



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”

“EFECTIVIDAD DE LA RADIOTERAPIA COMO
TRATAMIENTO COADYUVANTE EN PACIENTES
POSOPERADOS DE TUMORES HIPOFISIARIOS NO
FUNCIONANTES E INCIDENCIA DE LAS
COMPLICACIONES DERIVADAS DE SU USO”

Folio: F-2010-3601-122

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE

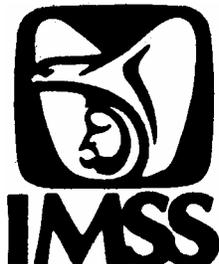
ENDOCRINOLOGÍA

PRESENTA

DRA. MAYRA SELENE SOTO CISNEROS

TUTOR PRINCIPAL:
DR. MOISÉS MERCADO ATRI

CO-ASESORES:
DRA. GUADALUPE VARGAS ORTEGA
DRA. CLAUDIA RAMÍREZ RENTERÍA



MÉXICO, D.F.

2010



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

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”

TÍTULO

**“EFECTIVIDAD DE LA RADIOTERAPIA COMO TRATAMIENTO COADYUVANTE
EN PACIENTES POSOPERADOS DE TUMORES HIPOFISARIOS NO
FUNCIONANTES E INCIDENCIA DE LAS COMPLICACIONES DERIVADAS DE
SU USO”**

Folio: F-2010-3601-122

T E S I S

P R E S E N T A

DRA. MAYRA SELENE SOTO CISNEROS

PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD EN

ENDOCRINOLOGÍA

TUTOR PRINCIPAL
DR. MOISÉS MERCADO ATRÍ

CO-ASESORES

**DRA. GUADALUPE VARGAS ORTEGA
DRA. CLAUDIA RAMIREZ RENTERIA**

MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2011.

DRA. DIANA G. MENEZ DIAZ.

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD.
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI.

DR. MOISÉS MERCADO ATRÍ.

PROFESOR DEL CURSO
JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA.
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI.

TUTOR

DR. MOISÉS MERCADO ATRÍ.

Endocrinólogo. Jefe del Servicio de Endocrinología.
Sistema Nacional de Investigadores Nivel II
UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI.
Instituto Mexicano del Seguro Social.

ASESORES

DRA. GUADALUPE VARGAS ORTEGA

Endocrinóloga. Bióloga de la Reproducción. Maestra en Ciencias.
UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI.
Instituto Mexicano del Seguro Social.

DRA. CLAUDIA RAMÍREZ RENTERÍA

Endocrinóloga. Maestra en Ciencias.
UMAE Hospital De Especialidades Siglo XXI.
Instituto Mexicano del Seguro Social.



REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Delegación: 3 Suroeste.

Unidad de adscripción: HE UMAE CMN SIGLO XXI

Asesor: Nombre: Moisés Mercado Atrí. Matrícula: 5810787
Autor: Apellido Paterno: Soto Materno: Cisneros Nombre: Mayra Selene.
Matrícula: 991411945 Especialidad: Endocrinología Fecha Grad. 28/02/2011
No de registro: Folio: F-2010-3601-122

Título de la Tesis: Efectividad de la radioterapia como tratamiento coadyuvante en pacientes posoperados de tumores hipofisarios no funcionantes e incidencia de las complicaciones derivadas de su uso.

Resumen: *Antecedentes.* Los adenomas hipofisarios comprenden el 10 a 20% de todos los tumores intracraneales. Hasta un 25 a 30% de los pacientes no tienen un síndrome clínico de hipersecreción hormonal y son definidos clínicamente como adenomas de hipófisis no funcionantes. Aunque no producen un cuadro clínico hormonal característico, su importancia radica en que originan deficiencias hormonales y discapacidad cuando se asocian a cefalea crónica y disminución de la agudeza visual. El tratamiento de elección es la resección quirúrgica, pero es frecuente que no sea curativa quedando en la mayoría de los casos un remanente tumoral requiriéndose de tratamientos adicionales como la radioterapia. *Objetivo.* Comparar el volumen tumoral de los MAHNF radiados al momento del tratamiento y su seguimiento al año, tres, cinco y diez años y determinar el número y tipo de complicaciones asociadas al uso de radioterapia. *Material, pacientes y métodos.* Se revisaron los expedientes clínicos y radiológicos de pacientes posoperados de MAHNF radiados en seguimiento por el servicio de Endocrinología del HE CMNSXXI obteniéndose datos sobre el comportamiento del volumen tumoral y de las complicaciones asociadas a la radioterapia. *Resultados.* Sesenta y dos pacientes recibieron radioterapia convencional o estereotáxica fraccionada y de ellos treinta y seis (58%) presentaron disminución del volumen tumoral. Trece (21.0%) se mantuvo estable el volumen del tumor y otros trece (21.0%) presentaron progresión del tumor (recrecimiento tumoral). Nueve pacientes requirieron nueva cirugía después de la radioterapia. Las deficiencias hormonales *de novo* que se detectaron al año de la radioterapia fue (8.0%) hipogonadismo, (9.7%) hipocortisolismo, (11.4%) hipotiroidismo y (8.1%) panhipopituitarismo. A los tres años ninguno presentó hipogonadismo e hipotiroidismo, el (3.2%) presentó hipocortisolismo y el (1.6%) panhipopituitarismo. A los 5 años, (4.8%) presentó hipogonadismo e hipotiroidismo y el (1.6%) hipocortisolismo y panhipopituitarismo. A los 10 años ninguno presentó hipogonadismo, (1.6%) presentó hipocortisolismo y el (3.2 %) hipotiroidismo y panhipopituitarismo. Cuatro pacientes desarrollaron daño de nervio óptico y ninguno presentó EVC o tumores del SNC. *Conclusiones.* En el grupo de pacientes radiados hay una gran morbilidad: amaurosis, hipopituitarismo y múltiples cirugías antes de la radioterapia a diferencia de otras series en donde proponen la radioterapia como tratamiento profiláctico después de la cirugía inicial. Por lo que hasta el momento no hay un solo algoritmo de tratamiento para decidir el correcto envío de estos pacientes a radioterapia para obtener mejores resultados.

Palabras Clave:

Adenoma 2) Hipófisis 3) No funcionante 4) Radioterapia Páginas 47 Ilustraciones 8

Tipo de Investigación: _____

Tipo de Diseño: _____

Tipo de Estudio: _____

AGRADECIMIENTOS

A Dios; por dejarme vivir y llegar hasta este momento importante de mi vida y que me dio la fortaleza para seguir adelante en este difícil pero hermoso camino que elegí.

A mis padres; a los que admiro y respeto y que son un ejemplo a seguir, muchas gracias por su amor y apoyo incondicional, así como su comprensión durante todos estos años que no estuve con ellos. Gracias porque siempre confiaron en mí y por ayudarme a lograr mis sueños.

A mi hermano; Por su apoyo y sus consejos y por ayudarme en los momentos difíciles de mi vida.

A mi sobrina; porque siempre me llena de alegría y me inspira a salir adelante.

A mis maestros y a los médicos del servicio de Endocrinología; por todas sus enseñanzas y por impulsarme a ser mejor cada día.

ÍNDICE

	Páginas
RESUMEN	1
ANTECEDENTES	3
- Generalidades y epidemiología	3
- Etiopatogenia	4
- Diagnóstico	5
- Tratamiento	9
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	23
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	23
JUSTIFICACIÓN	23
HIPÓTESIS	24
OBJETIVOS	25
MATERIAL Y MÉTODOS	26
- Diseño del estudio	26
- Población blanco	26
- Criterios de selección	26
- Variables de interés	27
- Descripción del estudio	32
- Análisis estadístico	34
- Factibilidad	35
- Aspectos éticos	35
- Cronograma de actividades	35
RESULTADOS	36
CONCLUSIONES	46
ANEXOS	47
BIBLIOGRAFÍA	48

RESUMEN

EFFECTIVIDAD DE LA RADIOTERAPIA COMO TRATAMIENTO COADYUVANTE EN PACIENTES POSOPERADOS DE TUMORES HIPOFISARIOS NO FUNCIONANTES E INCIDENCIA DE LAS COMPLICACIONES DERIVADAS DE SU USO.

Antecedentes. Los adenomas hipofisarios comprenden el 10 a 20% de todos los tumores intracraneales. Hasta un 25 a 30% de los pacientes no tienen un síndrome clínico de hipersecreción hormonal y son definidos clínicamente como adenomas de hipófisis no funcionantes. Aunque no producen un cuadro clínico hormonal característico, su importancia radica en que originan deficiencias hormonales y discapacidad cuando se asocian a cefalea crónica y disminución de la agudeza visual. El tratamiento de elección es la resección quirúrgica, pero es frecuente que no sea curativa quedando en la mayoría de los casos un remanente tumoral requiriéndose de tratamientos adicionales como la radioterapia.

Objetivo. Comparar el volumen tumoral de los MAHNF radiados al momento del tratamiento y su seguimiento al año, tres, cinco y diez años y determinar el número y tipo de complicaciones asociadas al uso de radioterapia.

Material, pacientes y métodos. Se revisaron los expedientes clínicos y radiológicos de pacientes posoperados de MAHNF radiados en seguimiento por el servicio de Endocrinología del HE CMNSXXI obteniéndose datos sobre el comportamiento del volumen tumoral y de las complicaciones asociadas a la radioterapia.

Resultados. Sesenta y dos pacientes recibieron radioterapia convencional o estereotáxica fraccionada y de ellos treinta y seis (58%) presentaron disminución del volumen tumoral. Trece (21.0%) se mantuvo estable el volumen del tumor y otros trece (21.0%) presentaron progresión del tumor (recrecimiento tumoral). Nueve pacientes requirieron nueva cirugía después de la radioterapia. Las deficiencias hormonales *de novo* que se detectaron al año de la radioterapia fue (8.0%) hipogonadismo, (9.7%) hipocortisolismo, (11.4%) hipotiroidismo y (8.1%) panhipopituitarismo. A los tres años ninguno presentó hipogonadismo e hipotiroidismo, el (3.2%) presentó hipocortisolismo y el (1.6%) panhipopituitarismo. A los 5 años, (4.8%) presentó hipogonadismo e hipotiroidismo y el (1.6%) hipocortisolismo y panhipopituitarismo. A los 10 años ninguno presentó hipogonadismo, (1.6%) presentó hipocortisolismo y el (3.2 %) hipotiroidismo y panhipopituitarismo. Cuatro pacientes desarrollaron daño de nervio óptico y ninguno presentó EVC o tumores del SNC.

