



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Posgrado



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SUBDIRECCION GENERAL MÉDICA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

TITULO: COMPORTAMIENTO VOLUMETRICO DE LOS ADENOMAS HIPOFISIARIOS NO FUNCIONALES EN PACIENTES TRATADOS CON RADIOCIRUGIA EN PLATAFORMA CYBERKNIFE, EXPERIENCIA DEL HOSPITAL DE ONCOLOGIA CMN SIGLO XXI.

Que presenta como tema de tesis para obtener la Especialidad de Radio-Oncología.

TESISTA:

DRA.SHELLEY ASTRID MARTINEZ TORRES

Matrícula 98376093

Médico Residente de Radio Oncología. Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

ASESORES

DRA. JESSICA CHAVEZ NOGUEDA

Matricula 98375068

Medico adscrito del Servicio de Radiooncologia del Hospital de de Oncología de Centro Médico Nacional siglo XXI

Tel (55) 55 36 55 6832

Correo electrónico: chaveznogueda@hotmail.com

CD.MX., 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



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.

DR JESUS ARMANDO FELIX LEYVA

Matricula 10549161

Medico adscrito del Servicio de Radiooncologia del
Hospital de de Oncología de Centro Médico Nacional

Tel (55) 5526903987

Correo armandofelix@me.com

DR. BENJAMIN CONDE CASTRO

Matricula 98374925

Medico Adscrito del Servicio de Radiología e Imagen del
hospital de Oncología del Centro Medico nacional Siglo
XXI

Tel (55) 56 27 69 00 ext 22673

Correo electrónico: drconde2004@yahoo.com.mx

AGRADECIMIENTOS

Gracias a mis padres Esther Torres Narváez y Gustavo Martínez González por dar siempre lo mejor de ellos, por creer en mi y por ser mi motivación para salir adelante.

Gracias a mi esposo Ignacio Escobar Solano por brindarme su cariño y apoyo durante todo este tiempo.

Gracias a mi hermana Nancy Esther Martínez Torres por que muchas de mis metas han sido gracias a ella.

Gracias a mis maestros que compartieron su conocimiento y su tiempo en especial a mis tutores Dra. Jessica Chávez Noguera, Dr. Jesús Armando Félix Leyva, Dr. Benjamín Conde Castro.

Gracias a mis maestros y amigos Dra. Lorena Lio Mondragón y Dr. Rubén Figueroa Aragón.

INDICE

TITULO	1-2
AGRADECIMIENTOS	3
INDICE	4
ABREVIATURAS	5
RESUMEN	6
MARCOTEORICO	
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	
JUSTIFICACION	
OBJETIVO	
DISEÑO METODOLOGICO	
DESCRIPCION DEL ESTUDIO	
RECURSOS	
RESULTADOS	
CONCLUSIONES	
REFERENCIAS	

ABREVIATURAS

- ACTH Hormona Corticotropina
- AHNF Adenomas Hipofisarios No Funcionales
- HC Hormona de Crecimiento
- RM Resonancia Magnetica
- SRS Radiocirugía Estereotactica
- TAC Tomografía
- TSH Hormona estimulante de tiroides

RESUMEN

Los adenomas hipofisarios pueden ser clasificados de acuerdo a su tamaño o de acuerdo a si producen o no hormonas específicas.

Los adenomas hipofisarios se clasifican por su célula de origen (lactotropos, gonadotropos, somatotropos, corticotropos, y tirotrópicos) y su tamaño (<1 cm microadenomas, macroadenomas ≥ 1 cm).

Aproximadamente el 70 por ciento de los adenomas son funcionales y producen una cantidad excesiva de hormona, estas pueden ser prolactina, hormona del crecimiento (HC), corticotropina (ACTH) u hormona estimulante de tiroides (TSH); el resto de los adenomas hipofisarios son clínicamente no funcionales[1].

Los adenomas hipofisarios son tumores benignos que surgen de las células de la glándula pituitaria anterior cuyo manejo dependerá del tamaño y producción hormonal. Entre las opciones terapéuticas se encuentran la resección quirúrgica, el manejo farmacológico y la radioterapia.

Existen diferentes técnicas de administración de radiación, la radioterapia externa con fraccionamiento convencional es el manejo clásico, como parte de la evolución hacia técnicas modernas de radioterapia han surgido otras modalidades.

La radiocirugía estereotáctica (SRS) consiste en la administración de una dosis alta de radiación en fracción única, los adelantos tecnológicos permiten un incremento en la precisión, mejoría del modelado del haz de radiación y la mejor definición de la dosis, haciendo de este un tratamiento seguro y eficaz.

Existen diferentes equipos que permiten administrar radiación de alta dosis con la seguridad requerida, plataformas no robóticas como aceleradores lineales y plataforma robótica como es el Cyberknife, equipamiento con el que cuenta el Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Objetivo: Determinar la respuesta tumoral en los pacientes con diagnóstico de adenomas de hipófisis no funcionales tratados con radiocirugía, mediante plataforma CyberKnife del Centro Médico Nacional siglo XXI; a través de resonancia magnética.

Materiales y métodos: Se realizará un estudio descriptivo, retrospectivo, transversal para conocer la respuesta tumoral en los pacientes con diagnóstico de adenomas

de hipofisis no funcionales, tratados con radiocirugía mediante plataforma CyberKnife en CMN siglo XXI, a través de resonancia magnética

COMPORTAMIENTO VOLUMETRICO DE LOS ADENOMAS HIPOFISIARIOS NI FUNCIONALES EN PACIENTES TRATADOS CON RADIOCIRUGIA CON PLATAFORMA DE CYBERKNIFE, EXPERIENCIA DEL HOSPITAL DE ONCOLOGIA CMN SIGLO XXI.

INTRODUCCION

Los adenomas hipofisarios son lesiones frecuentes, que representan del 10-12 % de los tumores intracraneales y son la tercera causa más frecuente de neoplasias intracraneales tras los gliomas y los meningiomas.

Se clasifican de acuerdo a su tamaño si son menores o mayores de 10 mm en microadenomas y macroadenomas y de acuerdo a la producción hormonal en funcionales o no funcionales. (2)

Los microadenomas están confinados a la silla turca y usualmente no causan signos o síntomas. Frecuentemente se descubren de manera incidental durante evaluación radiológica por alguna otra indicación.

