

d) Diabetes insípida.

En raras ocasiones, la primera manifestación clínica de un tumor hipofisiario es la diabetes insípida (DI), como resultado de la compresión de la neurohipófisis y/o tallo hipofisiario.<sup>53</sup>

e) Otros síntomas.

Grandes tumores con expansión posterosuperior hacia el tercer ventrículo pueden inducir hidrocefalia obstructiva, generando como consecuencia, aumento en la presión intracraneal y pueden presentarse varios síntomas, como dolor de cabeza, náuseas, papiledema, pérdida del control

vesical, pérdida de la memoria, mala coordinación o equilibrio, irritabilidad, cambios de personalidad, problemas de atención, somnolencia o coma. desarrollar.<sup>54</sup>

d. TRATAMIENTO.

Los tipos de tratamiento deben ser individualizados en cada caso de acuerdo al tipo de producción hormonal, comorbilidades del paciente, tamaño tumoral y deseo del mismo.

a) Quirúrgico transesfenoidal.

Cuenta con las siguientes características:<sup>27</sup>

Ventajas: remisión rápida de síntomas e hiperproducción hormonal, costo único, potencial de curación, descompresión de estructuras paraselares vitales, la desmasificación de tumores que puede mejorar la terapia adyuvante

Desventajas: remanente tumoral persistente, hipopituitarismo posoperatorio que requiere terapia de reemplazo hormonal de por vida, algunos pacientes no son candidatos a cirugía.

Riesgos: diabetes insípida, alteraciones hidroelectrolíticas, déficits neurológicos, fistula de líquido ceforraquídeo, muerte por agentes anestésicos (raramente); otros riesgos incluyen la resección realizada por cirujanos de bajo volumen, así como enfermedades cardíacas, enfermedades cerebrovasculares o diabetes coexistentes.

b) Radioterapia.

Cuenta con las siguientes características:<sup>27</sup>

Ventajas: resultados permanentes, costo único, no se requiere tratamiento a largo plazo, no hay eventos adversos relacionados con el medicamento.

Desventajas: inicio de efecto muy lento, se requiere tratamiento médico hasta que los efectos sean evidentes.

Riesgos: hipopituitarismo, alteraciones visuales, accidente cerebrovascular; raramente, daño del sistema nervioso central, tumor cerebral.

c) Médico.

Cuenta con las siguientes características:<sup>27</sup>

Ventajas: control hormonal y alivio de los síntomas (prolactina, hormona del crecimiento, corticotropina, tirotropina), sin desarrollo de hipopituitarismo, control de la masa tumoral.

Desventajas: cura no permanente, se requiere tratamiento sostenido a largo plazo, costo continuo, se requiere adherencia a las inyecciones.

Riesgos relacionados con el ligando del receptor de somatostatina: cálculos biliares o lodo biliar, diarrea, náuseas, hiperglucemia, bradicardia sinusal, alopecia, dolor en el lugar de la inyección y cefalea.

Riesgos relacionados con agonistas dopaminérgicos: depresión, náusea y vasoespasmo.

e. Historia natural

Los macroadenomas no tratados aumentan de tamaño en aproximadamente un 50 % a los 4 años. Los efectos de masa central se relacionan en compresión local con invasión, lo que lleva a defectos de los nervios craneales y deterioro de la función hipofisaria. También existen comorbilidades adicionales por el reemplazo hormonal inadecuado en pacientes con hipopituitarismo, especialmente sobretratamiento con glucocorticoides u hormonas tiroideas, lo que también conduce a un aumento de las

comorbilidades cardiovasculares, metabólicas y óseas, así como mortalidad.<sup>1</sup>

En el caso de tumores funcionantes los efectos adversos respectivos asociados a la hiperproducción hormonal en cada uno de los escenarios clínicos y particulares a cada tipo específico de tumor.

Tumores resecaos quirúrgicamente.

En un Metaanálisis se evaluaron pacientes postoperados de resección de macroadenoma hipofisiario con desenlaces como la tasa de supervivencia libre de crecimiento tumoral a los 5 y 10 años, y/o el tiempo de duplicación del volumen tumoral residual, donde se dividieron los participantes en 2 grupos: I sin remanente tumoral y II con remanente tumoral, en mismo estudio se concluyó que tiempo de duplicación del volumen tumoral residual para los pacientes del grupo II fue una media de 3.4 años.<sup>55</sup>

	Recurrencia	Tasa de supervivencia libre de crecimiento tumoral	
		5 años.	10 años.
I	12%	96%.	82%.
II	46%	56%.	40%.

Tabla 2. Resultados de metaanálisis donde se compararon los desenlaces en recurrencia y tasa de supervivencia libre de crecimiento tumoral en el grupo I (Sin remanente tumoral y grupo II con remanente tumoral).<sup>55</sup>

f. **COMPORTAMIENTO.**

Si bien los tumores hipofisarios demuestran mayormente un comportamiento benigno. Se ha demostrado invasión local en hasta el 30-40% de los casos tratados de manera quirúrgica.<sup>56</sup> Así mismo el comportamiento de los tumores hipofisarios es altamente variable,

algunos permaneciente quiescentes por periodos prolongados de tiempo mientras que otros crecer lentamente, y en raros casos crecimiento acelerado. De manera postoperatoria acerca del 30% de los pacientes muestran recrescimiento tumoral de 0.4-37 años posteriores a la cirugía, con incremento de riesgo de progresión tumoral en la presencia de tumor residual.<sup>57</sup>

Algunos tumores muestran comportamiento agresivo, requiriendo múltiples líneas de tratamiento, en casos excepcionales mostrando metástasis siendo clasificados en este contexto como carcinomas hipofisarios, sin embargo existen tumores que manifiestan dicho comportamiento sin presentar metástasis los cuales son responsables de un incremento en la morbilidad y mortalidad, siendo llamados como tumores hipofisarios agresivos.<sup>56</sup>

a) Invasividad.

Se refiere a tumores hipofisarios que invaden el seno esfenoidal o cavernoso y que ocurren en hasta el 40% de las resecciones quirúrgicas.<sup>1</sup>

El termino invasividad de manera aislada no es sinónimo de la agresividad del tumor hipofisario, sin embargo la invasión es una determinante mayor de resección tumoral incompleta. El tamaño tumoral a la presentación no es igual al potencial de comportamiento agresivo.<sup>57</sup>

A pesar de su impacto pronóstico negativo, la invasión no está incluida en la clasificación actual de la OMS, como evidencia intraoperatoria o histopatológica de invasión de tejidos, sin embargo esta se incluye con un grupo de otros marcadores describiendo tumores clínicamente agresivos.<sup>1</sup>

b) Agresividad.

La Sociedad Europea de Endocrinología define a tumor hipofisario agresivo como: “tumores que no responden a las terapias estándar (es decir, cirugía, tratamientos médicos convencionales y radioterapia) y presentan múltiples recurrencias locales.<sup>57</sup>

La prevalencia de adenomas hipofisarios agresivos ha sido estimado a partir de series quirúrgicas. Basado en porcentajes informados de tumores invasivos y recurrencias postoperatorias, siendo aproximadamente el 2% de los macroadenomas hipofisarios son agresivos, con la proporción influenciada por el tipo de tumor, y mayor para tumores secretores.<sup>1</sup>

No hay consenso en cuanto a la definición de inusualmente rápido crecimiento del tumor, el sello distintivo de un tumor agresivo.<sup>1</sup>

Otros autores han guiado la definición de tumores hipofisarios agresivos basados en que mencionada definición es basada en la presentación clínica y radiológica y en su comportamiento durante el seguimiento.<sup>58</sup>

	Criterio	Definición.
1.	Tumor Invasivo	Knosp 3 o 4. Invasión al seno esfenoidal (documentada en cirugía o patología).
	Crecimiento tumoral inusualmente rápido	Crecimiento >20% y al menos 2mm en 6 meses.

2.	Crecimiento tumoral clínicamente relevante pese a tratamiento convencional optimo.	Crecimiento >20% pese a tratamiento adecuado (cirugía, médico y radioterapia).
----	--	--

Tabla 3. Definición clínica de tumor hipofisario agresivo.<sup>58</sup>

La principal limitación a la hora de definir un adenoma hipofisario agresivo es la ausencia de marcadores celulares predictivos. Muchos estudios han buscado identificar marcadores moleculares asociado con el comportamiento del tumor. Sin embargo, la confusión entre invasividad y agresividad, el bajo número de tumores analizados, y la ausencia de validación prospectiva los estudios han impedido en gran medida la identificación de biomarcadores que distinguen adenomas pituitarios agresivos o invasivos de los muy raros carcinomas.<sup>1</sup>

## B. ESTUDIOS MOLECULARES

### a. Transcriptoma y metiloma.

El grupo de trabajo de la unidad de Investigación Médica en enfermedades Endocrinas ha llevado a cabo estudios en 42 tumores hipofisarios y 6 tejidos hipofisarios no tumorales, donde de manera inicial, se pudieron identificar tres distintos clústeres transcriptómicos, haciendo mención de: NR5A1 para los gonadotropinomas, tumores de células nulas y tumores silentes, TBX19 en el caso de enfermedad de Cushing y POU1F1 para tumores clínicamente manifiestos productores de GH, PRL y TSH, así mismo documentando un estado de hipo metilación cuando se comparó tejido hipofisario normal vs. Tejidos tumorales.<sup>59</sup>

### b. Kinoma.

El ciclo celular de los mamíferos es un proceso altamente organizado y regulado que asegura la duplicación del material genético y la división celular. Esta regulación implica señales reguladoras del crecimiento, así como señales de proteínas que controlan la integridad genética para



comportamiento, lo cual ha motivado la búsqueda de más información que pudiera documentar mencionada asociación.

Si bien estas alteraciones en el ciclo celular han sido identificados en varios tumores, se sabe poco sobre su papel potencial en el desarrollo de la glándula hipófisis y la biología de los tumores Hipofisarios.