Conclusiones. En el grupo de pacientes radiados hay una gran morbilidad: amaurosis, hipopituitarismo y múltiples cirugías antes de la radioterapia a diferencia de otras series en donde proponen la radioterapia como tratamiento profiláctico después de la cirugía inicial. Por lo que hasta el momento no hay un solo algoritmo de tratamiento para decidir el correcto envío de estos pacientes a radioterapia para obtener mejores resultados.

1. Datos del alumno (Autor)	1. Datos del alumno
<p>Apellido paterno Apellido materno Nombre Teléfono Universidad Facultad Carrera No. De cuenta</p>	<p>Soto Cisneros Mayra Selene 5331290832 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina Endocrinología 5092222518</p>
2. Datos del asesor	2. Datos del asesor (es)
<p>Apellido paterno Apellido materno Nombre</p> <p>Apellido paterno Apellido materno Nombre</p>	<p>Vargas Ortega Guadalupe</p> <p>Ramírez Rentería Claudia</p>
3. Datos de la tesis	3. Datos de la tesis
<p>Título</p> <p>No. páginas</p> <p>Año</p>	<p>Efectividad de la radioterapia como tratamiento coadyuvante en pacientes posoperados de macroadenomas hipofisarios no funcionantes e incidencia de las complicaciones derivadas de su uso.</p> <p>47 páginas</p> <p>2011</p>

ANTECEDENTES

EPIDEMIOLOGÍA E IMPORTANCIA DE LOS ADENOMAS HIPOFISARIOS NO FUNCIONANTES.

Los adenomas hipofisarios comprenden el 10 a 20% de todos los tumores intracraneales y tienen una incidencia de 10 casos por millón al año. ⁽¹⁾.

Hasta un 25 a 30% de los pacientes no tienen un síndrome clínico de hipersecreción hormonal y son definidos clínicamente como adenomas de hipófisis no funcionantes. Cuando estos tumores son mayores de 1 cm en alguno de sus diámetros se les denomina macroadenomas hipofisarios no funcionantes (MAHNF) y cuando son menores de este diámetro se clasifican como microadenomas. Una categoría especial de tumores hipofisarios no funcionantes incluye los incidentalomas hipofisarios; que son micro o macroadenomas hipofisarios asintomáticos que constituyen hallazgos derivados del advenimiento y amplio uso de la resonancia magnética (RM) y tomografía computarizada (TC). Se considera que hasta en un 4 a 20% de individuos normales se pueden encontrar adenomas hipofisarios incidentales y proponen un reto diagnóstico y de tratamiento para los endocrinólogos. ⁽²⁾. Discriminar a los tumores productores de hormonas de los no funcionantes es la labor principal del endocrinólogo debido a que el tratamiento y pronóstico de los pacientes depende de ello. ⁽²⁾.

Aunque los MAHNF no producen un cuadro clínico hormonal característico, su importancia radica en que originan deficiencias hormonales severas y discapacidad cuando se asocian

a cefalea crónica y disminución de la agudeza visual. Actualmente constituyen una causa importante de incapacidad permanente en los hospitales de tercer nivel que concentran a estas patologías y son una carga económica para todo el sistema de salud.

ETIOPATOGENIA

Los MAHNF se originan en la parte anterior de la hipófisis denominada adenohipófisis, generalmente se trata de tumores benignos originados de alguna de las múltiples líneas celulares que conforman a esta glándula. La mayoría de estos tumores sintetizan hormonas glucoproteicas hipofisarias intactas: hormona estimulante folicular (FSH), hormona luteinizante (LH), hormona estimulante de tiroides (TSH) y /o subunidades libres de estas glicoproteínas (subunidad- alfa, alfa-FSH, alfa- LH, alfa - TSH). Algunos producen gonadotropinas y sus subunidades aunque son biológicamente inactivas.

Por inmunohistoquímica la mayoría de los adenomas no funcionantes resultan positivos para algunas hormonas hipofisarias: un 40-65% tiñen positivo para gonadotropinas o sus subunidades, un 10% tiñen para células corticotropas, mientras que la tinción para células somatotropas, tirotrópicas, lactotropas o mixtas es menos frecuente. Solo un 20 a 40% de los tumores tienen inmunohistoquímica negativa para todas las hormonas y sus subunidades y son llamados adenomas de células nulas. ⁽³⁾.

Los tumores no funcionantes que tiñen positivo para alguna hormona: adrenocorticotropa (ACTH), hormona de crecimiento (GH), prolactina (PRL) o TSH pero que son secretadas en muy poca cantidad o de manera anormal y que no llegan

a causar síndromes clínicos, se denominan adenomas corticotropos, somatotropos, lactotropos o tiotropos silentes. Los más frecuentes son los adenomas corticotropos silentes y se considera que tienen una evolución más agresiva (crecimiento más rápido y tendencia a la invasión) con un peor pronóstico a largo plazo por la posibilidad de recurrencia. También se han descrito algunos casos de adenomas productores de hormona de crecimiento (GH) sin actividad biológica aunque son menos comunes y su comportamiento biológico aun no es claro. ^(4, 5).

DIAGNÓSTICO

Clínico y bioquímico. Debido a que no existe un incremento en la producción hormonal que origine un síndrome específico, la mayoría de los pacientes con tumores no funcionantes buscan atención médica por los síntomas asociados al efecto de masa del tumor. Es frecuente el retraso en el diagnóstico desde el inicio de los síntomas hasta el descubrimiento del adenoma incluso hasta por varios años, por lo que generalmente al momento del diagnóstico se encuentran tumores de gran extensión. ⁽²⁾.

Lo más frecuente es detectarlos en la tercera y sexta década de la vida. Al momento del diagnóstico, aproximadamente el 60% de los tumores son mayores de 1 cm y se asocian a cefalea y alteraciones visuales en un 70% de los casos. La compresión de estructuras vecinas origina diferentes síntomas, las alteraciones visuales son secundarias a la compresión del nervio óptico (hemianopsia temporal). ⁽⁴⁾.

La compresión de la hipófisis es la causa de múltiples deficiencias hormonales y el hipogonadismo suele ser una de las manifestaciones principales, en las mujeres es frecuente la amenorrea secundaria y en los hombres la disfunción sexual. En muchos casos la deficiencia de hormonas sexuales (hipogonadismo) se puede asociar a hiperprolactinemia (por compresión de la vía dopaminérgica que libera el tono normal inhibitorio sobre la prolactina). ^(2,6).

El hipogonadismo puede resultar también de la hipersecreción de los péptidos glucoproteícos hipofisarios o más comúnmente sus subunidades monoméricas de las hormonas gonadotropas. En una tercera parte de los pacientes la subunidad beta de la FSH (alfa-FSH) esta elevada y en una quinta parte la subunidad alfa esta elevada. La hipersecreción de más de una subunidad monomérica con o sin LH/FSH es común. Las elevaciones de gonadotropinas y sus subunidades sugieren que la masa hipofisaria es un tumor secretor de gonadotropinas (gonadotropinoma), pero el incremento puede también corresponder a un hipogonadismo primario (de origen testicular u ovárico) como el que sucede durante la menopausia. El incremento paradójico de gonadotropinas y subunidades libres en respuesta a TRH ocurre en muchos pacientes con adenomas hipofisarios secretores de glicoproteínas y puede ser usado para confirmar que la masa selar es un tumor hipofisario, sin embargo este tipo de pruebas no se realizan de manera frecuente ya que distinguir un gonadotropinoma de un tumor no funcionante no tiene implicaciones en el tratamiento o pronóstico. ⁽²⁾.

Otras deficiencias hormonales como el hipotiroidismo secundario e insuficiencia suprarrenal ocurren en alrededor del 80 y 60% respectivamente.

Un punto importante en la evaluación de este tipo de tumores es la determinación de los niveles de prolactina sérica para descartar la presencia de un prolactinoma, porque el manejo de estos tumores es principalmente médico y no quirúrgico como en el caso de los MAHNF. Se debe distinguir a los pacientes que requieren cirugía como tratamiento primario de los que pueden responder con agonistas dopaminérgicos. Sin embargo en algunos casos puede ser difícil de distinguir entre un tumor productor de prolactina contra hiperprolactinemia por disfunción del tallo, especialmente en aquellos adenomas con extensión supraselar.

Los niveles de prolactina mayores de 200 ng/ml están más asociados a tumores secretores de prolactina y los menores de 100 ng/ml sugieren disfunción del tallo hipofisario. Los pacientes con niveles entre 100 y 200 ng/ml presentan un problema diagnóstico que debe re-evaluarse, al igual que las elevaciones moderadas o niveles normales de prolactina sérica. En estos pacientes se recomienda repetir el estudio en condiciones especiales porque puede ocurrir un “efecto Hook”, que es un error en el ensayo cuando existe una hiperprolactinemia masiva que no puede ser detectada a menos que la muestra sea diluida en 1:100. ⁽⁵⁾.

En los microadenomas hipofisarios rara vez se observa crecimiento tumoral a lo largo de los años. Datos presentados previamente sugieren que el crecimiento significativo del tumor ocurre en solo 10% de los casos, por lo que la resección quirúrgica no está indicada a menos que exista un defecto visual reciente (menor de 1 año de evolución). ⁽⁵⁾.

Radiológico. La alta calidad en estudios de imagen es importante en la evaluación de pacientes con sospecha de tumor hipofisario. En general una RM con o sin medio de contraste (gadolinio) tiene mejor resolución. ⁽²⁾.