Los signos y síntomas de los macroadenomas son por efecto compresivo del volumen tumoral. Lo más frecuente es el defecto del campo visual bitemporal con o sin disminución de la agudeza visual, hipopituitarismo y cefalea. Otras formas de presentación son síntomas raros como la apoplejía, déficit de nervios craneales, y atrofia del nervio óptico.(2)

Evaluación Clínica

A todos los pacientes con adenomas no funcionales se les deberá realizar evaluación endocrina, ya que su diagnóstico se realiza mediante la exclusión de producción hormonal.

El nivel de prolactina en suero es el examen de laboratorio más importante que dicta el curso del tratamiento del paciente. La habilidad para distinguir entre un prolactinoma (para el cual el tratamiento médico representa la primera línea terapéutica en la gran mayoría de los pacientes) y un AHNF con hiperprolactinemia causada por "efecto de tallo" donde el tratamiento es quirúrgico. La incidencia de hiperprolactinemia en AHNF es del 25 al 65%. (2)

El nivel en suero de prolactina <100 ng/ml y la presencia de hipofunción del eje hipotálamo hipófisis son predictivos de AHNF.(2)

En general la prevalencia de hipopituitarismo parcial en pacientes con AHNF va de un rango de 37%-85%, por otro lado el panhipopituitarismo es mucho menos frecuente 6- 29% de los pacientes. El eje pituitario más comúnmente afectado es el de la hormona de crecimiento (HC), de 60%-100% de los pacientes se presentan con deficiencia de HC, de 36-95% con hipogonadismo, insuficiencia suprarrenal del 17 – 62%, seguido del hipotiroidismo del 8-81%.

Por lo anterior se recomienda evaluación del nivel de IGF -1 en pacientes con AHNF, así como medición de T4 y TSH. (2)

Evaluación Radiológica

El manejo quirúrgico de adenomas no funcionales se basa en gran medida en la evaluación radiológica.

La RM se considera el estándar de oro del diagnóstico de imagen preoperatorio en lesiones selares/ supraselares, algunos cirujanos también utilizan la tomografía por dos razones principales: la anatomía septal esfenoidal se visualiza mejor con la TC de alta resolución y la segunda razón es porque la homogeneidad intrínseca del campo magnético dentro de las regiones de densidad aire- hueso causa distorsión de la imagen en la RM, haciendo que la precisión geométrica de la imagen sea tenue. (29)

No hay estudio con nivel de evidencia I que compare la sensibilidad y especificidad de la TAC y la RM en términos de detección y caracterización de lesiones pituitarias, sin embargo existen estudios con nivel de evidencia II que comparan la TAC y la RM que han mostrado que la RM provee imágenes más detalladas de lesiones supraselares/selares, por lo que ha emergido como estándar de oro.(31)(32)(33).

Las secuencias específicas T1 y T2 son utilizadas de manera convencional para caracterizar tumores pituitarios en el escenario preoperatorio.

La evaluación preoperatoria de un adenoma no funcional involucra la visualización de la anatomía selar, incluyendo la visualización de la glándula pituitaria normal, quiasma óptico y relación con las demás estructuras adyacentes. (30)

La glándula pituitaria se muestra hiperintensa al administrar contraste en la secuencia T1. Frecuentemente es desplazada en dirección superior y posterior por un AHNF. La relación entre el tumor y el quiasma óptico se evalúa utilizando imágenes en T2.(2)

Evaluación oftalmológica

Se recomienda para identificar pacientes con defectos visuales no sintomáticos así como evaluación de agudeza y campos visuales.

Los AHNF tienen una alta incidencia de atrofia óptica y defectos del campo visual hasta del 60%, también se pueden presentar con diplopía o parálisis por compresión del seno cavernoso por afección del III, IV, VI nervios craneales.

De igual manera posterior al tratamiento quirúrgico o con radioterapia se deberá realizar exploración oftalmológica a los 3 meses en caso de compromiso previo de la vía óptica. (3)

Tratamiento

La cirugía transesfenoidal con visualización microscópica ha sido la resección habitual para los AHNF por muchas décadas, los avances de tecnología en visualización endoscópica así como RM intraoperatoria y neuronavegación nos permiten un abordaje quirúrgico más eficaz.

La eficacia de la microcirugía transesfenoidal esta bien documentada y aceptada, ya que se logra conseguir hasta el 75% de resección total tumoral con reportes de tumor residual del 25%.

El tamaño tumoral y la invasión del seno cavernoso son factores adversos que impactan en la tasa de resección total, lesiones > 2 cm con extensión supraselar, irregulares y de forma multilobulada se relaciona con resección incompleta.(4)

La neuronavegación ha sido utilizada en la cirugía endonasal transesfenoidal, principalmente en lesiones recurrentes con reporte de tiempo quirúrgico más corto sin diferencia en morbilidad y mortalidad comparada con abordajes sin navegación.

(5)

Factores histológicos:

También la expresión de biomarcadores contribuyen a determinar el pronóstico, en algunos reportes no se ha encontrado relación entre el ki 67 y/o P53 con el riesgo de recurrencia a 10 años y otros refieren que la expresión de ki67 predice recurrencia con alta especificidad (89%) pero poca sensibilidad (54%), por lo tanto estos hallazgos concluyen que el Ki 67 no predice el riesgo de recurrencia pero es un índice efectivo de riesgo de progresión en adenomas residuales.(4)

Seguimiento post quirúrgico

La primer resonancia magnética se deberá de realizar 3 a 6 meses posterior al tratamiento quirúrgico es esencial determinar se existe enfermedad residual ya que esta puede progresar en un periodo aproximado de 1 -5 años. (5)

Tratamiento en enfermedad residual

La enfermedad residual se presenta hasta en el 72% de los casos, donde la mayoría se puede beneficiar de tratamiento con radioterapia, ya que a 10 años se reporta supervivencia libre de progresión de 90%-100% en la mayoría de series. (6)(7)(8).