Se ha demostrado que varias quinasas están implicadas en la tumorigénesis hipofisaria. El grupo de trabajo de la unidad de Investigación Médica en enfermedades Endocrinas ha llevado a cabo a cabo estudios en tumores hipofisarios a través de procesos e transcriptómica así como proteómica, donde a través del estudio de 42 tumores hipofisarios y 6 tejidos hipofisarios no tumorales, se lograron identificar el Kinoma de los mismos relacionado con factores de transcripción de los diferentes tumores hipofisarios se lograron determinar diferentes tipos de cinasas que presentan mayor expresión en relación a los factores de transcripción siendo estas ETNK2 para los tumores derivados del NR5A1, MERTK para los derivados del TBX19, PIP5K1B para los tumores derivados del POU1F1 y DGKG para los tumores derivados de POU1F1 y TBX19.<sup>61</sup>

Las proteínas Cinasas son importantes para la transmisión de señales celulares mediante la regulación de eventos de fosforilación reversibles que desempeñan funciones esenciales así como la regulación de procesos clave como la proliferación celular, la supervivencia y la migración, por lo tanto, están bien preparados para contribuir a varias características del cáncer si no se regulan.<sup>61</sup>

- a) Etanolamina Cinasa 2 (ETNK2).  
Gen: NC\_000001.11.  
Localización: 1q32.1  
Exones: 11.

La presencia del dominio ChoK/EtnK confiere la capacidad de catalizar la fosforilación de colina (Cho) a fosfocolina (PCho).

Esto constituye el primer paso en la vía de biosíntesis de la fosfatidilcolina (PC). PC es el fosfolípido principal en las membranas eucariotas y juega un papel crítico en la estructura de la membrana y también en la señalización celular.<sup>62</sup>

- b) Fosfatidil inositol 4 fosfato 5 cinasa tipo 1 beta (PIP5K1B).  
Gen: NC\_000009.12.  
Localización: 9q21.11  
Exones: 21.

Las fosfatidilinositol 5-fosfato 4-quinazas (PI5P4Ks) son una familia de tres en la mayoría vertebrados. Los fosfoinosítidos comprenden solo un pequeño grupo de fosfolípidos. Sin embargo, son moléculas de señalización fundamentales que participan en numerosos procesos celulares esenciales, como el tráfico de membranas, la organización del citoesqueleto, la supervivencia celular y la proliferación.

Es comprensible que la desregulación del metabolismo de los fosfoinosítidos se asocie con afecciones prevalentes, como la obesidad, la diabetes tipo 2, los trastornos neurodegenerativos y el cáncer.<sup>63</sup>

- c) MERTK (Tirosina proteína Cinasa Mer).  
Gen: NC\_000002.12.  
Localización: 2q13.  
Exones: 19.

MerTK se identificó originalmente como el oncogén v-ryk de los retrovirus aviares y se reconoció como miembro de la familia Axl cuando se clonó la forma murina<sup>64</sup>.

Pertenece en conjunto con TYRO3 y AXL. A la familia de receptores de tirosin cinasa, que comparten estructuras similares distintas de otros receptores tirosina quinasa. El dominio extracelular de cada receptor contiene dos repeticiones de tipo inmunoglobulina (IgL) y dos repeticiones de fibronectina tipo III (FNIII). A esto le sigue un dominio transmembrana de una sola hélice y el dominio citoplasmático de tirosina quinasa (TKD) que contiene la secuencia consenso KW(I/L)A(I/L)ES sus funciones se basa n principalmente en<sup>64</sup>: Reparación de tejidos y eliminación de material apoptótico, Control de la inmunidad innata.

d) Diacil glicerol cinasa gamma (DGKG).

Gen: NC\_000003.12.

Cromosoma: 3q27.2-q27.3

Numero de exones: 25.

Funciones:

Las diacilglicerol quinasa (DGK) fosforilan el diacilglicerol (DAG), catalizando su conversión en ácido fosfatídico (PA).

Esta reacción atenúa los niveles de DAG en la membrana celular, limitando la localización y activación de proteínas señalizadoras que han desarrollado la capacidad de unirse a este lípido.

La generación de PA mediada por DGK en la membrana también regula la señalización proporcionando una plataforma cargada negativamente que une regiones proteicas con tramos de aminoácidos cargados positivamente.

Además de sus funciones de señalización, DAG y PA son constituyentes importantes de la membrana y precursores

biosintéticos de fosfolípidos, regulación del tráfico de membranas mediante el control de DAG y PA.

Estos dos lípidos controlan los mecanismos de fusión y fisión de membranas que gobiernan los mecanismos de endocitosis, exocitosis y reciclaje.

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Los tumores hipofisarios representan un espectro de enfermedad benigna sin embargo son cada vez mas frecuentes y una gran proporción de los mismos es afectada no solo por el síndrome de hiperproducción hormonal o deficiencia que estos ocasionen sino por su importante afección a tejidos adyacentes, lo que ocasiona una importante morbilidad y también comprometiendo la resección quirúrgica completa, múltiples líneas de tratamientos existen al respecto sin embargo el tratamiento quirúrgico es en la mayoría de los casos el de elección, existiendo el riesgo de recurrencia en base a recrecimiento tumoral aun mayor en pacientes con presencia de remanente, siendo necesarias nuevas intervenciones terapéuticas ya sea quirúrgicas, medicas o radiológicas, y en algunos casos con refractariedad a mencionadas terapias espectro clínico conocido como tumores agresivos.

Poco es conocido respecto a la biología de los tumores hipofisarios y muchos estudios en la actualidad se encaminan hacia el estudio de ellos con el fin de encontrar no solo marcadores predictores de agresividad sino también ser nuevas rutas para la generación de tratamientos dirigidos a estos mismos.

## III. JUSTIFICACIÓN.

Los estudios genéticos hoy en día están revolucionando el mundo de la ciencia médica sobre todo en el marco de la oncología describiendo rutas genéticas que pueden desencadenar a la generación de tumores y también generando terapéuticas dirigidas que modifican los desenlaces de los mismos.

En tumores hipofisarios de manera reciente se han descrito estudios los cuales evidencian el origen genético de los tumores relacionando su producción hormonal, dilucidando algunos factores asociados a probables vías genéticas comunes en tumores no productores y productores hormonales comprendiendo la tumorigénesis y los desenlaces.

El grupo de estudio de la unidad de Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas del Centro Médico Nacional Siglo XXI UIMEE se han realizado estudios genéticos en tejido tumoral hipofisario con la finalidad de describir distintas vías genéticas relacionadas con la tumorigénesis, comparando mencionados tumores con tejido hipofisario normal de autopsias con muertes de causa ajena a la patología hipofisaria, destacando los estudios de transcriptoma y metiloma y de manera más reciente el Kinoma en donde se documentó la presencia de expresión de las siguientes cinasas (ETNK2, MERTK, DGKG y PIP5K1B) mismas que se relacionaron con diferentes clústeres en tumores hipofisarios, formando las bases del presente estudio, el cual tiene como objetivo relacionar la expresión de mencionadas cinasas con características clínico patológicas con el fin de documentar si los niveles de expresión de las mismas se relacionan con mencionadas características.

#### **IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

¿Existe relación entre los niveles de expresión de los genes ETNK2, MERTK, DGKG y PIP5K1B en tumores hipofisarios con las variables clínico patológicas?

#### **V. HIPÓTESIS.**

La expresión de los genes ETNK2, MERTK, DGKG y PIP5K1B se correlaciona con variables clínico patológicas en tumores hipofisarios.

#### **VI. OBJETIVOS DE ESTUDIO.**

A. GENERAL.

Determinar la correlación entre la expresión genética de cinasas documentadas en tejido tumoral con las variables clínico-patológicas en los diferentes tumores hipofisarios.

## B. ESPECÍFICOS.

Los objetivos específicos para el análisis retrospectivo son:

- a. Determinar para el gen ETNK2 la relación de expresión génica con gravedad clínica, recurrencia clínica, tamaño tumoral y la resistencia a tratamiento médico.
- b. Determinar para el gen MERTK la relación de expresión génica con gravedad clínica, recurrencia clínica, tamaño tumoral y la resistencia a tratamiento médico.
- c. Determinar para el gen DGKG la relación de expresión génica con gravedad clínica, recurrencia clínica, tamaño tumoral y la resistencia a tratamiento médico.
- d. Determinar para el gen PIP5K1B la relación de expresión génica con gravedad clínica, recurrencia clínica, tamaño tumoral y la resistencia a tratamiento médico.

## VII. METODOLOGÍA.

Se estudiaron de manera retrospectiva pacientes quienes habían sido operados de resección de tumores hipofisarios de 2014 a 2019, los cuales se han realizado estudios de genómica a partir de los cuales se pudo obtener los niveles de expresión de las cinasas (MERTK, ETNK2, DGKG y PIP5K1B), los cuales se analizaron en conjunto con variables clínico patológicas de manera preoperatoria, postoperatoria y estado actual hasta Mayo de 2022 de acuerdo a notas en el expediente clínico electrónico, mencionadas variables se sometieron a análisis estadístico a través del cual se determinó la relación de mencionadas variables con los niveles de expresión de cinasas en tejidos tumorales.

Estudio que por el tipo de maniobra se considera observacional, por el seguimiento longitudinal, por la direccionalidad en la obtención de variables y observación se considera retrospectivo, por la asociación de variables analítico.

Muestreo no probabilístico a conveniencia se analizaron los expedientes de pacientes mismos que fueron incluidos en el estudio de análisis de genoma de tumores hipofisarios incluidos 42 pacientes en el periodo de 2014 a 2019.

A. POBLACION DE ESTUDIO.

Todos los pacientes operados de resección de tumor hipofisario operados en el Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo comprendido entre 2014 a 2019 de los cuales se haya analizado perfiles de expresión génica.

B. CRITERIOS DE INCLUSION.

Pacientes con tumores hipofisarios operados en el Hospital de especialidades del Centro Médico nacional Siglo XXI.

Previamente sin tratamiento médico dirigido al tumor. (En el caso de prolactinoma se dio tratamiento de manera inicial con agonistas dopaminérgicos, siendo estos resistentes al mismo ameritando tratamiento quirúrgico).

C. CRITERIOS DE EXCLUSION.

Se excluyeron los pacientes que hayan recibido tratamiento médico dirigido al tumor previo a la cirugía.

D. CRITERIOS DE ELIMINACION.

Se eliminaron los registros de pacientes quienes no cuenten con expediente completo.