La RM es preferida en comparación con la TC porque puede revelar con más detalle anatómico la lesión y su relación con estructuras vecinas. ⁽⁵⁾. Se recomienda que la evaluación de imágenes se realice por un experto en hipófisis ya que las características generales pueden ayudar a hacer un diagnóstico diferencial con otro tipo de lesiones hipofisarias como craneofaringiomas, quistes de Rathke, cordomas, gliomas, meningiomas, tumores de células germinales, enfermedades granulomatosas y tumores metastásicos ⁽²⁾ o infiltración linfocítica de la hipófisis que pueden simular un adenoma hipofisario. ⁽⁷⁾.

En la RM el protocolo estándar para el estudio de la hipófisis y la región paraselar consiste en imágenes sagitales y coronales T1, en forma simple y contrastada. En imágenes normales T1 previas a la administración de contraste, la adenohipófisis es isointensa y la neurohipófisis es hiperintensa. Posterior a la administración de contraste hay reforzamiento homogéneo de ambos lóbulos. La presencia de un foco hipointenso antes de la administración de contraste es sugestiva de un adenoma hipofisario y un área hipointensa focal en la glándula inmediatamente después de la administración del mismo constituye la presentación radiológica más común de un adenoma, aunque otras lesiones focales no adenomatosas de la glándula en ocasiones tienen una apariencia similar sin embargo deben ser considerados otros datos como la pérdida de la convexidad superior de la glándula por abombamiento y la desviación del tallo, lo que sugieren indirectamente la presencia de un tumor hipofisario. Así mismo, es importante tener en cuenta que en algunos de los casos el adenoma puede ser hiperintenso, como en casos de apoplejía hipofisaria, en los que la presencia de sangre altera la apariencia tumoral habitual. ⁽⁸⁾.

TRATAMIENTO

Las opciones de tratamiento para los MAHNF incluyen el tratamiento conservador, cirugía con o sin radioterapia postoperatoria, radioterapia sola y tratamiento médico.⁽⁵⁾ Hoy en día, la decisión de tratamiento sigue teniendo un importante componente de decisión clínica por parte del equipo médico, la evidencia para el tratamiento y seguimiento de adenomas no funcionantes está basado solamente en estudios observacionales, por lo que aun no es suficiente para crear algoritmos universales de tratamiento con niveles de confianza lo suficientemente fuertes. Hasta el momento, la cirugía continúa siendo el tratamiento de primera línea en la mayoría de los casos.

Tratamiento conservador. La terapia conservadora puede ser considerada en pacientes de edad avanzada y/o alto riesgo quirúrgico. Por otro lado, en pacientes sin compresión del nervio óptico, la decisión del tratamiento puede individualizarse y considerar la edad, proximidad del tumor al quiasma óptico, función hipofisaria, fertilidad y preferencia del paciente. Un motivo más para elegir un tratamiento conservador es la no disponibilidad de un neurocirujano experimentado o la falta de acceso a los servicios médicos necesarios en estos casos.⁽³⁾

Algunos de estos tumores (< 10%) pueden mostrar regresión espontánea, quizá por isquemia silente. En una serie reciente con un mayor número de pacientes y seguimiento prolongado (> 3 años), demostró que el tamaño de los macroadenomas aumentó en un 50% de los casos dentro de los primeros 5 años de observación. En los casos en los que se prefiera la observación, se debe de evaluar la función endocrina cada 6 meses y la RMN debe repetirse cada año.⁽⁹⁾ La principal

desventaja del tratamiento conservador es la posibilidad de desarrollar defectos visuales, apoplejía hipofisaria e hipopituitarismo. ⁽³⁾.

Tratamiento médico. El papel del tratamiento médico aún es controversial. Los fármacos agonistas dopaminérgicos y los análogos de somatostatina pueden producir reducciones modestas de los tumores, sin embargo, aun no hay un esquema claro de que pacientes pueden beneficiarse con estos tratamientos.

Agonistas dopaminérgicos. Los MAHNF frecuentemente tienen receptores dopaminérgicos, sin embargo el numero de sitios de unión disponibles se reduce a un 18.8%. En un estudio de Pivonello et al., demostraron que los receptores de dopamina D2 fueron expresados en un 67% de 18 casos. La expresión de la isoforma D2 se ha asociado con una respuesta más favorable al tratamiento con cabergolina. Los receptores D4 están presentes en un 17% de adenomas no funcionantes. En otro estudio Colao et al., con el uso de agonistas dopaminérgicos en adenomas no funcionantes, la visión mejoró en un 20% de los pacientes y se estabilizó en más del 70%. El volumen tumoral disminuyó en un 25% de los casos y se estabilizó en más del 60%. Considerando exclusivamente los estudios con cabergolina hubo reducción tumoral en más del 40% de los pacientes. Por lo anterior debe esperarse que al menos la cabergolina pueda tener utilidad en el tratamiento de los adenomas no funcionantes ⁽¹⁰⁾, aunque aún falta determinar qué pacientes serán los mejores candidatos debido al alto costo de los fármacos.

Análogos de somatostatina. Los tumores no funcionantes pueden tener receptores de somatostatina. La presencia de receptores de somatostatina del subtipo sst2 predice la respuesta a análogos de somatostatina como el octreotide. Este ejerce algunos de sus efectos antiproliferativos reduciendo la secreción y acción del factor de crecimiento endotelial vascular. El pasireotide (SOM230) actúa sobre receptores de la somatostatina sst1-3 y sst5 y altera el crecimiento del endotelio vascular en tumores no funcionantes. ⁽¹¹⁾.

El octreotide se ha empleado con seguridad por varios años en tumores neuroendócrinos y ha demostrado disminución moderada del tamaño tumoral en MAHNF, con mejoría del defecto del campo visual en un 25 a 30% de los pacientes en varias series pequeñas. ⁽⁵⁾.

Tratamiento quirúrgico. El manejo quirúrgico de los MAHNF se recomienda en todos los casos en los que éste sea posible, debido a la mayor probabilidad que estos tumores aumenten de tamaño en comparación con los microadenomas y por el efecto de masa que generalmente acompaña al tumor al momento del diagnóstico. El objetivo inicial es resolver cualquier compresión de estructuras y como segundo objetivo restaurar la función endocrina normal. ⁽²⁾.

La morbilidad quirúrgica y la curación dependen de la experiencia del cirujano, quien debe realizar un promedio de 50-100 cirugías por año para considerarse experto, según los consensos internacionales. La cirugía preferida es el abordaje transesfenoidal la cual está asociada con baja morbimortalidad. Sin embargo muchos

tumores tienen extensión extraselar y la craneotomía puede ser requerida a expensas de un mayor riesgo de complicaciones. ⁽²⁾.

Durante la evolución postquirúrgica, el déficit visual mejora en un 60-88% de los pacientes con recuperación en un 30 a 50% y empeoramiento solo en un 4-11%. La recuperación visual puede presentarse dentro de los primeros 5 días después de la cirugía u observarse mejoría hasta un año después de la cirugía. ⁽²⁾.

Varios estudios han reportado alivio de la cefalea en un 90% de los pacientes tratados con cirugía. Existe restauración de la función endocrina en un número significativo de pacientes (16 - 60%). En general la recuperación de los ejes del tiotropo y corticotropo es más frecuente. ⁽²⁾. La resolución de la hiperprolactinemia se presenta en aproximadamente dos terceras partes de los pacientes. ⁽⁵⁾. La cirugía transesfenoidal en contraste con la craneotomía está asociada con mayor probabilidad de recuperación de la función endocrina. ⁽²⁾.

La curación posquirúrgica es variable y depende también de factores clínicos como el tamaño tumoral y el grado de invasión. Un gran porcentaje de adenomas no funcionantes tienen extensión extraselar por lo tanto la resección completa del tumor es imposible. En estudios recientes se vio que la recurrencia radiológica a 10 años fue reportada en un 70 a 90% en tumores invasores, aunque la mayoría de los pacientes pueden permanecer asintomáticos con estas recurrencias. Sin embargo, con el avance en las técnicas quirúrgicas, la recurrencia a 10 años en pacientes con o sin tumor residual mínimo después de la resección y aquellos sin radioterapia coadyuvante posquirúrgica se ha reportado en un 50% de los casos. ⁽²⁾.

Desafortunadamente no hay pruebas estadísticamente significativas para determinar el riesgo de recurrencia tumoral posoperatoria. Se han buscado marcadores biológicos que ayuden a predecir esta recurrencia aunque aún es controversial. La elevación de los marcadores de proliferación, como el antígeno de proliferación celular Ki-67, el antígeno nuclear de proliferación celular PCNA, Bcl-2 y p53 no se correlacionan de forma consistente con la invasión o recurrencia.⁽⁴⁾ La presencia de mitosis y un Ki-67 mayor de 3% pueden indicar agresividad, pero solo una minoría de pacientes presenta esta característica. Los adenomas con inmunohistoquímica positiva para ACTH (corticotropos silentes) se comportan de forma más agresiva y tienen mayor frecuencia de recidiva.⁽¹²⁾

La complicación posquirúrgica más frecuente es la diabetes insípida transitoria que puede presentarse en una tercera parte de los pacientes y la diabetes insípida permanente que ocurre en un 0.5 a 5%. Otras complicaciones menos frecuentes es la fístula del líquido cefalorraquídeo, meningitis, sangrado, lesión de nervios craneales y deterioro de la función visual que se presentan en menos del 1%. La mortalidad ocurre en 0.3 a 0.5% siendo más frecuente en aquellos tumores mayores de 4 cm y que requieren de craneotomía y además con menor frecuencia de curación.⁽⁵⁾

Después de la cirugía, el hipopituitarismo puede persistir con deficiencia de GH en un 83%, LH/FSH en un 60%, TSH y ACTH en un 30%. La probabilidad de recuperación de la función hipofisaria es menos común en los tumores no funcionantes que en los funcionantes, por lo que el objetivo de la cirugía transesfenoidal es la mejoría o protección del campo visual más que la función hipofisaria.⁽³⁾

El seguimiento con RM se recomienda para evaluar la efectividad de la cirugía, se debe realizar un nuevo estudio aproximadamente 4-6 meses después de la cirugía y un segunda RM alrededor del año del tratamiento. ⁽³⁾.