La recomendación para otorgar tratamiento con radioterapia de acuerdo a las Guías de manejo de pacientes con AHNF de acuerdo al congreso de Neurocirugía con un nivel de evidencia II dice que (2) :

1. La Radiocirugía y radioterapia son recomendados para el tratamiento de enfermedad residual o recurrencia de AHNF para disminuir el riesgo de progresión tumoral subsecuente.
2. Utilizando radiocirugía en una sola fracción de dosis de 12 Gy o más o radioterapia fraccionada con dosis de 45 a 54 Gy es recomendado para mayor control local con una tasa de control tumoral de 90% o mayor a 5 años después de tratamiento.

Seguimiento

El seguimiento radiológico se recomienda para todos los pacientes con AHNF. Se reporta menor recidiva en aquellos con resección completa, en aquellos con RT adyuvante por enfermedad residual, así como realizar evaluación endocrina y oftalmológica a los 3, 6 y 12 meses posterior al tratamiento.

En caso de enfermedad residual para evaluar la respuesta posterior a tratamiento con radiocirugía se puede determinar de la siguiente manera, tamaño previo a tratamiento por medición en al menos dos dimensiones. De acuerdo a la dimensión mayor del tumor (12).:

- Respuesta si hubo una reducción $> 25\%$
- Progresión $> 25\%$ comparado con el diámetro basal
- Estable: para el resto de los casos.

MARCO TEORICO

A pesar de los avances neuroquirúrgicos en técnicas endoscópicas y microcirugía, el tamaño e invasividad de los AHNF frecuentemente resultan en resección parcial. Considerando que el crecimiento de un remanente tumoral es como una recurrencia porque la mayoría de tumores pituitarios se originan de remanentes tumorales, la recurrencia es posible hasta un 30% a 10 años. (2)

Se pueden clasificar los tipos de recurrencia de la siguiente manera (34) :

1. Recurrencia temprana, definida como la que se presenta a los 4 años de la cirugía.
2. Recurrencia tardía, definida como aquella que se presenta posterior a 4 años de cirugía.

En estos casos un tratamiento complementario es necesario y la radioterapia en sus distintas modalidades es una opción factible y con buenos resultados. (13)

Radiocirugía o repetir resección.

El repetir la resección podría ser razonable en aquellos pacientes con lesiones grandes > 2cm, residual que cause síntomas compresivos; neuropatía, disfunción de nervios craneales o hidrocefalia. El uso de los diferentes abordajes quirúrgicos dependerán de la localización del tumor recurrente o residual. (32)

Una lesión que invade el seno cavernoso, región supraselar o incluso el hipotálamo son difíciles de tratar de manera quirúrgica, donde la radioterapia es una opción terapéutica.(33). En un estudio por Cappabianca y col.(28) al repetir la resección endoscópica o transesfenoidal la resección completa solo se logro en 2 de 6 pacientes, en otro estudio de seguimiento por Chang y col. (29) observaron deterioro visual en 5%, diabetes insípida en permanente 1.2%, meningitis 2.5%, hematoma post operatorio 2.5% y mortalidad peri operatoria en un 1.2%

Radiocirugía

Surge en 1951 con Lars Leksell utilizando Gamma Knife, esta técnica ha evolucionado hasta su administración con rayos X mediante aceleradores lineales en plataformas robóticas y no robóticas.

La SRS otorga de manera precisa una dosis alta de radiación ionizante a un volumen blanco preservando las estructuras adyacentes de la radiación. Se otorga de manera usual en una sola fracción habitualmente con una curva de isodosis de prescripción del 70-85% utilizando una dosis marginal de 12 a 20 Gy.(21)(22)

Para otorgar el tratamiento con radio cirugía, se utilizan dispositivos para inmovilización rígidos o semi rígidos para el cráneo, como mascarar termoplásticas. Cada dispositivo de inmovilización tiene un sistema de coordenadas estereotácticas.

La radiocirugía guiada por imagen permite otorgar de manera exacta el haz de radiación al volumen blanco intracraneal. Diferentes plataformas disponibles para otorgar tratamiento con radio cirugía incluyen las siguientes: Gamma Knife, aceleradores lineales, CyberKnife y protón terapia. (2)(23)

Habitualmente se utiliza de manera post operatoria, para un volumen pequeño, bien definido, los resultados que se obtienen con esta modalidad terapéutica son similares a los obtenidos con radioterapia convencional, logrando un control tumoral entre 90 y 100% a 5 años respectivamente comparado con 51.1% de pacientes no tratados .(14) Un metaanálisis encontró mejor control tumoral en volumen menor de 4 cc, de igual manera una dosis marginal inferior a 12 Gy, confiere una menor tasa de control tumoral.(15)

Tradicionalmente se ha considerado la necesidad de una distancia mínima de 3 mm entre el adenoma y la vía óptica, aunque lo importante no es la distancia absoluta sino el gradiente de dosis que permita administrar una dosis tolerable para la vía óptica y suficiente para tratar el tumor. Así como un estado funcional aceptable en cada paciente en la mayoría de las series que sea mayor a un KPS 70 escala funcional Karfnosky. (24)

100	Normal, sin quejas, sin indicios de enfermedad.
90	Actividades normales, pero con signos y síntomas leves de enfermedad.
80	Actividad normal con esfuerzo, con algunos signos y síntomas de enfermedad.
70	Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a término actividades normales o trabajo activo.
60	Requiere atención ocasional, pero puede cuidarse a sí mismo.
50	Requiere gran atención, incluso de tipo médico. Encamado menos del 50% del día.
40	Inválido, incapacitado, necesita cuidados y atenciones especiales. Encamado más del 50% del día.
30	Inválido grave, severamente incapacitado, tratamiento de soporte activo.
20	Encamado por completo, paciente muy grave, necesita hospitalización y tratamiento activo.
10	Moribundo.
0	Fallecido.

Las variables que influyen para realizar la planificación del tratamiento y definir la dosis de cobertura, las características anatómicas de la lesión, el volumen, la localización y la relación con estructuras de riesgo.(24)

Las dosis utilizadas varían entre 12 y 20 G; generalmente se utilizan dosis menores en adenomas no secretores en comparación con los secretores. En los tumores secretores es preciso lograr además el control de la secreción hormonal y se utilizan dosis entre 18 y 30 Gy, encontrándose en ambos casos una relación entre mejores resultados y mayores dosis de cobertura (16) (17).

La latencia media hasta la disminución volumétrica es de 9 meses, con volúmenes decrecientes en los años siguientes (18)(19)(20), en la siguiente tabla se resume los resultados con tratamiento de radiocirugía.