E. VARIABLES.

<b>Variable</b>	<b>Tipo</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Unidad de Medición</b>
Sexo	Cualitativa dicotómica	Nominal.	Sexo del paciente.	Sexo del paciente.	0 Hombre. 1 Mujer.
Edad.	Cuantitativa continua.	Razón.	Edad del paciente a la fecha de la cirugía.	Edad del paciente.	Años cumplidos.
Antecedente Diabetes	Cualitativa dicotómica	Nominal.	Antecedente de diabetes.	Antecedente crónico degenerativo de diabetes.	0 Antecedente de diabetes. 1 Antecedente de diabetes.
Antecedente hipertensión arterial sistémica.	Cualitativa dicotómica	Nominal.	Antecedente de hipertensión arterial sistémica.	Antecedente crónico degenerativo de Hipertensión arterial sistémica.	0 Antecedente de hipertensión. 1 Antecedente de diabetes.
Expresión Génica de cinasa ETNK2 en muestra de tejidos hipofisarios.	Cuantitativa continua.	Razón.	Detección de unidades de expresión por microarreglos de expresión los genes ETNK2.	Unidades relativas de expresión del gen ETNK2 en las muestras de tumores hipofisarios.	Unidades relativas de expresión.
Expresión Génica de cinasa MERTK en muestra de tejidos hipofisarios.	Cuantitativa continua.	Razón.	Detección de unidades de expresión por microarreglos de expresión los genes MERTK.	Unidades relativas de expresión del gen MERTK en las muestras de tumores hipofisarios.	Unidades relativas de expresión.

Expresión Génica de cinasa DGKG en muestra de tejidos hipofisarios.	Cuantitativa continua.	Razón.	Detección de unidades de expresión por microarreglos de expresión los genes DGKG.	Unidades relativas de expresión del gen DGKG en las muestras de tumores hipofisarios.	Unidades relativas de expresión.
Expresión Génica de cinasa PIP5K1B en muestra de tejidos hipofisarios.	Cuantitativa continua.	Razón.	Detección de unidades de expresión por microarreglos de expresión los genes PIP5K1B.	Unidades relativas de expresión del gen PIP5K1B en las muestras de tumores hipofisarios.	Unidades relativas de expresión.
Diámetro tumoral mayor en mm.	Cuantitativa continua.	Razón.	Diámetro tumoral mayor en resonancia magnética expresado en mm.	Medición directa del diámetro mayor reportado en estudio de resonancia preoperatorio de los pacientes.	Cantidad en mm.
Invasión a senos cavernosos.	Cualitativa dicotómica.	Nominal.	Presencia de invasión a senos cavernosos en reporte de resonancia magnética preoperatoria.	Se tomará en cuenta lo reportado en estudio de resonancia preoperatoria de los pacientes.	0 Sin invasión a senos cavernosos. 1 Invasión a senos cavernosos.
Síndrome Clínico	Cualitativa politómica	Nominal.	Clasificación tumoral de acuerdo a funcionalidad	Se tomara en cuenta lo reportado en las nota de	Gonadotropinas. Acromegalia. Enfermedad de Cushing.

			hormonal y clínica.	seguimiento de endocrinología.	Tirotropinoma. Mamosomatotropinoma. Prolactinoma. No funcionantes
Estado tumoral	Cualitativa politómica	Nominal.	Clasificación tumoral de acuerdo a presencia de remanente tumoral en la evolución en el periodo de seguimiento.	Se tomo en cuenta el estudio de imagen previo a la cirugía, el inmediato posterior y el último estudio de imagen.	Remisión. Recurrencia. Persistencia.
Control tumoral	Cualitativa dicotómica	Nominal.	Clasificación tumoral de acuerdo a presencia de remanente tumoral ante la presencia o ausencia del mismo en todo el periodo de seguimiento.	Se tomo en cuenta el estudio de imagen previo a la cirugía, el inmediato posterior y el último estudio de imagen.	Si. (Remisión). No. (Recurrencia y Persistencia).
Afección visual	Cualitativa dicotómica	Nominal.	Afección de la vía visual secundaria a la compresión del quiasma óptico en relación al tamaño del tumor.	Se tomará en cuenta lo reportado en campimetría preoperatoria.	0 Sin afección visual. 1 afección visual.

Remanente tumoral post cirugía	Cualitativa dicotómica	Nominal.	Presencia de remanente tumoral en resonancia magnética postoperatoria.	Se tomara en cuenta lo reportado en reporte de resonancia magnética posterior a procedimiento quirúrgico.	0 Ausencia de remanente tumoral. 1 Presencia de remanente tumoral.
Remanente tumoral actual	Cualitativa dicotómica	Nominal.	Presencia de remanente tumoral en resonancia magnética en ultima nota.	Se tomara en cuenta lo reportado en reporte de resonancia magnética en ultima consulta.	0 Ausencia de remanente tumoral. 1 Presencia de remanente tumoral.

Tabla 4. Categorización de variables.

#### F. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 23, las variables cuantitativas se describieron con medidas de tendencia central y dispersión. Las variables cualitativas con porcentajes y frecuencias, se valoró el comportamiento normal de los datos por medio de la prueba de Kolmogorov Smirnov documentando su comportamiento en tanto a distribución normal, se evaluó la diferencia entre variables cuantitativas por medio de prueba de diferencia de medias en más de 2 muestras con ANOVA (paramétricas) y Kruskal Wallis (no paramétricas), se correlacionó los valores de las variables cuantitativas con Prueba de correlación de Spearman (no paramétricas) y Pearson (paramétricas), se relacionó entre variables cuantitativas con variables cuantitativas por medio de la prueba de U de Mann Whitney (no paramétricas) y T-Student para muestras independientes (paramétricas), y se realizaron curvas ROC para determinar niveles de sensibilidad y especificidad así como puntos de corte en los niveles de expresión de genes para diagnósticos, considerando un valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente

significativo, con un muestreo a conveniencia de la totalidad de tumores hipofisarios con estudios de genómica recolectados en el periodo comprendido de 2014 a 2019.

#### **VIII. ASPECTOS ÉTICOS.**

Estudio que por el tipo de maniobra se considera observacional, por el seguimiento longitudinal, por la direccionalidad en la obtención de variables y observación se considera retrospectivo, por la asociación de variables analítico. El presente estudio es antecedido en lo que respecta a la parte relacionada con la medición de expresión génica en tumores hipofisarios el cual cuenta con aprobación por parte del comité de bioseguridad, bioética y comisión nacional de investigación clínica de fecha 03/julio/2019 con el numero de registro R-2019-785-052, documentando mencionada aprobación en la parte correspondiente a anexos de este protocolo.

En lo que respecta a la competencia del presente protocolo de investigación en el cual se tomaron en cuenta variables clínico-patológicas y revisión de expedientes de acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la presente investigación se considera “**sin riesgo**”, ya que se trata de un estudio que empleo investigación documental retrospectiva y no se realizo ninguna intervención o modificación intencionada de las variables fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participaron en el estudio. De acuerdo al informe de Belmont la presente investigación es valorada en el termino de Riesgo/Beneficio inclinándose principalmente hacia el beneficio en tanto que no estima riesgo a los pacientes por la naturaleza observacional de la misma y respecto al beneficio de la misma no presentando algún beneficio particular para los participantes del estudio, siendo el principal beneficio de naturaleza científica contribuyendo a la generación de nuevas herramientas para predecir comportamientos agresivos en tumores hipofisarios cuyos resultados serán pie para mas estudios en el mismo tema y finalmente se podrá contribuir a la evaluación de pacientes en el futuro conllevando a la generación de nuevo conocimiento.

De acuerdo con el artículo 32 de la Declaración de Helsinki 64/a Reunión, Brasil 2013, que por las características de la investigación de recolección de datos en expedientes es necesaria la carta de consentimiento informado pudiendo existir situaciones excepcionales en la que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación, mencionando que la misma puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación, por lo que se realiza la Excepción a la Carta de Consentimiento Informado, la cual se incluye en el apartado de anexos del presente protocolo, firmada por el investigador principal.

Dado que cada individuo tiene derecho a proteger su información personal en lo que respecta a la protección de la información y confidencialidad del presente estudio, es compromiso por parte de los investigadores el garantizar mencionado derecho al establecer la recolección que se llevo a cabo a través de una base de datos de-identificada (Codificada), solo teniendo el acceso de estas al grupo de investigación, cuidando los datos personales y variables fisio patológicas de cada uno de los participantes del estudio, con el compromiso de mantener la confidencialidad de la información, no haciendo mal uso ni compartido a personas ajenas a este estudio.

#### **IX. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.**

En lo que respecta al procesamiento genético en la unidad de investigación médica en enfermedades endocrinas, dado que los resultados de las mismas fueron realizados en estudios previos en 2019 el procesamiento de muestras tumorales para estudios genéticos no conllevo ningún tipo para el presente estudio.

En lo que respecta a las variables clínico-patológicas y revisión de expedientes no representa la generación de nuevos gastos, dado que solo consiste en la recolección de gastos del expediente clínico electrónico.

#### **X. RESULTADOS.**

Se estudiaron un total de 42 pacientes los cuales fueron sometidos a resección quirúrgica de tumor hipofisario en el periodo desde julio de 2014 hasta enero de 2019, de los cuales se obtuvieron 20 tumores hipofisarios no funcionantes, 10 con

acromegalia, 6 de enfermedad de Cushing, 4 Tirotropinomas y 2 Prolactinomas, de los cuales se realizaron estudios genéticos, Genoma, transcriptoma y Kinoma, documentados en los estudios que anteceden el presente, lográndose establecer el perfil de cinasas el cual fue relacionado con los factores de transcripción de los tumores hipofisarios característicos para los síndromes clínicos específicos en tumores hipofisarios.

Se analizaron los datos de acuerdo a pruebas de normalidad Kolmogorov Smirnov, reportándose a continuación los valores paramétricos con medias y desviación estándar y los valores no paramétricos con medianas y rangos intercuartílicos. En tanto a las características de la población se reporta una edad media de 46.52 años, con el 66.7% de los pacientes del género mujer, el 23.8% de la población con antecedente de diabetes y 21.4% con antecedente de hipertensión arterial sistémica, a las características tumorales con una mediana el tamaño tumoral en 30 mm, con invasión supraselar en 61.9% y paraselar en un 83.3%, afección visual en un 54.8%, en tanto a la respuesta a tratamiento en el seguimiento se documenta remisión en un 14.3%, recurrencia en un 9.5% y persistencia en un 69%, los niveles de expresión genéticos de cinasas mostraron una distribución normal documentando entre todos los grupos una mayor expresión de MERTK.

Se describen las características de la población estudiada.