Radioterapia

Tipos de radioterapia. La radioterapia estereotáxica se puede administrar como tratamiento fraccionado en un acelerador lineal llamada radioterapia conformacional estereotáxica fraccionada (SCRT, stereotactic conformal RT). Otro tipo de radioterapia es la radiocirugía de fracción única (SRS, single-fraction radiosurgery) y la radiocirugía (Gamma Knife, GK) que usa una unidad de cobalto o un acelerador lineal. ⁽¹³⁾.

Radioterapia conformacional estereotáxica fraccionada (SCRT). Se basa en un acelerador lineal de fotones rayos X. Se administra a través de dosis fraccionadas de 2 Gy, cinco días por semana durante cinco semanas para un total de una dosis de 45 Gy aproximadamente en 25 sesiones. La dosis fraccionada se ha asociado con menos complicaciones. ^(5,14). La dosis fraccionada de 2 Gy se encuentra por debajo de la dosis tolerada del SNC por lo que existe el mínimo riesgo de daño estructural (< 1%). ⁽¹³⁾.

Indicaciones. Como tratamiento primario es una opción para aquellos pacientes en quienes está contraindicada la cirugía sin embargo no es efectivo para el control de los efectos compresivos agudos de los tumores de gran tamaño, es preferible descomprimir primero el quiasma óptico seguido de la radioterapia. ⁽¹⁵⁾.

La radioterapia posoperatoria está indicada como tratamiento coadyuvante en pacientes con un remanente tumoral mayor de 1 cm, recurrencia (recrecimiento) tumoral y restos localizados en zonas donde el crecimiento tumoral pueda comprometer estructuras importantes. ⁽¹³⁾.

Efectividad de la radioterapia. Los tumores hipofisarios no funcionantes tratados con 45 a 50.4 Gy de radioterapia fraccionada logran un control efectivo radiológico con un rango de control del tumor local del 95% en un seguimiento de 5 años. ^(10, 13,15,).

En un estudio retrospectivo que incluyó a 122 pacientes operados de MAHNF, de los cuales 76 pacientes tuvieron tumor residual posterior a la cirugía y que recibieron inmediatamente radioterapia, sólo 3 pacientes desarrollaron recurrencia, resultando en un 95% de control local a 10 años y de 28 pacientes que no recibieron radioterapia posoperatoria 16 pacientes desarrollaron recurrencia, resultando en un control local de 49% a los 5 años y 22% a los 10 años. Por lo tanto concluyeron que la radioterapia posoperatoria inmediata proporciona control local del tumor comparado con solo cirugía, sin efectos deletéreos adicionales de la función hipofisaria y expectativa de vida. ⁽¹⁾.

Reportes de 9 series demostraron que la recurrencia de tumores después de la cirugía fue de 10.3% en 224 pacientes que recibieron radioterapia posoperatoria de rutina y un 25.5% en 428 pacientes que no la recibieron. ⁽⁵⁾.

Chang et al., en un estudio de cohorte retrospectivo de 663 pacientes con MAHNF sometidos solo a cirugía y que fueron seguidos por 8.4 años, 64 (9.7%) tuvieron recurrencia tumoral a los 5.6 años en promedio. Los factores predictores que

estuvieron asociados con incremento de recurrencia fue invasión a seno cavernoso y resección subtotal sin radioterapia. La radioterapia redujo la recurrencia tumoral solo en aquellos pacientes que se sometieron a una resección subtotal. ⁽¹⁶⁾.

En la siguiente tabla se muestran los resultados de control tumoral en varias series de pacientes con MAHNF sometidos a cirugía y radioterapia posquirúrgica.

Control tumoral posterior a radioterapia convencional posquirúrgica en adenomas hipofisarios no funcionantes *				
	No. Pacientes con RT	Seguimiento (años) Media	% control tumoral	
			10 años	20 años
Brada et al	252	10.8	97%	92%
Jaffrain Rea et al	24	9.6	92%	
Tsang et al	160	8.3	91%	
Breen et al	120	9	87.5%	77.6%
Gittoes et al	126	7.5	93%	93%
Park et al	176	5	98%	
Alameda et al	39	6	97%	
Van Den Bergh et al	76	7	95%	
Total	973	7.9	93.8%	
*Control: ausencia de crecimiento tumoral				

*Modificado de Alameda Hernando C, Lahera Vargas M, Varela Da Costa C. Tratamiento de los adenomas hipofisarios clínicamente no funcionantes. Endocrinol Nutr, 2010; 1-11

Complicaciones de la radioterapia. La limitante principal en el uso indiscriminado de la radioterapia son las complicaciones a largo plazo como el hipopituitarismo que ocurre en más del 50% de los pacientes, persistencia de los defectos del campo visual, el aumento al doble de riesgo de enfermedad cerebrovascular y tres a cuatro veces más el riesgo de desarrollar tumores cerebrales secundarios. La mitad de los

casos tienen defectos cognitivos y disminución de la calidad de vida. ^(3,5). Estas consideraciones han llevado a los expertos a no aplicar radiación después de la cirugía hasta demostrar que hay evidencia de recurrencia tumoral. ⁽²⁾. La proporción de neuropatía óptica asociada a radioterapia es del 1.5% y para la presencia de necrosis de estructuras cerebrales adyacentes es del 0.2%.⁽¹³⁾. La radioterapia puede causar deficiencia hipofisaria 5 a 10 años después de su aplicación, por lo tanto en ausencia de panhipopituitarismo aquellos pacientes tratados con radioterapia deben ser evaluados cada 6 meses para determinar algún déficit hormonal. ⁽³⁾. El hipopituitarismo puede presentarse en un 20 a 40% de los casos a los 10 años posterior a la radioterapia. Existen controversias con respecto al aumento de mortalidad cerebrovascular en los pacientes sometidos a radioterapia, ya sea debido a un efecto directo de la misma radioterapia o al hipopituitarismo secundario. En algunas series se ha encontrado un aumento de la mortalidad por accidente cerebrovascular (4 veces más que en la población general).⁽¹³⁾.

La incidencia acumulada de tumores cerebrales (especialmente meningioma y astrocitoma) 20 años después de la radioterapia es de aproximadamente un 2%.⁽¹¹⁾.

Otras complicaciones son los síntomas agudos como cefalea, fatiga, náuseas y vómitos que se pueden presentar dentro de los primeros 2 a 10 días después de la irradiación y puede ocurrir en un 50% de los pacientes. ⁽⁵⁾.

En pacientes con MAHNF tratados con radioterapia la calidad de vida está claramente dañada, reportándose incremento de fatiga, reducción de la actividad física comparada con la población general. La presencia de múltiples deficiencias

hipofisarias es el principal factor determinante de la disminución de la calidad de vida en estos pacientes. ⁽³⁾.

En una serie de 426 pacientes con adenomas hipofisarios, Minniti et al., demostraron un incremento de riesgo de tumor cerebral secundario en pacientes con adenoma hipofisario tratados con cirugía y radioterapia externa. Los tumores diagnosticados fueron meningiomas y tumor neuroepitelial maligno, astrocitomas de alto grado. La incidencia acumulativa de tumores cerebrales secundarios fue de 2.4% a 20 años con un riesgo relativo de 5-10 comparado con la población general. ⁽⁷⁾.

En un reciente estudio de cohorte de Erfurth et al., 325 pacientes radiados con una dosis media de 40 Gy demostraron tres casos de tumor intracraneal con un riesgo relativo de 2.7 comparado con la población general. ⁽¹⁴⁾.

En general se asume que la radiación ionizante es responsable de la inducción de segundos tumores en el cerebro. Y el más frecuentemente encontrado es el meningioma. ⁽⁷⁾. La incidencia de necrosis del parénquima cerebral adyacente al tumor es del 2.5% con una dosis de 50.4 Gy. El daño a nervios o quiasma óptico depende de la dosis, se ha presentado en pacientes tratados con más de 2 Gy. Los pacientes tratados con una dosis total de 18 a 45 Gy se ha visto que tienen menor riesgo de alteración visual a los 10 años. ⁽¹⁵⁾.

Controversias de la Radioterapia. El papel de la radioterapia profiláctica posoperatoria es aún controversial. Por lo tanto la radioterapia posoperatoria podría ser considerada en aquellos pacientes con una resección incompleta del tumor, gran remanente tumoral que no comprime el quiasma óptico y panhipopituitarismo. ^(3, 16).

Existe evidencia de retraso de progresión del remanente tumoral en pacientes operados sin irradiación, por lo tanto la radioterapia puede diferirse en pacientes con resección completa o casi completa.

En una publicación de Ferrante et al., donde 226 pacientes con tumores hipofisarios no funcionantes fueron seguidos por más de 5 años, hubo recidiva en un 19% de los pacientes que después de la cirugía no habían presentado tumor residual y sin irradiación posquirúrgica. Por el contrario hubo un crecimiento tumoral en el 58 % de los pacientes con remanente tumoral y sin irradiación posquirúrgica. Aquellos pacientes con remanente tumoral y que recibieron radioterapia posquirúrgica hubo crecimiento sólo en un 18% en un plazo de 8 años. ⁽¹¹⁾.

En un estudio con un seguimiento a 10 años cerca del 7% de los pacientes sometidos a cirugía y radioterapia coadyuvante tuvieron recrecimiento. ⁽¹⁴⁾.

Otro estudio donde se administró SCRT a 11 pacientes con recurrencia tumoral y 54 pacientes con tumor residual, no se notificó toxicidad aguda o tardía secundaria a la radioterapia, excepto sólo neuropatía óptica en 2 pacientes y 4 pacientes desarrollaron hipopituitarismo con un mejoramiento del campo visual en 28 pacientes, por lo que los resultados de éste análisis apoya que el uso de cirugía seguido de SCRT es segura y efectiva. ⁽¹⁷⁾.

Hasta el momento, las controversias en los resultados, la poca disponibilidad de la radioterapia en muchos centros y la posibilidad de complicaciones, hace que este tratamiento no se indique de manera obligatoria en todos los pacientes posoperados.