RESULTADOS DE

RADIOCIRUGIA EN LOS ADENOMAS NO SECRETORES.

Autor	Pacientes	Seguimiento (Meses)	Dosis de Cobertura (Gy)	Control volumen (%)
Martínez 1997	14	36	16	100
Lim 1998	22	26	25	92
Sheehan 2002	42	31	16	98
Iwai	34	59	14	87
Pollok 2008	62	44	16	97

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Radiocirugía surge como un método de tratamiento seguro, eficaz y no invasivo, con resultados óptimos en el tratamiento de adenomas hipofisarios no secretores, residuales o recurrentes. En este centro de concentración se ofrece como opción terapéutica ya desde hace aproximadamente 3 años y surge la pregunta:

¿Cuál es el cambio volumétrico de los adenomas hipofisarios no funcionales en pacientes tratados con radiocirugía en plataforma CyberKnife evaluado por resonancia magnética de la Unidad del Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI

JUSTIFICACION

Se ha recomendado a la radiocirugía como un manejo adecuado para tumores hipofisarios no funcionales residuales o recurrentes; existen múltiples series internacionales que reportan su experiencia y resultados favorables.

Las Guías de manejo de pacientes con AHNF del congreso de Neurocirugía con un nivel de evidencia II dicen que (2) :

1. La Radiocirugía y radioterapia son recomendados para el tratamiento de enfermedad residual o recurrencia de AHNF para disminuir el riesgo de progresión tumoral subsecuente.
2. Utilizando radiocirugía en una sola fracción de dosis de 12 Gy o más o radioterapia fraccionada con dosis de 45 a 54 Gy es recomendado para mayor control local con una tasa de control tumoral de 90% o mayor a 5 años después de tratamiento.

El hipopituitarismo es la complicación más frecuente de la radiocirugía que se presenta en un 0- 30%, sin embargo con buenos resultados en control tumoral de hasta el 100% se recomienda y se justifica su uso en pacientes con diagnóstico de adenomas hipofisarios no funcionales residuales o recurrentes no candidatos a nueva resección quirúrgica (2).

En nuestra Institución disponemos de esta opción terapéutica desde hace 4 años y es nuestro interés describir nuestros resultados en este grupo de pacientes

OBJETIVO PRIMARIO

Conocer la respuesta volumétrica tumoral radiológica en adenomas hipofisarios no secretores residuales o recurrentes, en pacientes tratados con SRS en el Hospital de Oncología de Centro Medico Nacional Siglo XXI, en controles con resonancia magnética del 2012 al 2014 posterior a recibir el tratamiento con SRS.

MATERIALES Y METODOS

Diseño de investigación

Tipo de estudio: longitudinal

Por intervención: descriptivo

Por temporalidad: Retrospectivo

UNIVERSO DE ESTUDIO

Esta investigación se llevo a cabo con pacientes derecho habientes del IMSS en la Unidad de Radiocirugía del Hospital de Oncología CMN Siglo XXI con diagnóstico de adenomas hipofisarios no funcionales residuales o recurrentes se incluyó pacientes que recibieron tratamiento inicial con cirugía y posteriormente fueron tratados con SRS en plataforma de CyberKnife del periodo del 2012 al 2014.

CRITERIOS DE INCLUSION:

- Pacientes con diagnóstico de adenoma hipofisario no secretor con tumor residual o recurrente posterior a tratamiento quirúrgico inicial.
- Mayores de 18 años
- Distancia del tumor al quiasma óptico igual o mayor a 3 mm
- Volumen tumoral menor a 10 cm³
- Estado funcional evaluado por escala de Karnofsky descrita anteriormente 70-100%

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Menores de 18 años
- Estado funcional evaluado por escala de Karnofsky <70
- Distancia a quiasma óptico menor a 3 mm
- Volumen tumoral mayor a 10 cm³
- Pacientes que no hayan recibido tratamiento quirúrgico previo.
- Pacientes que no tuvieron seguimiento radiológico

DEFINICION DE VARIABLES

VARIABLE	CONCEPTUAL	OPERATIVA	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN
Respuesta volumétrica	Determinar el volumen tumoral en cc previo a tratamiento con SRS por medición en al menos de dos dimensiones del tumor	Referida en estudio de resonancia magnética	cuantitativa	Cantidad referida en cc
Tratamiento previo	Intervención quirúrgica previa a la radioterapia	Resección quirúrgica total o con residual.	Cualitativa	
Edad	Tiempo de vida en años	Número de años de vida que el paciente dice tener al momento de ser incluido en el estudio	Cuantitativa discreta	Número de años
Dosis de prescripción	Cantidad de radiación administrada al volumen blanco	Acorde a hoja de tratamiento	Cuantitativa continua	Cantidad descrita en Gy
Respuesta tumoral por Imagen de Resonancia Magnética	<p>Respuesta: si hubo una reducción > 25%</p> <p>Progresión: > 25% comparado con el diámetro basal</p> <p>Estable: para el resto de los casos.</p>	Referida en estudio de resonancia magnética	cualitativa	Medición en cc haciendo comparación con resonancia magnética de inicio y de control.
Genero	Femenino Masculino	Referida en el expediente clínico.		
Fecha de diagnóstico		Referida en el expediente clínico.		

Fecha de tratamiento quirúrgico		Referida en el expediente clínico.		
Distancia a la vía óptica	Distancia que hay entre adenoma hipofisiario y vía óptica en mm	Referida en imagen de resonancia magnética inicial	cuatitativa	Medida en mm
Fecha de tratamiento de SRS	Fecha de inicio de tratamiento con SRS	Referida en expediente de planeación de física medica		

UNIVERSO DE ESTUDIO

Esta investigación se llevara a cabo con pacientes derechohabientes del IMSS en la Unidad de Radiocirugía del Hospital de Oncología CMN Siglo XXI con diagnóstico de adenoma hipofisiario no funcional residual o recurrente, que cumplan los criterios de inclusión en el periodo comprendido del año 2012 al 2014.

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

Los pacientes referidos de los diferentes servicios de neurocirugía del IMSS con diagnóstico de adenoma hipofisiario no funcional residual o recurrente.