Variables	
Edad, años	46.52 DE 15.36
Mujer	66.7% (28)
Antecedente de diabetes (40)	23.8% (10)
Antecedente de Hipertensión (40)	21.4% (9)
TSH	1.84 (0.96-3.51)
FT4	1.12 (0.90-1.35)
FSH	5.83 (0.-3.51)
LH	3.1 (1.21-5.24)
Estradiol	6.5 (4.9-6.5)
Testosterona	159.7 (26.99-216)

GH	1.72 (0.2-22)
IGF-1	164.9 (95.99-732.75)
Cortisol	12.14 DE $\pm$ 8.72
Prolactina	22.74 (15.94-63.02)
Diámetro mayor (mm).	30 (20.5-38.85)
Invasión supraselar (35)	61.9% (26)
Invasión paraselar (38)	83.3% (35)
Afección visual (37)	54.8 (23)
Clasificación Actual (39)	
Remisión	14.3% (6)
Recurrencia	9.5% (4)
Persistencia	69% (29)
Niveles de expresión ETNK2	10.58 (DE 3.04)
Niveles de expresión DGKG	9.7 (8.38-11.87)
Niveles de expresión PIP5K1B	9.95 (DE 2.65)
Niveles de expresión MERTK	11.02 (DE 2.82)
Seguimiento en meses	39 (DE 16.49)

Tabla 5. Características demográficas y bioquímicas de los pacientes estudiados (n = 42).

Cuando se dividieron por grupos de estudio de acuerdo al síndrome clínico que los caracteriza se observan mayores niveles de ETNK2 en el grupo de no funcionantes, DGKG en el grupo de enfermedad de Cushing, MERTK en enfermedad de Cushing y PIP5K1B en prolactinomas.

VARIABLES	MAHNF (20)	TSH (4)	ACTH (6)	PRL (2)	GH (10)
Edad, años	56.6 (DE 11.87)	45.75 (DE 7.89)	32.5 (DE 13.35)	48.5 (DE 13.43)	34.7 (DE 11.16)
Mujer	50%	100%	100%	100%	40%

Antecedente de diabetes (40)	19%	0%	33.3%	50%	30%
Antecedente de Hipertensión (40)	30%	25%	0%	100%	10%
TSH $\mu$ UI/ml	2.48 (1.49 – 3.81)	8.69 (2.56 – 13.26)	0.72 (0.29 – 1.07)	2.01 (1.22 – 2.01)	1.73 (0.89 – 2.68)
T4L ng/dl	1.04 (0.82-1.19)	2.99 (2.3 – 3.89)	1.04 (0.75 – 1.21)	1.26 (1.22 – 1.26)	1.13 (0.94 – 1.4)
FSH mUI/ml	7.04 (3.68 – 13.59)	13.24 (6.47 – 14.55)	3.59 (1.66 – 3.59)	5.44 (0.38 – 3.16)	4.56 (2.85 – 6.67)
LH mUI/ml	2.20 (0.81 – 3.14)	10.25 (5.6 – 26.26)	4.62 (4.18 – 4.62)	3.16 (0.38 – 3.16)	4.27 (1.60 – 6.69)
Estradiol pg/ml	4.9 (4.9 – 247.4)	45.13 (4.9 – 45.13)	120.5 (37.2 – 120.5)	5.8 (5.1 – 5.8)	26.47 (9.07 – 44.66)
Testosterona ng/dl	159.7 (38.25 – 216)	S/D.	S/D	S/D.	101 (101 – 252)
GH ng/ml	0.18 (0.09 – 0.4)	1.76 (1.7 -1.76)	S/D	S/D	22 (10.3 – 69.2)
IGF-1 ng/ml	97.96 (63.93 – 153.3)	284 (165 –319)	239.1	92.82	845.65 (606.87 – 1106.25)
Cortisol $\mu$ g/dl	8.99 (4.84 – 15.3)	9.08 (5.4 – 25.6)	22.85 (1.22 – 22.85)	11.61 (11.18 – 11.61)	11.01 (10.18 – 16.68)
Prolactina ng/ml	27.87 (21.12 – 62.94)	19.34 (10 – 61.65)	9.32 (0.04 – 9.32)	1795 (439.4 – 1795.7)	14.06 (10.09 – 32.55)

Diámetro mayor (mm).	32 (29 – 40.78)	29.5 (17 – 29.5)	20.5 (13.02 – 28.25)	46 (26 – 46)	21 (16.2 – 33)
Invasión supraselar (35)	85%	50%	33.3%	50%	40%
Invasión paraselar (38)	90%	75%	83.3%	100%	70%
Afección visual (37)	80%	25%	50%	50%	60%
Clasificación Actual (39)					
Remisión	11.1%	25%	40%	0%	10%
Recurrencia	11.1%	25%	0%	50%	0%
Persistencia	77.8%	50%	60%	50%	90%
Niveles de expresión ETNK2	12.65 (DE 2.56)	8.31 (8.03 – 8.60)	8.63 (8.05 – 9.02)	8.51 (7.94 - 8.51)	8.91 (DE 3.12)
Niveles de expresión DGKG	8.63 (7.71 – 9.11)	11.81 (10.32 – 13.12)	12.6 (11.88 – 12.98)	9.27 (7.77 – 9.27)	11.18 (9 – 11.99)
Niveles de expresión PIP5K1B	7.61 (7.18 – 8.01)	13.41 (12.68 – 14.06)	10.01 (8.78 – 10.98)	13.82 (13.78 – 13.82)	12.71 (11.68 – 13.28)
Niveles de expresión MERTK	10.63 (9.69 – 11.38)	11.31 (9.17 – 12.34)	17.67 (17.2 – 18.03)	9.16 (8.05 – 9.16)	12.35 (10.1 – 13.87)

Tabla 6. Características demográficas y bioquímicas de los pacientes estudiados entre los diferentes tipos de tumores (n = 42).

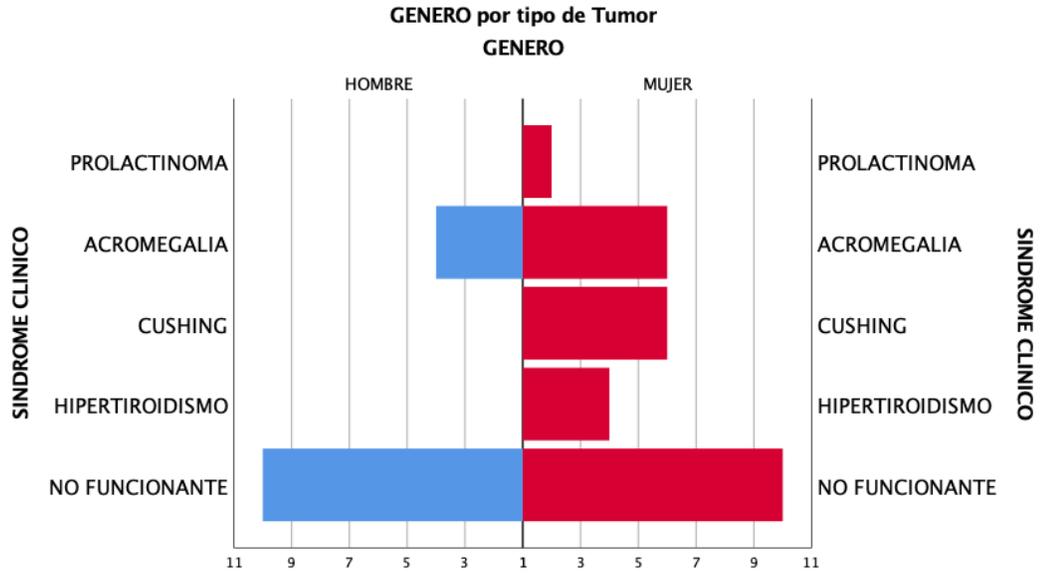


Imagen 6. Distribución de género en pacientes con tumores hipofisarios de acuerdo a síndrome clínico asociado al tumor (n = 42).

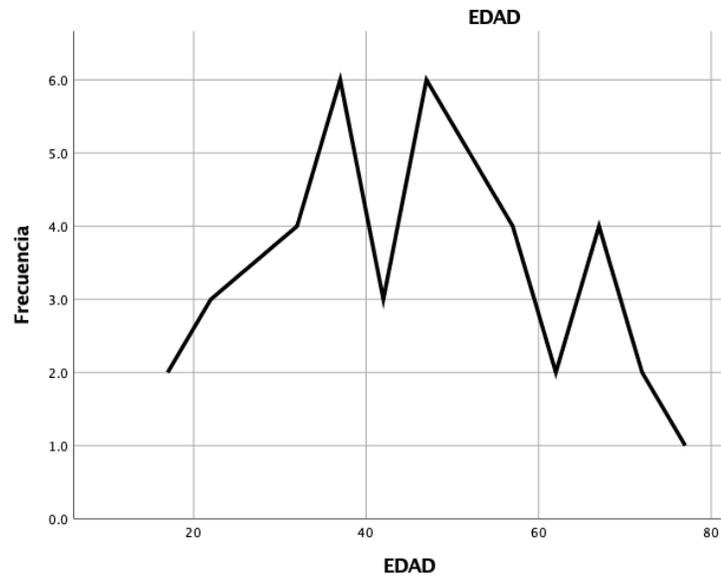


Imagen 7. Gráfico que representa la edad de los pacientes estudiados con tumores hipofisarios en relación con la frecuencia de los mismos en el total de la población estudiada (n = 42).