Radiocirugía. La radiocirugía es una modalidad de radioterapia con indicaciones especiales. Puede administrarse de diferentes formas: a) como una única dosis mediante un acelerador lineal modificado: con acelerador lineal de fotones rayos X y guía estereotáxica, b) mediante Gamma knife: con Cobalto-60 y guía estereotáxica y c) Ciber Knife: acelerador lineal de fotones rayos X y máscara estereotáxica que permite hipofraccionamiento en 3–5 sesiones. ⁽¹¹⁾.

La dosis es aplicada en una única sesión y puede variar de 9 Gy a 30 Gy. La dosis habitual de tratamiento en adenomas hipofisarios es de 25 Gy pero algunos autores utilizan dosis menores de 16 Gy para los adenomas no funcionantes. ⁽¹¹⁾.

Indicaciones. La radiocirugía está indicada en: 1) Tumores menores de 2–3 cm, 2) Tratamiento de rescate posterior a RT fraccionada, 3) Tumor intraselar con riesgo o rechazo quirúrgico, 4) Crecimiento de restos tumorales, 5) Restos tumorales que estén alejados de la vía óptica al menos 3–5 mm y 6) Invasión tumoral del seno cavernoso no extirpable. ⁽¹¹⁾.

Ventajas. El beneficio de solicitar SRS GK sobre el SCRT es la precisión de la localización y la comodidad del paciente de un tratamiento único, aunque con mayor riesgo de toxicidad con la radiación fraccionada única de la SRS GK.

Esta técnica permite una localización más precisa del tumor y estructuras neurales críticas así como un tratamiento más exacto.

La principal ventaja de la radiocirugía se debe a la poca irradiación loco regional fuera del tumor, con un aumento en la preservación del tejido hipofisario normal. ^(18, 19)

Efectividad. Con la radiocirugía se consigue un control del volumen tumoral mayor del 90% de los casos en enfermedad recurrente o tumor residual en un seguimiento a 5 años. ⁽³⁾. En estudios más recientes el reporte de supervivencia libre de progresión fue de 88 a 95% al año y a los 3 años fue de 94 al 95%. La supervivencia libre de progresión y a 5 años fue del 92%. ⁽¹⁶⁾.

Complicaciones. Los efectos a largo plazo sobre la función hipofisaria y la función visual no se han podido establecer debido a que la mayoría de las series publicadas cuentan con un seguimiento corto. ⁽¹⁸⁾. Las lesiones del aparato óptico dependen de dosis altas de irradiación, la dosis para el quiasma no debe exceder de 9 a 10 Gy. Existe una incidencia del 27% de neuropatía óptica con dosis entre 10 y 15 Gy y un 78% con dosis de 14 Gy y poca o ninguna incidencia por debajo de 10 Gy. Los nervios craneales que atraviesan el seno cavernoso son relativamente radioresistentes y se ha reportado una incidencia de neuropatía transitoria del 13% y permanente del 8% con una sola dosis mayor de 40 Gy. ⁽¹⁵⁾.

La SCRT así como la radiocirugía están diseñadas para reducir el la afección al tejido cerebral normal al recibir dosis altas de irradiación sobre el tumor sin afectar tejidos circundantes por lo que con el uso de éstas técnicas pudiera presentarse una probable reducción en la incidencia de tumores secundarios. ⁽⁷⁾.

Sin embargo no se ha podido todavía demostrar menores efectos secundarios que con la RT convencional porque no hay suficientes datos a un seguimiento a largo plazo.

Existe gran cantidad de estudios sobre el tratamiento de los tumores funcionantes y no los suficientes sobre el tratamiento adecuado de los MAHNF lo que ha llevado a grandes controversias sobre su manejo adecuado en aquellos pacientes con MAHNF posoperados y con mayor riesgo de recurrencia.

Hasta el momento, la radioterapia continúa considerándose un tratamiento coadyuvante a la cirugía en los MAHNF, los algoritmos aun no son claros y el corto período de seguimiento de las series junto con los pocos estudios sobre los MAHNF tratados con radioterapia complican su uso, así como también no hay datos publicados de accidentes cerebrovasculares, tumores secundarios, disfunción neurocognitiva y calidad de vida en estos pacientes.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el efecto de la radioterapia como tratamiento coadyuvante en pacientes con MAHNF sobre el volumen tumoral?

¿Cuál es la incidencia de complicaciones en los pacientes con MAHNF posterior a la radioterapia?

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El tratamiento de elección de los MAHNF es la cirugía transesfenoidal sin embargo hasta un 50% de estos tumores presentan recurrencia en los primeros 5 años posterior a la cirugía.

Con la finalidad de disminuir la recurrencia tumoral, se ha utilizado como tratamiento coadyuvante la radioterapia (convencional y estereotáxica). Solo son candidatos los pacientes con gran remanente tumoral o cuando se encuentran en áreas no accesibles quirúrgicamente.

Se sabe que la radioterapia tiene complicaciones a largo plazo, tales como hipopituitarismo, neuropatía óptica, neoplasias secundarias o enfermedades cerebrovasculares. Pero no sabemos cuál es la frecuencia de estas complicaciones en una población de alto riesgo como la nuestra, por lo cual se diseña el siguiente estudio, evaluando además la efectividad de la radioterapia sobre el volumen tumoral y las complicaciones existentes.

JUSTIFICACION

El servicio de Endocrinología del HE CMNSXXI da seguimiento a más de 400 pacientes en una clínica especializada en pacientes con MAHNF, en donde se evalúa el estado clínico, bioquímico e imagenológico de los pacientes. Ya que somos un centro de referencia y nuestra población suele tener tumores más agresivos a los reportados en la literatura mundial, es importante saber que pacientes tienen mayor riesgo de recurrencia y deben recibir un tratamiento más agresivo. Con este estudio podremos evaluar la efectividad actual de la radioterapia sobre el volumen tumoral; así como conocer la frecuencia de las complicaciones asociadas y de ésta manera obtener información que nos permitirá optimizar el uso de la radioterapia en casos selectos, logrando así una menor tasa de recurrencia (recrecimiento tumoral).

HIPÓTESIS

1. Los pacientes que recibieron radioterapia como tratamiento coadyuvante en el manejo de los MAHNF tienen menor recrecimiento tumoral como lo reportado en la literatura mundial.
2. Los pacientes que recibieron radioterapia como tratamiento coadyuvante en el manejo de los MAHNF tiene más complicaciones comparado con los reportes mundiales.

OBJETIVOS GENERALES

- ❖ Comparar el volumen tumoral de los MAHNF radiados al momento del tratamiento y su seguimiento al año, tres, cinco y diez años.
- ❖ Determinar el número y tipo de complicaciones (neuropatía óptica, enfermedad cerebrovascular, neoplasias del SNC, deficiencias hormonales) asociadas al uso de radioterapia en los MAHNF al momento del tratamiento y su seguimiento al año, tres, cinco y diez años.

MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS

DISEÑO.

Observacional transversal comparativo analítico.

UNIVERSO.

Pacientes posoperados con diagnóstico de MAHNF en seguimiento por el servicio de Endocrinología del HE CMNSXXI.

POBLACIÓN DE TRABAJO.

Pacientes posoperados de MAHNF radiados del servicio de Endocrinología del HE CMNSXXI.

TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Pacientes de ambos géneros.
- Mayores de 16 años de edad.
- Pacientes con MAHNF con tratamiento primario quirúrgico.

- Que cuenten con un expediente clínico e imagenológico completo.
- Con carta de consentimiento informado firmada.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Pacientes que no completaron las sesiones de radioterapia.
- Pacientes que recibieron radioterapia posoperatoria y no se les dio seguimiento.
- Pacientes con diagnóstico de enfermedades vasculares y neoplasias del sistema nervioso central previo a la radioterapia.
- Pacientes que recibieron radioterapia como tratamiento primario.
- Pacientes que no cuenten con datos clínicos o radiológicos completos posterior a la radioterapia.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes cuyos expedientes no tengan información necesaria para la recolección de datos.
- Pacientes que retiren su consentimiento informado para el estudio.

VARIABLE DEPENDIENTE

➤ Volumen tumoral

- Tipo de variable: Cuantitativa
- Escala de medición: Continua
- Unidad de medición: Milímetros cúbicos
- Definición conceptual: Es el volumen en mm^3 del adenoma determinado mediante la fórmula de Di Chiro y Nelson.
- Definición operacional: El Volumen máximo del adenoma se obtuvo mediante la fórmula $V= 0.5 \times \text{diámetro cefalocaudal} \times \text{diámetro anteroposterior} \times \text{diámetro transversal}$. Las mediciones obtenidas por RM, según reporte estandarizado por los radiólogos de la unidad.

➤ Déficit hormonal

- Tipo de variable: Cualitativa
- Escala de medición: Nominal Dicotómica
- Unidad de medición: Si/No
- Definición conceptual: Deficiencia de al menos una de las hormonas hipofisarias (LH, FSH, GH, TSH, ACTH)
- Definición operacional: Se consideró presente si:
 - Hiposomatotropismo. Disminución de IGF-1 en ng/dl por debajo de los niveles normales para la edad y sexo

- Hipogonadotropismo: Disminución de testosterona < 200 ng/nl en hombres y niveles de estradiol < 20 pg/ml en mujeres, con FSH y LH por debajo de los niveles normales para la edad
- Hipotiroidismo: Niveles de T4 libre < 0.92 ng/dl
- Hipocortisolismo: Niveles de cortisol < 5 µg/dl o que se encuentren con sustitución hormonal
- Panhipopituitarismo: Pacientes que cumplían el diagnóstico de hipogonadismo, hipotiroidismo e hipocortisolismo así como deficiencia de hormona anti diurética.