Pacientes con resección incompleta, tumores recurrentes que se les otorgó tratamiento con radiocirugía con plataforma CyberKnife, previo al tratamiento se realizó Tomografía de simulación y resonancia magnética para fusión de imágenes; posterior a esto se realizó contorneo del volumen del tratamiento y de los órganos de riesgo y de manera subsecuente planeación del tratamiento por el departamento de física, evaluación de histograma dosis volumen para seguridad de adecuadas dosis a órganos en riesgo. Posterior a finalizar tratamiento los pacientes reciben seguimiento en la consulta.

Se obtuvo la cuantificación volumétrica a través de los ejes mayores, medidos en los planos axial y coronal para obtener en mm³ el volumen aproximado del tumor definimos una "respuesta" como una reducción de $\geq 25\%$, "progresión" como un aumento $\geq 25\%$ comparado con el basal, y "enfermedad estable" lo comprendido entre respuesta y progresión. Se documentó la respuesta completa sí los estudios

de RM no mostraban ya una señal específica para el tumor a partir de 6 meses posterior al tratamiento con radio cirugía (12).

ANÁLISIS DE DATOS.

Para el análisis de variables, se realizará estadística descriptiva, utilizando medidas de tendencia central y dispersión.

Para variables cuantitativas y con distribución normal, se obtendrá una media aritmética y desviación estándar.

Para variables cualitativas nominales tasas de razones y proporciones.

Los resultados se presentarán en tablas y gráficas.

FACULTAD Y ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio se fundamenta en la experiencia previa realizada a nivel mundial. Se contempla de acuerdo a los lineamientos éticos de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, Junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, Octubre de 1975. 35ª Asamblea Médica Mundial Venecia, Italia, Octubre de 1983. 41ª Asamblea Médica Mundial Hong Kong, Septiembre 1989, 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, Octubre 1996 y la 52ª Asamblea General Edimburgo, Escocia, Octubre 2000. Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002. Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Corea 2008 y a lo establecido en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud en sus artículos 100 y 101.

Se solicitará el acceso a la información del expediente clínico, haciendo énfasis en que este estudio será realizado por profesionales de la salud, con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad de los datos, bajo la responsabilidad de la institución que cuenta con los recursos humanos y materiales necesarios para garantizar la credibilidad de la información.

RECURSOS

Recursos humanos:

- Médico Adscrito del Servicio de Radiooncología: Responsable del proyecto, encargado de supervisar el curso de la investigación.
- Médico adscrito del Servicio de Radio Diagnóstico: Encargado de evaluar los estudios de imagen
- Médico Residente de Radiooncología: Encargado de la recopilación de la información, registrar y analizar los datos obtenidos

Recursos materiales:

- Equipo de radiocirugía CyberKnife

Recursos físicos:

El estudio se llevará a cabo en el área de Radiocirugía del Hospital de Oncología de CMN siglo XXI

Recursos financieros:

No se utilizarán recursos financieros.

Análisis estadístico.

Se aplicó estadística descriptiva para contar frecuencias y porcentajes, además de promedios y desviación estándar. Para probar la hipótesis nula de que el volumen tumoral inicial no disminuyó por la radiocirugía se aplicó t de Student para muestras relacionadas previa comprobación de normalidad con el estadístico de Kolmogorov-Smirnov, la comparación de dos medias se hizo con t de Student para muestras independientes, las correlaciones se hicieron calculando el coeficiente r de Pearson o en su caso el rho de Spearman si ni había distribución normal. La comparación de tres o más medias se hizo con el análisis de varianza de una vía o en caso de no normalidad se optó por el estadístico H de Kruskal-Wallis. Para predecir la probabilidad de una reducción del tumor por arriba o igual/debajo de la mediana se aplicó el modelo de regresión logística binaria no condicional con el método de Wald de pasos hacia atrás. Se fijó una $p \leq 0.05$ como límite para rechazar las hipótesis nulas.

Resultados

Se incluyeron 12 mujeres (54.5%) y 10 hombres (45.5%) con un promedio de edad de 50.5 años y desviación estándar de 10.5 años (rango 33-70), para un total de 22 adenomas no funcionales.

Por su localización 5 eran supraselares (22.7%), 16 Intraselares (72.7%) y sólo 1 paraselar.

La distancia del quiasma óptico se inscribió en el rango de 2 a 10 mm con una media de 4.7 +/- 1.9 mm.

El volumen inicial del tumor estaba en el rango de 0.4 a 5.90 mm³ con un promedio de 1.54 +/- 1.38 mm³.

Hasta el 90.9% (20 tumores) fueron operados vía transesfenoidal, sólo 1 por vía transesfenoidal/ endonasal y otro transesfenoidal/sublabial. En 16 casos (72.7%) sólo se requirió una cirugía, en 5 casos (22.7%) se requirieron dos cirugías y en un caso hasta 3 cirugías.

El tiempo de seguimiento fue de 11 a 51 meses con una media de 28.3 y 11.3 meses de desviación estándar. Las características del tratamiento radio-oncológico se observan en la tabla 1.

Tabla 1. Características del tratamiento radio-oncológico de adenomas hipofisarios no funcionales.
Estadísticos descriptivos

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
VOLUMEN PTV	22	.527	5.460	2.09668	1.257883
VOLUMEN GTV	22	.040	5.460	1.83409	1.250073
DOSIS DE PRESCRIPCIÓN	22	14	16	15.41	.666
ISODOSIS	22	74	96	86.05	4.855
DOSIS MEDIA	22	1432.31	1806.56	1667.3364	112.54647
DOSIS MAXIMA	22	1555.56	1975.31	1789.0120	146.10769
INDICE HOMOGENEIDAD	22	1.04	2.83	1.2600	.38020
INDICE CONFORMALIDAD	22	1.2	1.6	1.400	.1272
DOSIS MÁX VÍA VISUAL	22	154	1882	904.81	341.010
N válido (según lista)	22				

El cambio de volumen inicial al final tuvo una disminución significativa con una media de 0.204 mm al pasar de 1.54 +/- 1.38 mm inicial a 1.34 +/- 1.17 mm final ($Z = -3.60$, $p = 0.0001$), véase tabla 2.