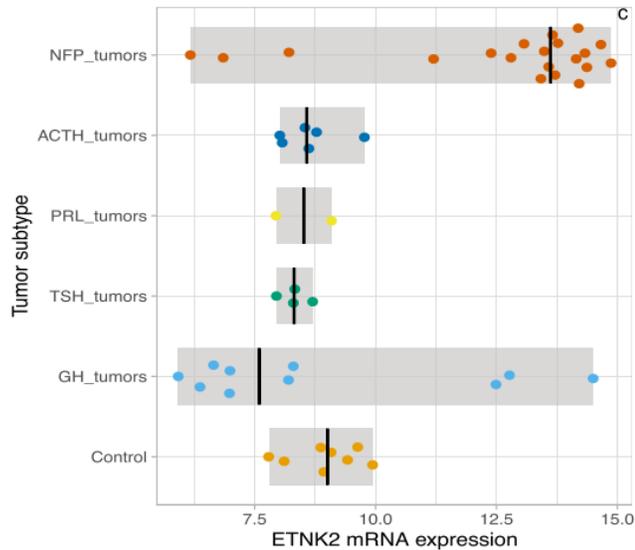


Imagen 8. Gráfico de dispersión donde se ilustran los niveles de expresión del gen ETNK2 en los diferentes tumores hipofisarios clasificados por su síndrome clínico, correspondiendo la mayor expresión de este gen al grupo de tumores hipofisarios no funcionantes con clúster genético de SF-1 o NR5A1 (n = 42).<sup>61</sup>

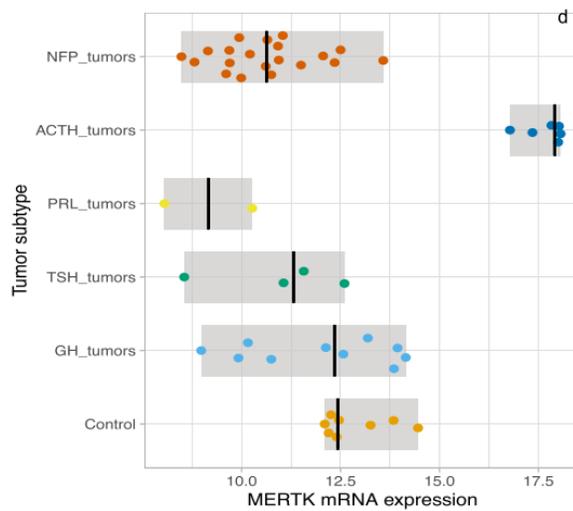


Imagen 9. Gráfico de dispersión donde se ilustran los niveles de expresión del gen MERTK en los diferentes tumores hipofisarios clasificados por su síndrome clínico, correspondiendo la mayor expresión de este gen al grupo de tumores hipofisarios productores de ACTH con clúster genético de T-PIT o TBX19 (n = 42).<sup>61</sup>

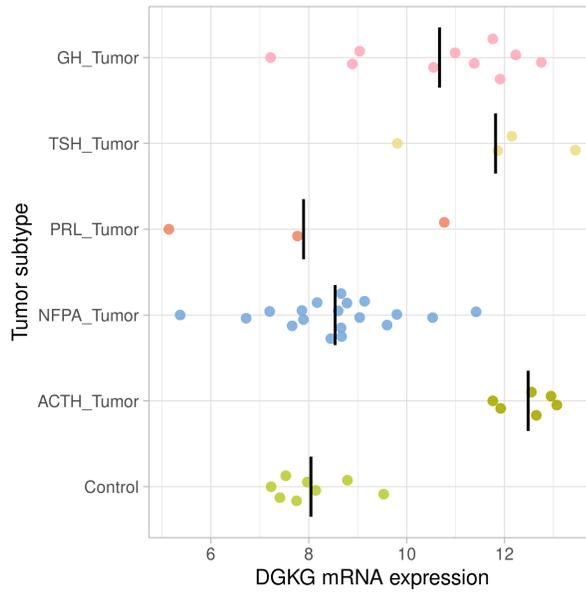


Imagen 10. Gráfico de dispersión donde se ilustran los niveles de expresión del gen DGKG en los diferentes tumores hipofisarios clasificados por su síndrome clínico, correspondiendo la mayor expresión de este gen al grupo de tumores hipofisarios productores de ACTH, PRL y TSH con clúster genético para los productores de ACTH (T-PIT o TBX19) y para los productores de GH y TSH (PIT-1 o PUO1F1) (n = 42).

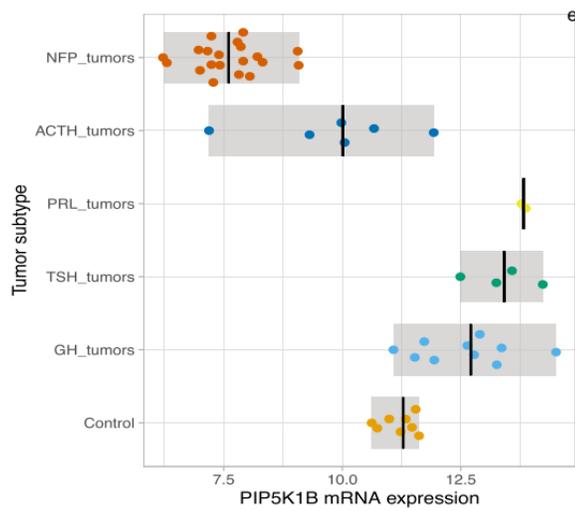


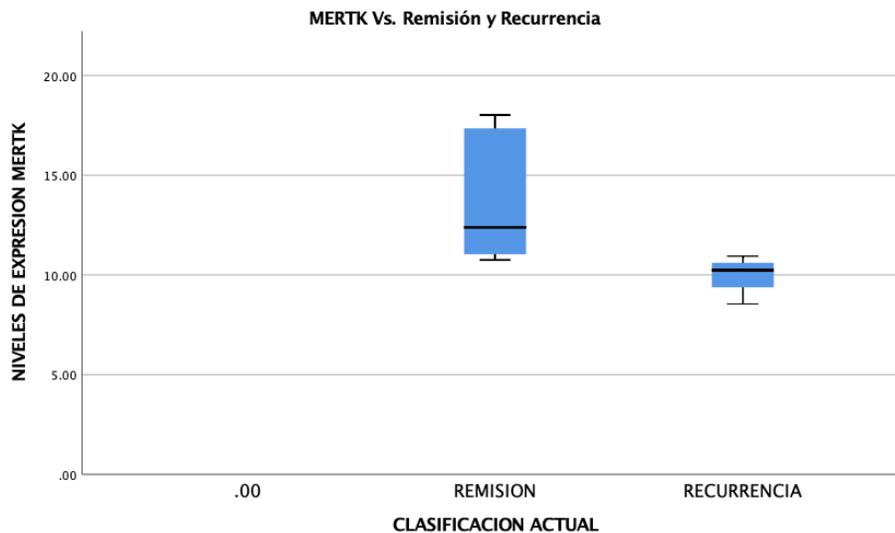
Imagen 11. Gráfico de dispersión donde se ilustran los niveles de expresión del gen PIP5K1B en los diferentes tumores hipofisarios clasificados por su síndrome clínico, correspondiendo la mayor expresión de este gen al grupo de tumores hipofisarios productores de PRL, GH y TSH con clúster genético PIT-1 o PUO1F1 (n = 42).<sup>61</sup>

VARIABLES	MAHNF (20)	TSH (4)	ACTH (6)	PRL (2)	GH (10)	Sig.
Niveles de expresión ETNK2	12.65 (DE 2.56)	8.31 (8.03 - 8.60)	8.63 (8.05 - 9.02)	8.51 (7.94 - 8.51)	8.91 (DE 3.12)	<0.05
Niveles de expresión DGKG	8.63 (7.71 - 9.11)	11.81 (10.32 - 13.12)	12.6 (11.88 - 12.98)	9.27 (7.77 - 9.27)	11.18 (9 - 11.99)	<0.05
Niveles de expresión PIP5K1B	7.61 (7.18 - 8.01)	13.41 (12.68 - 14.06)	10.01 (8.78 - 10.98)	13.82 (13.78 - 13.82)	12.71 (11.68 - 13.28)	<0.05
Niveles de expresión MERTK	10.63 (9.69 - 11.38)	11.31 (9.17 - 12.34)	17.67 (17.2 - 18.03)	9.16 (8.05 - 9.16)	12.35 (10.1 - 13.87)	<0.05

Tabla 7. Niveles de expresión génica entre grupos de síndrome clínico, se realizaron pruebas de comparación de medianas significancia estadística entre grupos con la prueba de comparación de medianas de > de 2 muestras de Kruskal-Wallis.

Prueba de muestras independientes						
		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias		
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)
NIVELES DE EXPRESION MERTK	Se asumen varianzas iguales	7.262	.027	2.150	8	.064
	No se asumen varianzas iguales			2.582	6.354	.040

Tabla 8. Comparación de niveles de expresión de cinasas entre tumores hipofisarios que mostraron Remisión vs. Recurrencia, a través de la prueba estadística T de Student para muestras independientes, demostrando significancia estadística hacia mayores niveles de MERTK asociado a remisión con un valor de T de 2.58 y  $p=0.04$ .



**Imagen 12. Gráfico que compara los niveles de expresión del gen MERTK en todos los tumores hipofisarios en relación con estado de remisión vs. Recurrencia, demostrando mayor expresión de MERTK en tumores que remitieron.**

Cuando se compararon los niveles de expresión de cinasas entre tumores hipofisiarios que mostraron Control (Remisión) vs. No control (Recurrencia y persistencia), a través de la prueba estadística T de Student para muestras independientes, no se documentó significancia estadística hacia los niveles de expresión genica.

<b>Correlaciones Pearson</b>					
		NIVELES DE EXPRESION ETNK2	NIVELES DE EXPRESION DGKG	NIVELES DE EXPRESION MERTK	NIVELES DE EXPRESION PIP5K1B
DIAMETRO MAYOR EN mm	Correlación de Pearson	.273	-.245	-.370*	-.290
	Sig. (bilateral)	.102	.144	.024	.081
	N	37	37	37	37

Tabla 9. Correlación de Pearson entre los niveles de expresión génica de cinasas con tamaño tumoral, donde se evidencia una relación inversamente proporcional entre los niveles de MERTK vs. El tamaño tumoral con un nivel de Rho de -0.370 y un valor de  $p=0.024$ .

VARIABLES	Area bajo la curva	Desv. Error.	Significación asintótica
ETNK2	0.432	0.092	0.599
DGKG	0.598	0.113	0.448
MERTK	0.715	0.096	0.098
PIP5K1B	0.596	0.089	0.460

Tabla 10. Tabla de resultados de curva ROC en relación a los niveles de expresión de cinasas con todos los tumores hipofisarios con el estado de remisión vs. Recurrencia, sin documentar significancia estadística.

SINDROME CLINICO	Variables de resultado de prueba	Área	Significación asintótica <sup>b</sup>
NO FUNCIONANTE	NIVELES DE EXPRESION ETNK2	.281	.325
	NIVELES DE EXPRESION DGKG	.594	.673
	NIVELES DE EXPRESION MERTK	.625	.574
	NIVELES DE EXPRESION PIP5K1B	<b>.938</b>	<b>.049</b>

Tabla 11. Tabla de resultados de curva ROC en relacion a niveles de expresión de cinasas con cada uno de los síndromes clínicos en los tumores hipofisarios con el estado de remisión vs. Recurrencia se documento que en el caso de los tumores no funcionantes los niveles de PIP5K1B muestran un area bajo la curva de casi 94% con un valor de  $p=0.049$ , relacionándose los niveles de este gen con remisión.