➤ Neuropatía óptica:

- Tipo de variable: Cualitativa
- Escala de medición: Nominal Dicotómica
- Unidad de medición: Si/No
- Definición conceptual: Presencia de edema de disco óptico y disminución de la agudeza visual y defectos del campo visual
- Definición operacional: Reporte de valoración oftalmológica con diagnóstico de neuropatía óptica

➤ Enfermedades cerebrovasculares

- Tipo de variable: Cualitativa
- Escala de medición: Nominal Dicotómica
- Unidad de medición: Si/No

- Definición conceptual: Interrupción del suministro de sangre a cualquier parte del cerebro que resulta en un déficit neurológico. Cuando la irrigación se interrumpe en un tiempo prolongado, el resultado es un infarto o muerte del tejido encefálico conocido como accidente cerebrovascular, el cual se diagnostica si el déficit neurológico se prolonga durante más de 24 horas.
- Definición operacional: Presencia de zonas hipodensas por tomografía computarizada compatible con enfermedad vascular cerebral

➤ Neoplasia cerebral

- Tipo de variable: Cualitativa
- Escala de medición: Nominal Dicotómica
- Unidad de medición: Si/No
- Definición conceptual: El tumor cerebral o intracraneal se define habitualmente como todo aquel proceso expansivo neofornativo que tiene origen en alguna de las estructuras que contiene la cavidad craneal como el parénquima encefálico, meninges, vasos sanguíneos, nervios craneales, glándulas, huesos y restos embrionarios. Dicho de otro modo, se trata de una masa anormal de nueva aparición que crece y que tiene origen en las estructuras citadas. Podemos deducir que un tumor puede causarle daño al cerebro de dos maneras: invadiendo tejidos

vecinos (tumor maligno) o presionando otras áreas del cerebro debido a su propio crecimiento.

- Definición operacional: Evidencia en el expediente clínico de neoplasia cerebral presente después del tratamiento con radioterapia.

VARIABLE INDEPENDIENTE

➤ Radioterapia

- Tipo de variable: Cualitativa
- Escala de medición: Nominal Dicotómica
- Unidad de medición: Si/No
- Definición conceptual: Consiste en la exposición de tejidos a radiaciones ionizantes. Se usan fuentes naturales o artificiales de radiación. Existen dos modalidades de radiación, la convencional (2 D) y la radiación estereotáxica, ésta última se puede administrar como radiocirugía de fracción única (SRS, single-fraction radiosurgery) o usando una unidad al cobalto (Gamma Knife, GK) o un acelerador lineal; o como radioterapia conformacional estereotáctica fraccionada (3 D) (SCRT, stereotactic conformal RT) administrado como tratamiento fraccionado en un acelerador lineal. El mecanismo radiobiológico de acción a nivel celular es la producción de radicales libres,

nocivos para las estructuras vitales de la célula, como por ejemplo en el núcleo donde se localiza el ADN.

- Definición operacional: Pacientes que recibieron tratamiento con radioterapia de acuerdo a los lineamientos del hospital de Oncología del CMNSXXI.

OTRAS VARIABLES DE INTERÉS

➤ Edad

- Tipo de variable: Cualitativa
- Escala de medición: Nominal dicotómica
- Unidad de medición: Años
- Definición conceptual: Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo
- Definición operacional: Número de años cumplidos desde la fecha de nacimiento hasta el momento del estudio.

➤ Sexo

- Tipo de variable: Cualitativa
- Escala de medición: Nominal dicotómica
- Unidad de medición: Hombre/Mujer

- Definición conceptual y operacional: Sexo de asignación al nacimiento.

PROCEDIMIENTO

Se seleccionaron a los pacientes posoperados de la clínica de tumores hipofisarios no funcionantes del servicio de Endocrinología del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, que recibieron radioterapia como tratamiento coadyuvante y que tuvieron por lo menos un año de tratamiento. Firmaron una carta de consentimiento informado cuando acudieron a consulta a la clínica de MAHNF antes de realizar el estudio. Posteriormente se revisaron los expedientes clínicos para la obtención de los datos clínicos, hormonales y de imagen (RM) basales antes de la aplicación de la radioterapia así como después del tratamiento y de un periodo de seguimiento al 1, 3, 5 y 10 años posterior a la aplicación de la radioterapia y se obtuvieron los datos sobre el volumen tumoral, complicaciones asociadas, documentando deficiencias de los ejes hormonales, presencia de neuropatía óptica, enfermedades cerebrovasculares o neoplasias cerebrales secundarias y el momento de la presentación de los mismos.

Evaluación y procedimiento de la aplicación de la radioterapia

En el hospital de Oncología del CMNSXXI pacientes posoperados de MAHNF seleccionados con recrecimiento tumoral son canalizados del servicio de

Neurocirugía del HECMNSXXI, los pacientes deben contar con reporte de patología de las cirugías efectuadas además de ser indispensables los estudios de imagen preoperatorios y posoperatorios que son la guía para definir el área de tratamiento con radioterapia. Actualmente todos los pacientes pasan a radioterapia con acelerador lineal de alta energía, con técnica conformacional (3D), la cual es totalmente diferente a las planeaciones en 2 dimensiones (radioterapia convencional) que se efectuaban hace 8 años. Para poder efectuar la técnica conformacional se elabora una máscara termoplástico para la fijación del paciente así como un estudio de TAC-Simulador que nos permite identificar las estructuras de riesgo y el volumen a irradiar lo que se compara con los estudios de imagen enviados del HECMNSXXI. Una vez realizada la simulación se efectúa reconstrucción tridimensional para que posteriormente el área de física médica establezca, junto con el médico radiólogo la forma más adecuada para la entrada de los haces de radiación. Finalmente se efectúa un histograma dosis-volumen que permite definir la dosis aplicada tanto al volumen tumoral como a las estructuras de riesgo. Esto nos permite depositar dosis de radioterapia con un rango de 50.4 a 54 Gy totales en 28 a 30 días de tratamiento generalmente con una dosis por fracción de 18 Gy por día.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva para las variables de interés, utilizando medidas de dispersión y tendencia central. Así como prueba de T student o U Mann Whitney para las variables cuantitativas y prueba de χ^2 o exacta de Fisher para las variables cualitativas.

FACTIBILIDAD

El servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades CMN SXXI cuenta hasta el momento con 439 pacientes con el diagnóstico de MAHNF, con 2 ó 3 casos nuevos al mes y se cuenta con los expedientes clínicos y radiológicos. Contamos con la infraestructura y los recursos humanos necesarios para captar y valorar a los pacientes en la consulta externa de Endocrinología.

ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio forma parte de la evaluación posoperatoria integral de los pacientes posoperados de tumores hipofisarios no funcionantes y que reciben radioterapia como tratamiento coadyuvante. Por lo que se consideró un estudio sin riesgo para el paciente.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

2009	2010						
Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio
Revisión de la literatura							
	Redacción del protocolo						
				Revisión del protocolo			
Inclusión de pacientes y recolección de datos							
						Análisis de resultados	
							Redacción de tesis
							Revisión final

RESULTADOS

Durante el periodo del estudio se actualizó la base de datos de los macroadenomas hipofisarios no funcionantes iniciada en el servicio de Endocrinología Siglo XXI en el 2008. Hasta el momento del estudio se contó con 439 pacientes con MAHNF en seguimiento, 240 hombres (54.7%), 199 mujeres (45.3%), con una edad promedio de 54.26 ± 13.7 años y con un tiempo de seguimiento desde la primera cirugía de 40 meses (2-467). Todos ellos sometidos al menos a una intervención quirúrgica.

Del total de estos MAHNF posoperados, sólo 67 pacientes (15.6%) recibieron radioterapia, 39 hombres (58.2%) y 28 mujeres (41.8%). Sin embargo, a solo 62 pacientes se les aplicó radioterapia (convencional o estereotáxica fraccionada conformacional) y se encontraron los datos completos en el expediente clínico para hacer la evaluación sobre las complicaciones y evolución post tratamiento y cinco pacientes fueron sometidos a radiocirugía.

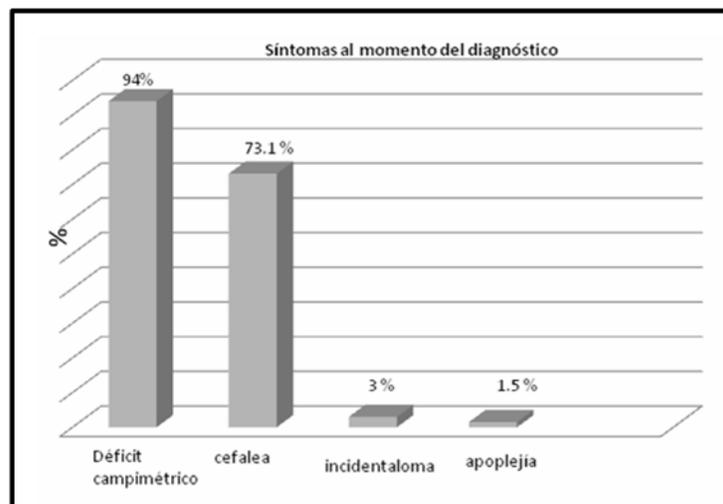
Los datos fueron analizados hasta su última consulta o en el momento en que el paciente requirió de una re intervención quirúrgica después de la radioterapia.

Los pacientes fueron evaluados antes de someterse a la radioterapia. Cinco pacientes tuvieron daño basal al nervio óptico secundario al tratamiento quirúrgico y ninguno tenía antecedentes de EVC o tumores de SNC.

Los pacientes seleccionados fueron sometidos a terapias de 15 a 30 sesiones con dosis de radiación desde 30 a 54 Gy. La dosis media de radioterapia en el grupo total fue de 51.3 ± 3.7 Gy en un promedio de 25 sesiones.

La edad promedio de los pacientes fue de 54.6 ± 11.7 años por lo que la población enviada a radioterapia es de características epidemiológicas similares a la población general de MAHNF.

Los datos clínicos de presentación al momento del diagnóstico más frecuentes fueron: déficit campimétrico en 63 pacientes (94.0%) manifestado principalmente por hemianopsia bitemporal; seguido de cefalea en 49 pacientes (73.1%) y solo en 2 pacientes (3%) se presentaron como incidentalomas y un paciente con apoplejía hipofisaria. Ninguno presentó hipertensión endocraneana ó parálisis de nervios craneales. (Ver gráfica 1).