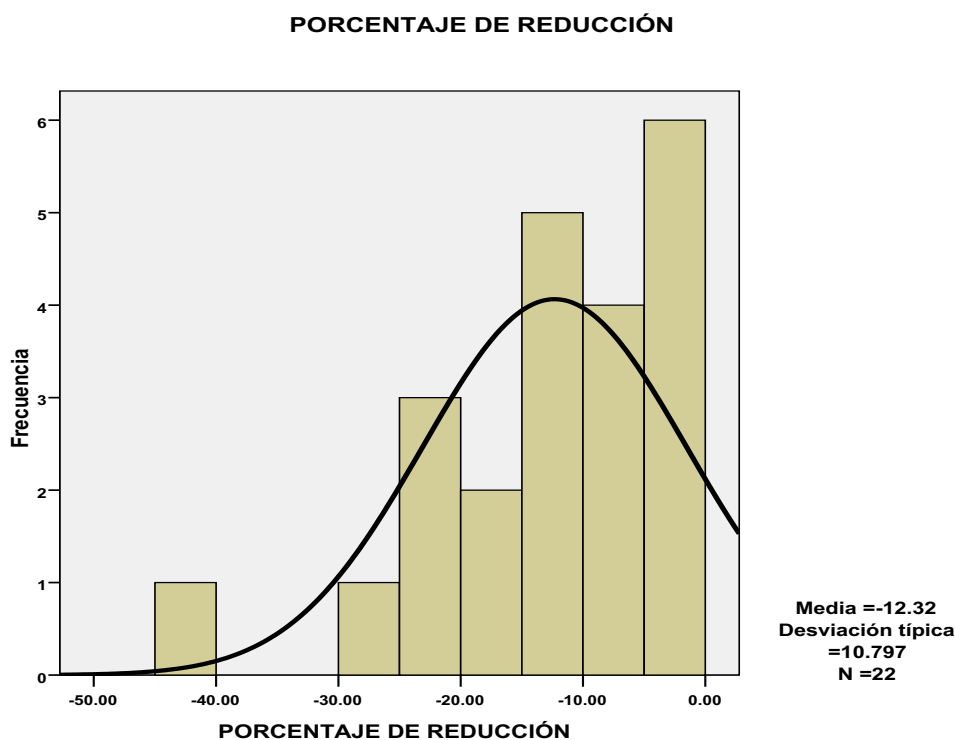
Tabla 2. Cambio del volumen tumoral de adenomas hipofisarios no funcionales con tratamiento radio-oncológico.

Estadísticos de muestras relacionadas

	Media	N	Desviación típ.	p
VOLUMEN INICIAL	1.5455	22	1.38348	0.0001
VOLUMEN FINAL	1.3409	22	1.17824	

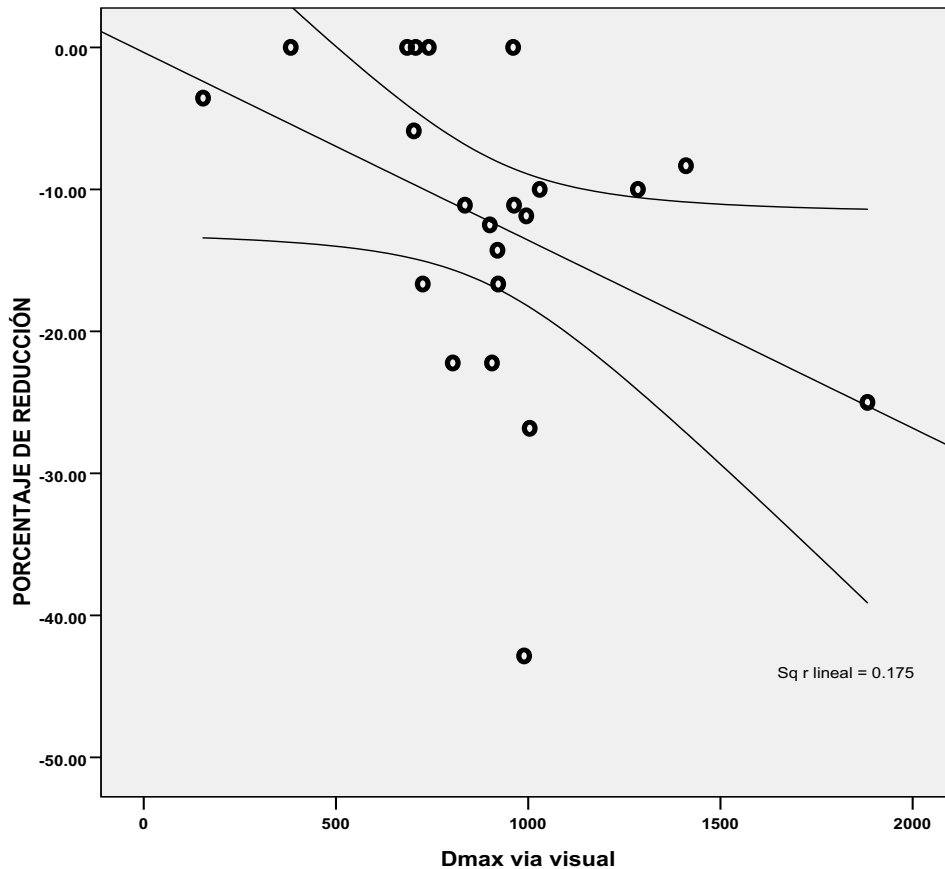
Expresado en cambio en porcentajes individuales este tuvo una distribución normal ($Z = 0.60$, $p = 0.85$) como se observa en el gráfico 1.

Gráfico 1. Distribución normal del porcentaje de reducción del volumen (inicial versus final) de los adenomas hipofisarios no funcionales tratados .



El porcentaje de reducción del volumen tumoral correlacionó significativamente con la dosis máxima a la vía visual con un coeficiente rho -0.464 ($p = 0.03$), véase (gráfico 2) y nótese que a mayor dosis máxima a visual más grande fue la reducción del volumen del tumor.

Gráfico 2. Correlación entre la reducción del volumen tumoral de adenomas no funcionales con la dosis máxima a vía visual en pacientes tratados con radio-oncología.



En general, el porcentaje de reducción del volumen del tumor fue mayor en las mujeres que en los hombres con $-14.77 \pm 12.9\%$ para los primeros versus $-9.37 \pm 6.9\%$ para los segundos pero sin ser significativa la diferencia ($p = 0.25$).