De acuerdo con coordenadas de Curvas ROC de niveles de expresión de cinasa PIP5K1B en tumores hipofisarios no funcionantes en relación a remisión y recurrencia para los niveles de expresión del gen PIP5K1B, estableciendo el punto de corte  $\geq 7.98$  asociado a remisión con una sensibilidad del 100% y especificidad del 87.5%.

Variables de resultado de prueba	Área	Significación asintótica <sup>b</sup>
NIVELES DE EXPRESION ETNK2	.432	.599
NIVELES DE EXPRESION DGKG	.598	.448
NIVELES DE EXPRESION MERTK	.715	.098
NIVELES DE EXPRESION PIP5K1B	.596	.460

Tabla 12. Tabla de resultados de curva ROC en relación a los niveles de expresión de cinasas con todos los tumores hipofisarios con el estado de Control (Remisión) vs. No control (Recurrencia y persistencia), sin documentar significancia estadística.

SINDROME CLINICO	VARIABLES DE RESULTADO DE PRUEBA	ÁREA	SIGNIFICACIÓN ASINTÓTICA <sup>b</sup>
NO FUNCIONANTE	NIVELES DE EXPRESION ETNK2	.281	.325
	NIVELES DE EXPRESION DGKG	.594	.673
	NIVELES DE EXPRESION MERTK	.625	.574
	NIVELES DE EXPRESION PIP5K1B	.938	.049
HIPERTIROIDISMO	NIVELES DE EXPRESION ETNK2	.333	.655
	NIVELES DE EXPRESION DGKG	.667	.655
	NIVELES DE EXPRESION MERTK	.667	.655
	NIVELES DE EXPRESION PIP5K1B	.333	.655
CUSHING	NIVELES DE EXPRESION ETNK2	.500	1.000
	NIVELES DE EXPRESION DGKG	.167	.248
	NIVELES DE EXPRESION MERTK	.333	.564
	NIVELES DE EXPRESION PIP5K1B	.667	.564
ACROMEGALIA	NIVELES DE EXPRESION ETNK2	.556	.862
	NIVELES DE EXPRESION DGKG	.222	.384
	NIVELES DE EXPRESION MERTK	.667	.602
	NIVELES DE EXPRESION PIP5K1B	.444	.862

Tabla 13. Tabla de resultados de curva ROC en relación a niveles de expresión de cinasas con cada uno de los síndromes clínicos en los tumores hipofisarios con el estado de Control (Remisión) vs. No control (Recurrencia y persistencia), se documentó que en el caso de los tumores no funcionantes los niveles de PIP5K1B muestran un área bajo la curva de casi 94% con un valor de  $p=0.049$ , relacionándose los niveles de este gen con control.

Se obtuvieron a través de coordenadas de Curvas ROC de niveles de expresión de cinasa PIP5K1B en tumores hipofisarios no funcionantes en relación a Control (Remisión) vs. No control (Recurrencia y persistencia) para los niveles de expresión del gen PIP5K1B, estableciendo el punto de corte  $\geq 7.98$  asociado a control con una sensibilidad del 100% y especificidad del 87.5%.

<b>VARIABLES</b>	<b>Area bajo la curva</b>	<b>Significación asintótica</b>
ETNK2	0.650	0.331
DGKG	0.514	0.926
MERTK	0.264	0.127
PIP5K1B	0.557	0.711

Tabla 14. Tabla de resultados de curva ROC en relación a los niveles de expresión de cinasas con todos los tumores hipofisarios con el estado de Recurrencia vs. persistencia., sin documentar significancia estadística.

Se realizaron curvas ROC en relación a niveles de expresión de cinasas con cada uno de los síndromes clínicos en los tumores hipofisarios con Recurrencia Vs. Persistencia, se documentó que en el caso de los tumores no funcionantes y acromegalia los niveles de ETNK2 muestran un área bajo la curva de casi 94% con un valor de  $p=0.049$ , relacionándose los niveles de este gen con Recurrencia.

De acuerdo al cálculo de Coordenadas de Curvas ROC se obtuvieron niveles de expresión de cinasa ETNK2 en tumores hipofisarios no funcionantes en relación a recurrencia vs. persistencia para los niveles de expresión del gen ETNK2, estableciendo el punto de corte  $\geq 14.35$  asociado a recurrencia con una sensibilidad del 100% y especificidad del 93.7%.

## **XI. DISCUSIÓN.**

Nuestro estudio está basado en el previo análisis de transcriptomas y proteomas de tumores derivados de POU1F1 (tumores GH, TSH y PRL, N = 16), NR5A1 (gonadotropas y adenomas de células nulas, n = 17) y TBX19 (tumores ACTH, n = 6) linajes, así como de tumores de ACTH silenciosos (n = 3) para determinar la expresión de quinasas, ciclinas, CDK e inhibidores de CDK.

Encontrando relación entre los clústeres de factores de transcripción con distintos tipos de cinasas NR5A1 (ETNK2 y PIK3C2G), POU1F1 (PIP5K1B y NEK10) y TBX19 (MERTK y STK17B). Donde la expresión de los diferentes genes que codifican ciclinas, CDK e inhibidores de CDK entre los adenomas NR5A1-, POU1F1- y TBX19 solo mostró diferencias sutiles.<sup>61</sup>

Nuestro estudio consistió en los hallazgos de estudios genéticos de 42 tumores hipofisarios los cuales se relacionaron con características clínico patológicas, a través de las cuales se tuvieron los siguientes resultados.

Se relacionaron niveles de expresión en diferentes tumores con sus respectivos factores de transcripción asociados estableciendo para cada factor de transcripción su cinasa asociada. Para MERTK (T-PIT o TBX19), ETNK2 (SF-1 o NR5A1), DGKG (T-PIT o TBX19 y PIT-1 o PUO1F1) y para PIP5K1B (PIT-1 o PUO1F1).

Cuando se compararon los niveles de expresión de cinasas en el grupo de tumores que remitieron vs. Los tumores que recurrieron en todos los tumores hipofisarios se demostró que los niveles de MERTK se asociaron a remisión con un valor de T de 2.58 y  $p=0.04$ .

Se correlaciono los niveles de expresión génica de cinasas con tamaño tumoral para todos los tumores hipofisarios, donde se evidencia una relación inversamente proporcional entre los niveles de MERTK con el tamaño tumoral con un nivel de Rho de -0.370 y un valor de  $p=0.024$ .

Se corrieron curvas ROC para documentar un nivel de expresión de cinasas en todos los tumores hipofisarios con el estado de remisión vs. Recurrencia, sin documentar significancia estadística, sin embargo cuando se realizó por subgrupos tumorales en el caso de macroadenomas hipofisarios no funcionantes PIP5K1B muestran un área bajo la curva de casi 94% con un valor de  $p=0.049$ , relacionándose los niveles de este gen con remisión, y obteniendo un numero de corte de corte  $> 7.98$  asociado a remisión con una sensibilidad del 100% y especificidad del 87.5%.

Cuando se dividieron los grupos por Control (Remisión) vs. No control (Recurrencia y persistencia), se obtuvieron resultados similares para los niveles de PIP5K1B en macroadenomas hipofisarios no funcionantes en relación a control con el mismo punto de corte  $> 7.98$  asociado a control con una sensibilidad del 100% y especificidad del 87.5%.

Cuando se realizaron curvas ROC en relación a niveles de expresión de cinasas con cada uno de los síndromes clínicos en los tumores hipofisarios con Recurrencia Vs. Persistencia, se documentó que en el caso de los tumores no funcionantes los niveles de ETNK2 muestran un área bajo la curva de casi 94% con un valor de  $p=0.049$ , relacionándose los niveles de este gen con Recurrencia, estableciéndose un punto de corte de ETNK2, de  $\geq 14.35$  asociado a recurrencia con una sensibilidad del 100% y especificidad del 93.7%.

Los resultados de nuestro estudio son una nueva alternativa a considerar como herramientas terapéuticas en el manejo de pacientes con tumores hipofisarios, a considerar en pacientes candidatos a cirugía de tumores hipofisarios, sin embargo será importante la realización de estudios de validación para determinar su uso como herramienta diagnóstica.

La atención de pacientes con tumores hipofisarios no solo conlleva un grupo multidisciplinario dado su nivel de complejidad para un solo clínico, sino también el tener en cuenta en el seguimiento la identificación de variantes de agresividad las cuales pueden tener epidemiología variable en la literatura según la definición utilizada y el tipo de pacientes estudiados, documentando hasta en <2% que los macroadenomas<sup>56</sup> su identificación oportuna es clave para la implementación de terapias de líneas secundarias incluso antes de documentar recurrencia<sup>57</sup>.

Además de los estudios de imagen, en el abordaje de estos tumores se debe tomar en cuenta, evaluación endocrinológica completa dado que un cambio en el patrón secretor (no funcional a funcional o un cambio de la hormona secretada) podría ser un signo de evolución hacia un curso más agresivo; Evaluación histopatológica que al menos incluya la inmunohistoquímica para hormonas hipofisarias, la evaluación del índice Ki67 y el conteo mitótico (además, si el índice Ki67 es  $\geq 3\%$ , también se recomienda la inmunodetección de p53); y una evaluación neuro oftalmológica (Las complicaciones oftalmológicas están directamente relacionadas con el concepto de “relevancia clínica”)<sup>56</sup>.

Si bien en la Clasificación de la OMS 2017 se menciona el concepto de “adenomas de alto riesgo”, cuyo diagnóstico incluye invasión radiológica, crecimiento rápido y un índice Ki67 alto ( $>3\%$ ), y subtipos histológicos de riesgo, el impacto pronóstico de estos subtipos no está ampliamente aceptado<sup>65</sup> y para la clasificación de la OMS 2022 no es considerado el índice de Ki67 para su clasificación, Solo tomando en cuenta clasificación del tipo y subtipo de tumor para la relevancia clínica.<sup>11</sup>

Siendo de importancia la búsqueda de nuevos marcadores. Puesto que la identificación de marcadores pronósticos y terapéuticos adicionales permitirá tomar decisiones terapéuticas personalizadas y oportunas.<sup>56</sup>

Mutaciones en la alfa talasemia/ gen del síndrome de retraso mental ligado al cromosoma X (ATRX), que regula la remodelación de la cromatina y el mantenimiento de los telómeros, se han implicado en el desarrollo de varios tipos de cáncer tipos, incluidos los tumores neuroendocrinos. Se investigo expresión de la proteína ATRX mediante el uso de inmunohistoquímica en 30 tumores

hipofisarios agresivos y en 18 carcinomas hipofisarios, en su mayoría de linaje celular Pit-1 y T-Pit. Concluyendo que las mutaciones de ATRX ocurren en un subconjunto de Tumores hipofisarios agresivos y son más comunes en tumores corticotropos. Los hallazgos proporcionan una justificación para realizar inmunohistoquímica de ATRX para la identificar pacientes en riesgo de desarrollar tumores hipofisarios agresivos y tumores hipofisarios potencialmente metastásicos.