Gráfica 1 Síntomas al momento del diagnóstico

Diecinueve tumores (28.4%) tuvieron un diámetro mayor a 4 cm al momento del diagnóstico, por lo que se consideraron como tumores gigantes. Cuarenta y ocho tumores (71.6%) se consideraron invasores al momento del diagnóstico.

Las intervenciones quirúrgicas que se realizaron en total en el grupo de los pacientes radiados fueron de 85 cirugías (transcraneales y transesfenoidales). Todos los pacientes tuvieron por lo menos una cirugía previa al tratamiento con radioterapia. Veintitrés pacientes (34.3%) han sido operados en una sola ocasión, veintinueve pacientes (43.3%) requirieron de 2 cirugías, doce pacientes (17.9%) 3 cirugías y sólo tres pacientes (4.5%) de 4 cirugías. (Ver Tabla 1).

Número de cirugías	n	%
1	23	34.3
2	29	43.3
3	12	17.9
4	3	4.5
Total	67	100

***Tabla 1. Número de cirugías totales requeridas para el control tumoral hasta el momento del estudio.**

El tiempo que pasó entre la primera cirugía y la radioterapia fue una mediana de 21 meses (Rangos: 0-234). La mediana del seguimiento desde la primera cirugía fue de 9.1 años (Rangos de 1-31) y la mediana del seguimiento desde la radioterapia fue de 4.0 años (Rangos de 0-29).

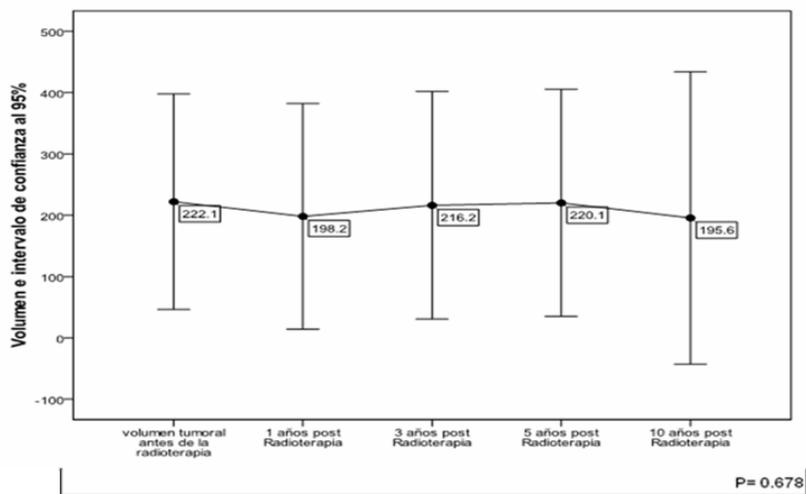
La mediana de años entre la radioterapia y una re intervención posterior a la radioterapia fue de 3.8 años (Rangos 1.3-27.8).

La mediana del volumen tumoral al momento del diagnóstico fue de 1350 mm³ (Rangos de 60-7062) y la mediana del volumen tumoral antes de la radioterapia fue de 215.9 mm³ (rangos 0-4500).

En total en trece pacientes (21.0%) se mantuvo estable el volumen del tumor y otros trece pacientes (21.0%) presentaron progresión del tumor (recrecimiento tumoral). Treinta y seis pacientes (58%) presentaron disminución del volumen tumoral.

Sin embargo no hubo una diferencia significativa en el comportamiento del volumen tumoral durante su seguimiento desde la pre radioterapia hasta la última consulta ($p = 0.678$). (Ver gráfica 2).

Gráfica 2. Comparación de los volúmenes tumorales durante el seguimiento



Nueve pacientes (14.5%) requirieron nueva cirugía después de la radioterapia por recrecimiento tumoral. Estos pacientes tenían volúmenes tumorales mayores al inicio de la radioterapia comparados con aquellos que no se sometieron a re intervenciones posteriores (837 vs 215 mm³, $p = 0.002$).

La dosis de radiación no fue diferente en ninguno de estos grupos ($p= 0.861$).

La evaluación hormonal de los pacientes al momento del diagnóstico se describe en la siguiente tabla. (Ver tabla 2).

Tabla 2. Evaluación hormonal al momento del diagnóstico

	n (%)
Hipogonadismo	39 (62.9)
Hipotiroidismo	29 (46.8)
Hipocortisolismo	27(43.5)
Panhipopituitarismo	22 (35.5)
Sin hipogonadismo	7 (11.3)
Sin hipotiroidismo	11 (17.7)
Sin hipocortisolismo	13(21.0)
Sin panhipopituitarismo	21 (33.9)

Las deficiencias hormonales *de novo* durante el estudio que se detectaron fueron las siguientes: Al año de post radioterapia se presentó en 5 pacientes (8.0%) hipogonadismo, 6 (9.7%) hipocortisolismo, 7 (11.4%) hipotiroidismo y 5 (8.1%) panhipopituitarismo. A los tres años de post radioterapia ninguno presentó hipogonadismo e hipotiroidismo y sólo 2 pacientes (3.2%) desarrollaron hipocortisolismo y un paciente (1.6%) desarrolló panhipopituitarismo. A los 5 años de seguimiento de post radioterapia, 3 pacientes (4.8%) desarrollaron hipogonadismo e hipotiroidismo y sólo un paciente (1.6%) presentó hipocortisolismo y otro paciente panhipopituitarismo. A los 10 años de seguimiento ninguno presentó hipogonadismo y sólo un paciente (1.6%) presentó hipocortisolismo y otros dos pacientes presentaron hipotiroidismo y panhipopituitarismo. (Ver tabla 3).

Tabla 3. Deficiencias hormonales de novo durante el seguimiento

Déficit hormonal	Basal n/n*	Pre-RT n/n*	1 año pos-RT n/n*	3 años pos- RT n/n*	5 años pos- RT n/n*	10 años pos- RT n/n*
Hipogonadismo	39/62	8/23	5/15	0/10	3/10	0/7
Hipocortisolismo	27/62	12/35	6/23	2/17	1/15	1/14
Hipotiroidismo	29/62	11/33	7/22	0/15	3/15	1/12
Pan hipopituitarismo	22/62	11/40	5/29	1/24	1/23	1/22

n = pacientes con nuevo déficit hormonal / n* pacientes que no tenían el déficit hormonal antes de este corte

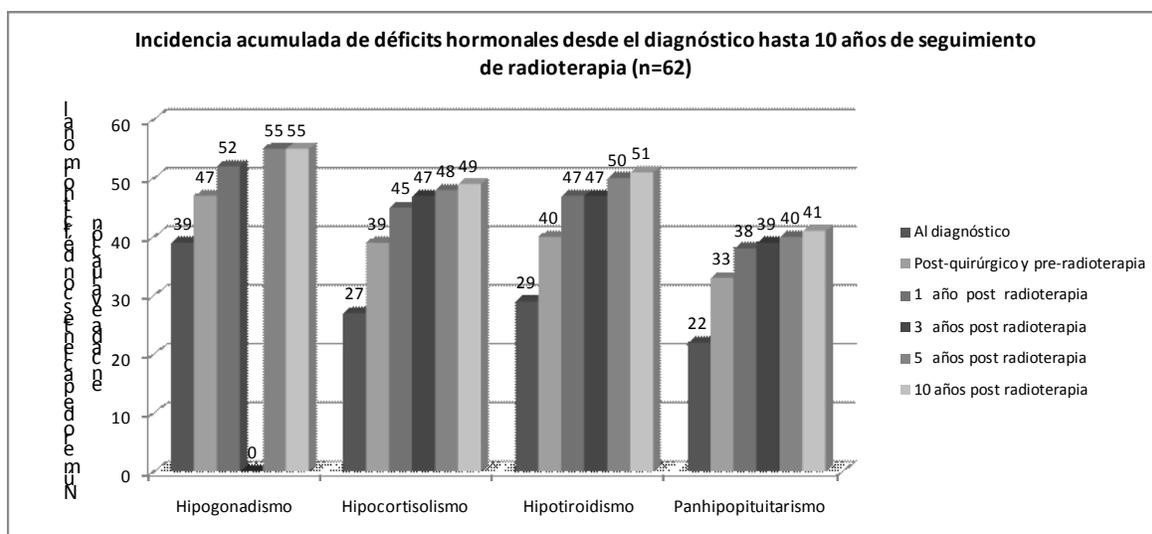
La mayor parte de los pacientes presentaron un déficit hormonal al momento del diagnóstico, después de la cirugía o en el primer año post radioterapia y durante su seguimiento, continuaron presentándose déficits hormonales incluso hasta 10 años después de la radioterapia.

La incidencia acumulada de déficits hormonales desde el momento del diagnóstico hasta los 10 años de seguimiento de la radioterapia fueron los siguientes: Los pacientes que desarrollaron algún déficit hormonal posterior a la intervención quirúrgica y previo a la radioterapia fue de 47 pacientes (75.9%) con hipogonadismo, 39 (62.9%) hipocortisolismo, 40 (64.5%) hipotiroidismo y 33 (53.2%) panhipopituitarismo. Al año de post radioterapia, 52 pacientes (83.9%) desarrollaron hipogonadismo, 45 (72.6%) hipocortisolismo, 47 (75.9%) hipotiroidismo y 38 (61.3%) panhipopituitarismo. A los 3 años ninguno presentó hipogonadismo, 47 pacientes (75.8%) presentó hipocortisolismo e hipotiroidismo y 39 (62.9%) panhipopituitarismo. A los 5 años de seguimiento, 55 pacientes (88.7%) presentaron hipogonadismo, 48 (77.4%) hipocortisolismo, 50 (80.7%)

hipotiroidismo y 40 (64.5%) panhipopituitarismo y a los 10 años de post radioterapia, 55 pacientes (88.7%) desarrollaron hipogonadismo, 49 (79.0%) hipocortisolismo, 51 (82.3%) hipotiroidismo y 41 (66.1%) panhipopituitarismo. (Ver tabla 4 y gráfica 3).