Si se estratifica el desenlace en tres subgrupos como: 1. Sin reducción del volumen, 2. Con reducción de -3.75% hasta -11.11% donde -11.11% equivale a la mediana del porcentaje de reducción logrado y 3. Con reducción de -11.86% hasta -42.86% al menos dos variables resultan predictoras: el índice de conformalidad ($p = 0.03$) y la distancia del tumor del quiasma óptico. Véase (tabla 3) que los pacientes en los que no se logró reducción alguna del volumen tumoral inicial tenían el tumor a una mayor distancia del quiasma óptico en relación a los pacientes de reducción baja/media y media/alta del volumen tumoral ($p = 0.05$) y, en contraste, en los

pacientes en los que se logró una reducción media/alta el índice de conformalidad fue significativamente menor que en los otros dos subgrupos ($p = 0.03$).

Tabla 3. Variables asociadas al porcentaje reducción tumoral de adenomas no funcionales con tratamiento radio-oncológico estratificado en tres subgrupos de desenlace.

Variable	Subgrupos de % de reducción del volumen tumoral			P
	0% (Bajo)	-3.5% a - 11.11% (baja/media)	-11.8% a - 42.86% (media/alta)	
Distancia quiasma óptico	6.00 +/- 2.5	3.53 +/- 0.8	5.07 +/- 1.8	0.05
índice de conformalidad	1.42 +/- 0.12	1.148 +/- 0.15	1.33 +/- 0.06	0.03

Ahora bien, si el desenlace se estratifica en dos subgrupos separados por la mediana del porcentaje de reducción del tumor las variables asociadas ya sea de manera importante o significativa son las que se ofrecen en la tabla 4. Nótese que los pacientes con dos o tres cirugías tienen un riesgo 2.6 veces mayor (IC95% 1.1-5.9, $p = 0.02$) de finalizar con una reducción del volumen tumoral igual o menor a 11.11% en relación a los que sólo tuvieron una cirugía; por otra parte, los pacientes con un doble tipo de cirugía (es decir transesfenoidal + endonasal o + sublabial) tuvieron mayor probabilidad de una reducción del tamaño tumoral igual o por debajo de -11.11% ($p = 0.06$).

Es decir los pacientes con una sola cirugía 91.7% presentaron una reducción mayor de la media 11.11%.

Además, aquellos con una reducción del volumen tumoral igual o menor al 11.11% tuvieron un volumen PTV menor en relación a los que la reducción fue mayor al 11.11% ($p = 0.07$) y, por último, los primeros tuvieron un menor volumen GTV que los segundos ($p = 0.08$).

Tabla 4. Factores asociados a la reducción del volumen tumoral de adenomas hipofisarios con tratamiento radio-oncológico igual o por debajo de la mediana.

Variables	Reducción del volumen tumoral		OR (IC95%)	P
	≤mediana	>mediana		
2-3 cirugías	5 (50%)	1 (8.3%)	2.6 (1.1-5.9)	0.02
1	5 (50%)	11 (91.7%)		
Género masculino	6 (60%)	4 (33.3%)	1.8 (0.6-4.6)	0.20
Femenino	4 (40%)	8 (66.7%)		
Tipo de cirugía doble	2 (20%)	0	No evaluable	0.06
Volumen PTV	1.59 +/- 0.7	2.51 +/- 1.4	2.30 (0.8-6.6)	0.07
Volumen GTV	1.34 +/- 0.5	2.24 +/- 1.5	2.30 (0.7-6.8)	0.08

La regresión logística por pasos hacia atrás con el método de Wald sólo selecciona al número de cirugías como la variable predictora de una reducción del volumen del tumor igual o menor a la mediana, véase (tabla 5) que al final, en relación a los que sólo tienen una cirugía, los pacientes con 2-3 cirugías tienen 11.0 (IC95% 1.00-120.43) veces más probabilidad de una reducción del volumen tumoral igual o menor a la media equivalente a un -11.11%.

Tabla 5. Predicción por regresión logística del porcentaje de reducción del volumen tumoral de adenomas hipofisarios con tratamiento radio-oncológico igual o por debajo de la mediana.

Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B) OR	I.C. 95.0% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Cirugías 2-3	2.398	1.221	3.857	1	.050	11.000	1.005	120.430
Constante	-4.007	2.256	3.154	1	.076	.018		

CONCLUSIONES

- El tratamiento con radiocirugía estereotáctica en adenomas hipofisarios no funcionales logra una disminución significativa en el volumen residual tumoral .
- Un rango de 1.33 ± 0.06 resultó en una reducción media/ alta de tamaño tumoral, lo que refleja una cobertura y conformalidad optimas.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFÍA

1. Sushela.S Chaidarun, MD.,Ph D. And Anne Klibanski, MD. Gonadotropinomas. *Semin Reprod Med* 2002; 20:339.
2. **Guidelines on the Management of Patients with Nonfunctioning Pituitary Adenomas Written on 26 September 2016.**
3. Guy RL, Benn JJ, Ayers AB, et al. A comparison of CT and MRI in the assessment of the pituitary and parasellar region. *Clin. Radiol.* 1991;43(3):156-161.
4. Chang EF, Sughrue ME, Zada G, Wilson CB, Blevins LS, Jr., Kunwar S. Long term outcome following repeat transsphenoidal surgery for recurrent endocrine-inactive pituitary adenomas. *Pituitary.* 2010;13(3):223-229.
5. Wilson CB. Endocrine-inactive pituitary adenomas. *Clin. Neurosurg.* 1992;38:10-31.
6. Philippe Chanson, Gerald Raverot, Frédéric Castinetti , Christine Cortet-Rudelli , Françoise Galland , Sylvie Salenave , for the French Endocrinology Society non-functioning pituitary adenoma work-group *Annales d'Endocrinologie* 76 (2015) 239–247
7. Trouillas J, Roy P, Sturm N, Dantony E, Cortet-Rudelli C, Viennet G, et al. A new prognostic clinicopathological classification of pituitary adenomas: a multicentric case-control study of 410 patients with 8 years post-operative follow-up. *Acta Neuropathol* 2013;126:123–35.
8. Roelfsema F, Biermasz NR, Pereira AM. Clinical factors involved in the recurrence of pituitary adenomas after surgical remission: a structured review and meta-analysis. *Pituitary* 2012;15:71–83.
9. Van den Bergh ACM, van den Berg G, Schoorl MA, Sluiter WJ, van der Vliet AM, Hoving EW, et al. Immediate postoperative radiotherapy in residual nonfunctioning pituitary adenoma: beneficial effect on local control without additional negative impact on pituitary function and life expectancy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:863–9.
10. Brochier S, Galland F, Kujas M, Parker F, Gaillard S, Raftopoulos C, et al. Factors predicting relapse of nonfunctioning pituitary macroadenomas after neurosurgery: a study of 142 patients. *Eur J Endocrinol* 2010;163:193–200.
11. Chen Y, Wang CD, Su ZP, Chen YX, Cai L, Zhuge QC, et al. Natural history of postoperative nonfunctioning pituitary adenomas: a systematic review and

meta-analysis. *Neuroendocrinology* 2012;96:333–42.