En estudios realizados en estudios de adenomas hipofisarios humanos se han descrito alteraciones moleculares principales en la regulación del ciclo celular durante la tumorigénesis hipofisaria; uno es la interrupción de la regulación de la cinasa dependiente de ciclina (CDK) y la supresión de la inhibición de CDK.<sup>66</sup>

Por lo que más estudios han intentado transpolar mencionados análisis moleculares a la clínica como en el caso de tumores hipofisarios no funcionantes (N=127), donde se ha documentado asociación a través de la inmunohistoquímica de proteínas p16, p15, p21, quinasa dependiente de ciclina (CDK)4,CDK6, proteína de retinoblastoma (pRb) y ciclina D1, así como como antígeno E3 ubiquitina-proteína ligasa mib1 (MIB-1) y p53. Donde se concluyó que reguladores específicos del ciclo celular, incluyendo p16, ciclina D1 y pRb, se asociaron con la progresión de tumores hipofisarios no funcionantes.<sup>67</sup>

Mencionados estudios han buscado alteraciones en relación al ciclo celular ningún estudio realizado hasta el momento ha valorado el ciclo celular desde el punto de vista de las cinasas.

Si bien los resultados de nuestro estudio tuvieron resultados significativos es de reconocer que existieron limitaciones en el mismo, el número de pacientes en tumores productores fueron una de las principales razones para no documentar cambios significativos en mencionadas poblaciones, algunos pacientes no contaban con estudios de imagen en su seguimiento terapéutico, lo cual hizo inaccesible la clasificación correcta en algunos casos, y las características del estudio al ser un estudio retrospectivo.

Como propuestas se plantea la realización de estudios prospectivos donde se plantee un seguimiento a largo plazo definido a fin de poder establecer alcances de estos marcadores en función del tiempo de seguimiento, así como incluir otras variables y escalas que se han relacionado con el pronóstico de algunos tumores hipofisarios.

## **XII. CONCLUSIONES.**

El presente estudio tiene como conclusión que los niveles de expresión de cinasas pueden aportar información útil en lo que respecta al tratamiento y seguimiento en el caso de los tumores hipofisarios, dado que mayores niveles de MERTK se asocian a remisión, en el caso de tumores hipofisarios no funcionantes con niveles mayores  $>7.98$  de PIP5K1B se relaciona con remisión esto principalmente en tumores que lograron una remisión completa tumoral, así mismo los hallazgos en relación al gen ETNK2 comparado con tumores persistentes requiere seguimiento de los mismos así como validación dado que el termino recurrencias vs. Persistencia su única diferencia es la presencia previa de remanente tumoral en el caso de persistencia por lo que si bien es significativo el hallazgo requiere seguimiento para determinar su utilidad, sin embargo es necesario realizar estudios prospectivos y de validación para establecer estos resultados como herramientas en el seguimiento de tumores hipofisarios.

## **XIII. REFERENCIAS.**

1. Melmed S, Kaiser UB, Lopes MB, et al. Clinical Biology of the Pituitary Adenoma. *Endocr Rev.* May 2022;1-28. doi:10.1210/endrev/bnac010
2. Aflorei ED, Korbonits M. Epidemiology and etiopathogenesis of pituitary adenomas. *J Neurooncol.* 2014;117(3):379-394. doi:10.1007/s11060-013-1354-5
3. Araujo-Castro M, Berrocal VR, Pascual-Corrales E. Pituitary tumors: epidemiology and clinical presentation spectrum. *Hormones.* 2020;19(2):145-155.

doi:10.1007/s42000-019-00168-8

4. Molitch ME. *Nonfunctioning Pituitary Tumors*. Vol 124. 1st ed. Elsevier B.V.; 2014. doi:10.1016/B978-0-444-59602-4.00012-5
5. Vasilev V, Daly AF, Zacharieva S, Beckers A. Clinical and molecular update on genetic causes of pituitary adenomas. *Horm Metab Res*. 2020;52(8):553-561. doi:10.1055/a-1143-5930
6. Syro L V., Rotondo F, Ramirez A, et al. Progress in the diagnosis and classification of pituitary adenomas. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015;6(MAY):1-8. doi:10.3389/fendo.2015.00097
7. Chapman PR, Singhal A, Gaddamanugu S, Prattipati V. Neuroimaging of the Pituitary Gland: Practical Anatomy and Pathology. *Radiol Clin North Am*. 2020;58(6):1115-1133. doi:10.1016/j.rcl.2020.07.009
8. Symon L, Jakubowski J, Kendall B. Surgical treatment of giant pituitary adenomas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1979;42(11):973-982. doi:10.1136/jnnp.42.11.973
9. Sylvania L, Asa AP. *Tumors of the Pituitary Gland, AFIP Atlas of Tumor and Non-Tumor Pathology*. Series 5. ARP PRESS; 2020.
10. Osamura RY, Kajiya H, Takei M, et al. Pathology of the human pituitary adenomas. *Histochem Cell Biol*. 2008;130(3):495-507. doi:10.1007/s00418-008-0472-1
11. Asa SL, Mete O, Perry A, Osamura RY. Overview of the 2022 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol*. 2022;(January). doi:10.1007/s12022-022-09703-7
12. Asa SL, Mete O, Cusimano MD, et al. Pituitary neuroendocrine tumors: a model for neuroendocrine tumor classification. *Mod Pathol*. 2021;34(9):1634-1650. doi:10.1038/s41379-021-00820-y
13. Mete O, Asa SL. Structure, Function, and Morphology in the Classification of Pituitary Neuroendocrine Tumors: the Importance of Routine Analysis of Pituitary Transcription Factors. *Endocr Pathol*. 2020;31(4):330-336. doi:10.1007/s12022-020-09646-x
14. Weinstein JN, Collisson EA, Mills GB, et al. The cancer genome atlas pan-cancer analysis project. *Nat Genet*. 2013;45(10):1113-1120. doi:10.1038/ng.2764
15. Agrawal N, Akbani R, Aksoy BA, et al. Integrated Genomic Characterization of Papillary Thyroid Carcinoma. *Cell*. 2014;159(3):676-690. doi:10.1016/j.cell.2014.09.050
16. Assié G, Letouzé E, Fassnacht M, et al. Integrated genomic characterization of

- adrenocortical carcinoma. *Nat Genet.* 2014;46(6):607-612. doi:10.1038/ng.2953
17. Neou M, Villa C, Armignacco R, et al. Pangenomic Classification of Pituitary Neuroendocrine Tumors. *Cancer Cell.* 2020;37(1):123-134.e5. doi:10.1016/j.ccell.2019.11.002
  18. Li B, Hu J, Yin H, Yang H. Identification of transcriptional metabolic dysregulation in subtypes of pituitary adenoma by integrated bioinformatics analysis. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2019;12:2441-2451. doi:10.2147/DMSO.S226056
  19. Mosella MS, Sabedot TS, Silva TC, et al. DNA methylation-based signatures classify sporadic pituitary tumors according to clinicopathological features. *Neuro Oncol.* 2021;23(8):1292-1303. doi:10.1093/neuonc/noab044
  20. Salomon MP, Wang X, Marzese DM, 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):4126-4136. doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-2206
  21. García-Martínez A, Sottile J, Sá Nchez-Tejada L, et al. DNA Methylation of tumor suppressor genes in pituitary neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(4):1272-1282. doi:10.1210/jc.2018-01856
  22. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, et al. Pituitary incidentaloma: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(4):894-904. doi:10.1210/jc.2010-1048
  23. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, et al. Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):3888-3921. doi:10.1210/jc.2016-2118
  24. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JAH. Prevalence of pituitary adenomas: A community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72(3):377-382. doi:10.1111/j.1365-2265.2009.03667.x
  25. Burke WT, Penn DL, Castlen JP, et al. Prolactinomas and nonfunctioning adenomas: Preoperative diagnosis of tumor type using serum prolactin and tumor size. *J Neurosurg.* 2020;133(2):321-328. doi:10.3171/2019.3.JNS19121
  26. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2):273-288. doi:10.1210/jc.2010-1692
  27. Melmed S. Pituitary-Tumor Endocrinopathies. *N Engl J Med.* 2020;382(10):937-950. doi:10.1056/nejmra1810772

28. Molitch ME. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas: A review. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2017;317(5):516-524. doi:10.1001/jama.2016.19699
29. Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med.* 2006;355(24):2558-2573. doi:10.1056/NEJMra062453
30. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic Complications of Acromegaly: Epidemiology, Pathogenesis, and Management. *Endocr Rev.* 2004;25(1):102-152. doi:10.1210/er.2002-0022
31. Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2008;159(2):89-95. doi:10.1530/EJE-08-0267
32. Annamalai AK, Webb A, Kandasamy N, et al. A comprehensive study of clinical, biochemical, radiological, vascular, cardiac, and sleep parameters in an unselected cohort of patients with acromegaly undergoing presurgical somatostatin receptor ligand therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):1040-1050. doi:10.1210/jc.2012-3072
33. Katznelson L, Laws ER, Melmed S, et al. Acromegaly: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(11):3933-3951. doi:10.1210/jc.2014-2700
34. Dabrh AMA, Mohammed K, Asi N, et al. Surgical interventions and medical treatments in treatment-naïve patients with acromegaly: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(11):4003-4014. doi:10.1210/jc.2014-2900
35. Mercado M, Gonzalez B, Vargas G, et al. Successful mortality reduction and control of comorbidities in patients with acromegaly followed at a highly specialized multidisciplinary clinic. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(12):4438-4446. doi:10.1210/jc.2014-2670
36. Mercado M, Borges F, Bouterfa H, et al. A prospective, multicentre study to investigate the efficacy, safety and tolerability of octreotide LAR® (long-acting repeatable octreotide) in the primary therapy of patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;66(6):859-868. doi:10.1111/j.1365-2265.2007.02825.x
37. Loriaux DL. Diagnosis and Differential Diagnosis of Cushing's Syndrome. Longo DL, ed. *N Engl J Med.* 2017;376(15):1451-1459. doi:10.1056/NEJMra1505550
38. Clayton RN, Jones PW, Reulen RC, et al. Mortality in patients with Cushing's disease more than 10 years after remission: A multicentre, multinational,

- retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(7):569-576.  
doi:10.1016/S2213-8587(16)30005-5
39. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(5):1526-1540. doi:10.1210/jc.2008-0125
  40. Raff H. Cushing Syndrome. Update on Testing. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015;44(1):43-50. doi:10.1016/j.ecl.2014.10.005
  41. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, et al. Treatment of cushing's syndrome: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(8):2807-2831. doi:10.1210/jc.2015-1818
  42. Ram Z, Nieman LK, Cutler GB, Chrousos GP, Doppman JL, Oldfield EH. Early repeat surgery for persistent Cushing's disease. *J Neurosurg*. 1994;80(1):37-45. doi:10.3171/jns.1994.80.1.0037
  43. Bertagna X, Guignat L. Approach to the Cushing's disease patient with persistent/recurrent hypercortisolism after pituitary surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):1307-1318. doi:10.1210/jc.2012-3200
  44. Azzalin A, Appin CL, Schniederjan MJ, et al. Comprehensive evaluation of thyrotropinomas: single-center 20-year experience. *Pituitary*. 2016;19(2):183-193. doi:10.1007/s11102-015-0697-7
  45. Beck-Peccoz P, Lania A, Beckers A, Chatterjee K, Wemeau J-L. 2013 European Thyroid Association Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Thyrotropin-Secreting Pituitary Tumors. *Eur Thyroid J*. 2013;2(2):76-82. doi:10.1159/000351007
  46. Amlashi FG, Tritos NA. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: epidemiology, diagnosis, and management. *Endocrine*. 2016;52(3):427-440. doi:10.1007/s12020-016-0863-3
  47. Pappy AL, Savinkina A, Bicknese C, Neill S, Oyesiku NM, Ioachimescu AG. Predictive modeling for pituitary adenomas: single center experience in 501 consecutive patients. *Pituitary*. 2019;22(5):520-531. doi:10.1007/s11102-019-00982-8
  48. Chanson P, Raverot G, Castinetti F, et al. Management of clinically non-functioning pituitary adenoma. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2015;76(3):239-247. doi:10.1016/j.ando.2015.04.002
  49. Chen L, White WL, Spetzler RF, Xu B. A prospective study of nonfunctioning pituitary adenomas: Presentation, management, and clinical outcome. *J*

- Neurooncol.* 2011;102(1):129-138. doi:10.1007/s11060-010-0302-x
50. Paluzzi A, Fernandez-Miranda JC, Tonya Stefko S, Challinor S, Snyderman CH, Gardner PA. Endoscopic endonasal approach for pituitary adenomas: A series of 555 patients. *Pituitary.* 2014;17(4):307-319. doi:10.1007/s11102-013-0502-4
  51. Penn DL, Burke WT, Laws ER. Management of non-functioning pituitary adenomas: surgery. *Pituitary.* 2018;21(2):145-153. doi:10.1007/s11102-017-0854-2
  52. Rizzoli P, Iuliano S, Weizenbaum E, Laws E. Headache in Patients with Pituitary Lesions: A Longitudinal Cohort Study. *Neurosurgery.* 2016;78(3):316-323. doi:10.1227/NEU.0000000000001067
  53. Turcu AF, Erickson BJ, Lin E, et al. Pituitary stalk lesions: The mayo clinic experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(5):1812-1818. doi:10.1210/jc.2012-4171
  54. Iglesias P, Rodríguez Berrocal V, Díez JJ. Giant pituitary adenoma: histological types, clinical features and therapeutic approaches. *Endocrine.* 2018;61(3):407-421. doi:10.1007/s12020-018-1645-x
  55. Chen Y, Wang C De, Su ZP, et al. Natural history of postoperative nonfunctioning pituitary adenomas: A systematic review and meta-analysis. *Neuroendocrinology.* 2012;96(4):333-342. doi:10.1159/000339823
  56. Raverot G, Ilie MD, Lasolle H, et al. Aggressive pituitary tumours and pituitary carcinomas. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(11):671-684. doi:10.1038/s41574-021-00550-w
  57. 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(1):G1-G24. doi:10.1530/EJE-17-0796
  58. Kasuki L, Raverot G. Definition and diagnosis of aggressive pituitary tumors. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020;21(2):203-208. doi:10.1007/s11154-019-09531-x
  59. Taniguchi-Ponciano K, Andonegui-Elguera S, Peña-Martínez E, et al. Transcriptome and methylome analysis reveals three cellular origins of pituitary tumors. *Sci Rep.* 2020;10(1):1-11. doi:10.1038/s41598-020-76555-8
  60. Otto T, Sicinski P. Cell cycle proteins as promising targets in cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2017;17(2):93-115. doi:10.1038/nrc.2016.138
  61. Taniguchi-Ponciano K, Portocarrero-Ortiz LA, Guinto G, et al. The kinome, cyclins and cyclin-dependent kinases of pituitary adenomas, a look into the gene expression profile among tumors from different lineages. *BMC Med Genomics.*

- 2022;15(1):1-12. doi:10.1186/s12920-022-01206-y
62. Gallego-Ortega D, de Molina AR, Ramos MA, et al. Differential role of human choline kinase  $\alpha$  and  $\beta$  enzymes in lipid metabolism: Implications in cancer onset and treatment. *PLoS One*. 2009;4(11). doi:10.1371/journal.pone.0007819
  63. Arora GK, Palamiuc L, Emerling BM. Expanding role of PI5P4Ks in cancer: A promising druggable target. *FEBS Lett*. 2022;596(1):3-16. doi:10.1002/1873-3468.14237
  64. Myers K V., Amend SR, Pienta KJ. Targeting Tyro3, Axl and MerTK (TAM receptors): Implications for macrophages in the tumor microenvironment. *Mol Cancer*. 2019;18(1):1-14. doi:10.1186/s12943-019-1022-2
  65. Trouillas J, Jaffrain-Rea ML, Vasiljevic A, Raverot G, Roncaroli F, Villa C C. How to classify the pituitary neuroendocrine tumors (PitNET)s in 2020. *Cancers (Basel)*. 2020;12(2):1-17. doi:10.3390/cancers12020514
  66. Malumbres M, Barbacid M. To cycle or not to cycle: A critical decision in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2001;1(3):222-231. doi:10.1038/35106065
  67. Park SH, Jang JH, Lee YM, Kim JS, Kim KH, Kim YZ. Function of cell-cycle regulators in predicting silent pituitary adenoma progression following surgical resection. *Oncol Lett*. 2017;14(6):7121-7130. doi:10.3892/ol.2017.7117

#### **XIV. ANEXOS.**

- A. Dictamen de aprobacion de protocolo por el Comité Nacional de Investigacion Cientifica de fecha 03 Julio 2019.

### Dictamen de Aprobación

Miércoles, 03 de julio de 2019

Ref. 09-B5-61-2800/201900/14631

M.E. Moisés Mercado Atri  
Unidad de Investigación Médica en Endocrinología Experimental Siglo XXI (U INV MED EN ENDOCRINO EXP)  
Nivel Central

Presente:

Informo a usted que el protocolo titulado: **Caracterización transcriptómica y epigenética global de los adenomas hipofisarios funcionantes y no-funcionantes: En búsqueda de firmas moleculares que faciliten su diagnóstico y que sirvan para diseñar nuevas estrategias terapéuticas**, fue sometido a la consideración de este Comité Nacional de Investigación Científica.

Los procedimientos propuestos en el protocolo cumplen con los requerimientos de las normas vigentes, con base en las opiniones de los vocales del Comité de Ética en Investigación y del Comité de Investigación del Comité Nacional de Investigación Científica del IMSS, se ha emitido el dictamen de **APROBADO**, con número de registro: R-2019-785-052.

De acuerdo a la normatividad vigente, deberá informar a esta Comité en los meses de enero y julio de cada año, acerca del desarrollo del proyecto a su cargo. Este dictamen sólo tiene vigencia de un año. Por lo que en caso de ser necesario requerirá solicitar una reaprobación al Comité de Ética en Investigación del Comité Nacional de Investigación Científica, al término de la vigencia del mismo.

Atentamente,



Dra. María Susana Navarrete Navarro  
Secretaria Ejecutiva  
Comité Nacional de Investigación Científica

Anexo comentarios:  
Se anexa dictamen  
SNN/ iah. F-CNIC-2019-085

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos Av. Consultámoc 330 Col. Doctores México 06720 56276900 ext.21210 comisa@cis.gob.mx

B. Solicitud de excepción de la carta de consentimiento informado.



Fecha: 01 de Junio del 2022

### SOLICITUD DE EXCEPCION DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación del Hospital de especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación "Correlación de las variables clínico-patológicas con los niveles de expresión de los genes ETNK2, MERTK, DGKG y PIP5K1B en tumores hipofisarios", es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

- a) Sexo
- b) Edad
- c) Peso y talla
- d) Comorbilidades.
- e) Expresión Génica de cinasa PIP5K1B en muestra de tejidos hipofisarios.
- f) Expresión Génica de cinasa DGKG en muestra de tejidos hipofisarios.
- g) Expresión Génica de cinasa MERTK en muestra de tejidos hipofisarios.
- h) Expresión Génica de cinasa ETNK2 en muestra de tejidos hipofisarios.
- i) Tamaño tumoral.
- j) Invasión a senos cavernosos.
- k) Funcionalidad tumoral.
- l) Estradiol.
- m) Testosterona.
- n) TSH.
- o) FT4.
- p) PRL
- q) Cortisol.
- r) ACTH
- s) GH.
- t) IGF-1.
- u) Diabetes insípida.
- v) Afección quiasmática.
- w) Remanente tumoral.
- x) Tratamiento con analogos de somatostatina.

### MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS





GOBIERNO DE  
**MÉXICO**



En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo "Correlación de las variables clínico-patológicas con los niveles de expresión de los genes ETNK2, MERTK, DGKG y PIP5K1B en tumores hipofisarios, cuyo propósito es producto comprometido (tesis).

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente

Nombre: Moises Mercado Atri

Categoría contractual: Medico no familiar de base

Investigador(a) Responsable