12. M.J.R. Runge, M. Maarouf, S. Hunsche, M. Kocher, M.I. Ruge, El Majdoub, H. Treuer, R.-P. Mueller, J. Voges, V. Sturm. LINAC-radiosurgery for nonsecreting pituitary adenomas. *Strahlentherapie und Onkologie* 4 · 2012
13. Brada M, Rajan B, Traish D, Ashley S, Holmes-Sellors PJ, Nussey S, Uttley D. The long-term efficacy of conservative surgery and radiotherapy in the control of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol* 1993;38:571–8.
14. Levin VA, Leibel SA, Gutin PH. Neoplasms of the central nervous system; pituitary adenomas. In: DeVita VCT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and practice of oncology*, 5th edn. Philadelphia–New York: Lippincott-Raven, 1997:2066–8.
15. Gerd Becker, Martin Kocher, Rolf-Dieter Kortmann, Frank Paulsen, Branislav Jeremic, Rolf-Peter Müller, Michael Bamberg. Radiation Therapy in the Multimodal Treatment Approach of Pituitary Adenoma. *Strahlenther Onkol* 2002 NO.4
16. Cortet-Rudelli C. *Ann Endocrinol (Paris)* 2015.
17. Sheehan JP, Starke RM, Mathieu D, Young B, Sneed PK, Chiang VL, et al. Gamma knife radiosurgery for the management of nonfunctioning pituitary adenomas: a multicenter study. *J Neurosurg* 2013;119:446–56.
18. Chen Y, Li ZF, Zhang FX, Li JX, Cai L, Zhuge QC, et al. Gamma knife surgery for patients with volumetric classification of nonfunctioning pituitary adenomas: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2013;169:487–95.
19. Hirsch O. Endonasal method of removing hypophyseal tumors. *JAMA* 1910; 55:772.
20. Griffith HB, Veerapen R. A direct transnasal approach to the sphenoid sinus. Technical note. *J Neurosurg* 1987; 66:140.
21. Chul Bum Cho, M.D., Hae Kwan Park, M.D. Won Il Joo, M.D., Chung Kee Chough, M.D., Kyung Jin Lee, M.D. and Hyoung Kyun Rha, M.D. Stereotactic radio surgery with the cyberknife for pituitary adenomas. *J Korean Neurosurg soc.* 2009 Mar: 45(3) 157-163
22. A.A.F De Salles, *Shaped Beam Radiosurgery*, Cap 1, pag 12.

23. Ferrante E, Ferraroni M, Castrignanò T, et al. Non-functioning pituitary adenoma database: a useful resource to improve the clinical management of pituitary tumors. *Eur J Endocrinol* 2006; 155:823.
24. Snyder PJ. Gonadotroph cell adenomas of the pituitary. *Endocr Rev* 1985; 6:552.
25. Pamir MN, Kiliç T, Belirgen M, Abacıoğlu U, Karabekiroğlu N. Pituitary adenomas treated with gamma knife radiosurgery: volumetric analysis of 100 cases with minimum 3 year follow-up. *Neurosurgery*. 2007; 61(2):270-80; discussion 280.
26. Collins SP, Coppa ND, Zhang Y, Collins BT, McRae DA, Jean WC: CyberKnife radiosurgery in the treatment of complex skull base tumors: Analysis of treatment planning parameters. *Radiat Oncol* 1:46, 2006.
27. Sheehan JP, Pouratian N, Steiner L, Vanev ML. Gamma Knife surgery for pituitary adenomas: factors related to radiological and endocrine outcomes. *J Neurosurg*. 2011; 114(2):303-9.
28. Cappabianca P, Alfieri A, Colao A, et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery in recurrent and residual pituitary adenomas: technical note. *Minim Invasive Neurosurg*. 2000;43(1):38-43.
29. Lasio G, Feroli P, Felisati G, Broggi G. Image-guided endoscopic transnasal removal of recurrent pituitary adenomas. *Neurosurgery*. Jul 2002;51(1):132-136; discussion 136-137.
30. Davis PC, Hoffman JC, Spencer T, Tindall GT, Braun IF. MR imaging of pituitary adenoma: CT, clinical, and surgical correlation. *AJR Am. J. Roentgenol*. 1987;148(4):797-802.
31. Lundin P, Bergström K, Thuomas KA, Lundberg PO, Muhr C. Comparison of MR imaging and CT in pituitary macroadenomas. *Acta Radiol*. 1991;32(3):189-196.
32. Lee BC, Deck MD. Sellar and juxtaseilar lesion detection with MR. *Radiology*. 1985;157(1):143-147
33. Kucharczyk W, Davis DO, Kelly WM, Sze G, Norman D, Newton TH. Pituitary adenomas: high-resolution MR imaging at 1.5 T. *Radiology*. 1986;161(3):761-765.

32. Boelaert K, Gittoes NJ. Radiotherapy for non-functioning pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol*. 2001;144(6):569-575.
33. Turner HE, Stratton IM, Byrne JV, Adams CB, Wass JA. Audit of selected patients with nonfunctioning pituitary adenomas treated without irradiation - a follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;51(3):281-284.
34. Tae-Woong Noh, Hyeong Jae Jeong, Mi-Kyung Lee, Tai Seung Kim, Sun Ho Kim, and Eun Jig Lee. Predicting Recurrence of Nonfunctioning Pituitary Adenomas *J Clin Endocrinol Metab*. November 2009, 94(11):4406–4413