Momento del diagnóstico/Déficit hormonal	Hipogonadismo n(%)	Hipocortisolismo n(%)	Hipotiroidismo n(%)	Pan hipopituitarismo n(%)
No desarrollaron el déficit	7 (11.3%)	13 (21.0%)	11 (17.7%)	21 (33.9%)
Al diagnóstico	39 (62.9%)	27 (43.5%)	29 (46.8%)	22 (35.5%)
Post-quirúrgico y pre-radioterapia	47 (75.9%)	39 (62.9%)	40 (64.5%)	33 (53.2%)
1 año post radioterapia	52 (83.9%)	45 (72.6%)	47 (75.9%)	38 (61.3%)
3 años post radioterapia	0 (0%)	47 (75.8%)	47 (75.9%)	39 (62.9%)
5 años post radioterapia	55 (88.7%)	48 (77.4%)	50 (80.7%)	40 (64.5%)
10 años post radioterapia	55 (88.7%)	49 (79.0%)	51 (82.3%)	41 (66.1%)

Tabla 4. Incidencia acumulada de déficits hormonales desde el diagnóstico hasta los 10 años de seguimiento de la radioterapia.



Gráfica 3. Incidencia acumulada de déficit hormonales durante el seguimiento

Otras complicaciones derivadas de la radioterapia se resumen en la siguiente tabla (Ver tabla 5). Cincuenta y dos pacientes (83.9%) no presentaron daño de nervio óptico, seis pacientes (9.7%) ya tenían lesión de nervio óptico antes de la radioterapia, ningún paciente desarrolló EVC o tumores del SNC. Sólo un paciente presentó un EVC antes de la radioterapia. Al año de seguimiento post radioterapia dos pacientes (3.2%) desarrollaron daño de nervio óptico, y a los 5 y 10 años de seguimiento un paciente (1.6%) desarrolló daño del nervio óptico.

	Daño nervio óptico	EVC	Tumor SNC
No desarrolló	52 (83.9%)	61 (98.4%)	62 (100%)
Diagnóstico antes de radioterapia	6 (9.7%)	1 (1.6%)	0 (0%)
1 año post radioterapia	2 (3.2%)	0 (0%)	0 (0%)
3 años post radioterapia	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
5 años post radioterapia	1 (1.6%)	0 (0%)	0 (0%)
10 años post radioterapia	1 (1.6%)	0 (0%)	0 (0%)

Tabla 5. Complicaciones derivadas de la radioterapia

Con respecto a la lesión del nervio óptico, no hubo una diferencia de la dosis de radiación recibida entre los pacientes que la desarrollaron de aquellos pacientes que no tuvieron daño del nervio óptico ($p= 0.730$), ni hubo diferencia entre el volumen tumoral antes de la radiación ($p=0.704$) o el número de cirugías ($p= 0.741$).

Comparado con la literatura mundial, Alameda, et al. Reportaron control tumoral posterior a la radioterapia mayor del 90% en 7 series diferentes, mientras que nuestra población solo hubo un control tumoral del 23%. Esto podría reflejarse en

que nuestra población tiene tumores más agresivos y también podría estar en relación con el retraso para indicar la radioterapia, ya que en la mayoría de los pacientes se realizaron primero otras re intervenciones quirúrgicas y la radioterapia se indicó como segunda opción de tratamiento.

ANALISIS DE RESULTADOS

Comparando los resultados de nuestra población de MAHNF radiados con los pacientes de la literatura mundial, se encontró que los pacientes de esta unidad tienen tumores más grandes y que la mayoría fueron enviados a radioterapia después de la segunda, tercera o incluso cuarta cirugía.

Así como los pacientes que se enviaron a radioterapia no son diferentes a los del resto de nuestra población de MAHNF que no fueron enviados en cuanto a características epidemiológicas basales por lo que no contamos hasta la actualidad con criterios de selección para decidir enviarlos y de esta forma tener mejores resultados del control del volumen tumoral. Por lo que se debe reevaluar el algoritmo de decisión de envío de pacientes para tener mejores resultados.

Muchos pacientes fueron enviados después de la 2ª cirugía e incluso de manera posterior por lo que es posible que la eficacia de este tratamiento parece ser menor que en otros textos.

Sugerimos enviar a todos los pacientes que ya tienen hipopituitarismo al momento del diagnóstico del MAHNF o que los que lo desarrollan posterior a la primera

cirugía. Así mismo, sería recomendable que todos los pacientes que sean considerados para una reintervención quirúrgica, sean enviados posteriormente a radioterapia, evitando así una 3ª o 4ª cirugía.

Aunque son poco frecuentes las complicaciones derivadas de la radioterapia en estos pacientes, no deben pasarse por alto y se debe mantener vigilancia sobre su presencia ya que pueden aparecer hasta 10 años después del tratamiento.

CONCLUSIONES

Se encontró que dentro del grupo de pacientes radiados hay una gran morbilidad, como amaurosis, hipopituitarismo y disminución de la calidad de vida antes de la radioterapia. Se observó que los pacientes han sido sometidos a múltiples intervenciones quirúrgicas a diferencia de otras series en donde se propone la radioterapia como tratamiento profiláctico después de la cirugía inicial. Esto último se ha debido en parte a la falta de acceso a la radioterapia en nuestra unidad, ya que anteriormente los pacientes que aceptaban el tratamiento eran enviados a Guadalajara con una estancia de aproximadamente un mes que es el promedio de duración de las sesiones de radioterapia, por lo que muchos pacientes rechazaban esta alternativa de tratamiento por la falta de recursos económicos. Desde hace un par de años se cuenta ya con radioterapia estereotáxica fraccionada conformacional en el servicio de Oncología de ésta unidad lo que ha favorecido esta opción de tratamiento en los pacientes de nuestra unidad. Sin embargo hasta el momento no hay un solo algoritmo de tratamiento de los MAHNF para decidir el envío de estos pacientes a radioterapia por lo que los resultados que se presentan en este estudio son muy heterogéneos.

ANEXO 1

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Hospital De Especialidades UMAE SXXI
Servicio De Endocrinología**

PROCOLO: Efecto de la radioterapia como tratamiento coadyuvante en pacientes postoperados de MAHNF

Hoja De Recolección De Datos Basales

Fecha de recolección inicial: _____

DATOS GENERALES

Nombre		Sexo	M	H
Afiliación		Edad		

CLINICA

Fecha de inicio de los síntomas: _____

Fecha de valoración inicial por un médico: _____

Fecha de diagnóstico del MAHNF: _____

Sintoma inicial: (agudeza visual, cefalea, apoplejía, etc): _____

Cefalea antes de la cirugía: SI No

Disminución de agudeza visual: SI No

Apoplejía al diagnóstico: SI No

Incidentaloma: SI No

Otros datos al diagnóstico: _____

IMAGENES

Tamaño tumoral	Diámetros	CC	T	AP	Invasión (S/N) sitio	Tipo imagen
	Inicial					
	Antes RXT					
	1ª post RXT					
	3ª post RXT					
	5ª post RXT					
	10ª post RXT					

TRATAMIENTO

Cirugía	Número	Fecha	Abordaje	Cirujano/complicaciones
Radioterapia	Tipo	Fecha de inicio	Sesiones	

EFFECTOS DEL TRATAMIENTO

	BASAL	PRE RXT	1ª RXT	3ª RXT	5ª RXT	10ª RXT
Hipogonadismo						
Hipotiroidismo						
Hipocortisolismo						
Panhipopituitarismo						
EVC						
Tumor SNC						
Lesión del nervio óptico						

BIBLIOGRAFÍA

1. Van Den Bergh A, Van Den Berg G, Schoorl M, Sluiter W, Van Der Vliet A, Hoving E, 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. *J. Radiation Oncology Biol. Phys*, 2007; 3: 863–869.
2. Craig A. Clinically non-functioning pituitary adenoma. *Pituitary*, 2006; 9:317–332.
3. Dekkers O, Pereira A, Romijn J, Voormolen J, Neelis K, Schroijen M, et al. Treatment and Follow-Up of Clinically Nonfunctioning Pituitary Macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008; 93: 3717–3726.
4. López N, Vargas G, Ramírez C, Cheng S, González B, Guinto G, et al. Valor pronóstico de las características clínicas, bioquímicas e imagenológicas en los pacientes con macroadenomas hipofisarios clínicamente no funcionantes al momento del diagnóstico. *Revista de Endocrinología y Nutrición*, 2009; 17: 115-119.
5. Molitch M. Non functioning pituitary tumors and pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin N Am*, 2008; 37: 151-171.
6. Vargas G, Ramírez C, López N, González B, López B, Mercado M. Mujer de 39 años de edad con cefalea intensa y disminución progresiva de la agudeza visual. *Gac Méd Méx*, 2009; 3: 231-233.

7. Minniti G, Traish D, Ashley S, Gonsalves A, Brada M. Risk of Second Brain Tumor after Conservative Surgery and Radiotherapy for Pituitary Adenoma: Update after an Additional 10 Years. *Clin Endocrinol Metab*, 2005; 90: 800–804.
8. Esquenazi Y, Guinto G, Mercado M. El incidentaloma hipofisario. *Gac Méd Méx*, 2008; 1:47-53.
9. Dekkers O, Hammer S, Keizer R, Roelfsema F. The natural course of non-functioning pituitary macroadenomas. *Eur J Endocrinol*, 2007; 156:217–224.
10. Colao A, Somma D, Pivonello R. Medical therapy for clinically non-functioning pituitary adenomas. *Endocr Relat Cancer*, 2008; 15:905–915.
11. Alameda H, Lahera M, Varela D. Tratamiento de los adenomas hipofisarios clínicamente no funcionantes. *Endocrinol Nutr*, 2010; 1-11.
12. O'Sullivan E, Woods C, Glynn N. The natural history of surgically treated but radiotherapy-naiv on functioning pituitary adenomas. *Clin Endocrinol*, 2009; 71:709–714.
13. Brada M, Jankowska J. Radiotherapy for Pituitary Adenomas. *Endocrinol Metab Clin N Am*, 2008; 37: 263–275.
14. Erfurth E, Bulöw B, Nordström C, Mikoczy Z, Hagmar L, Strömberg U. Doubled mortality rate in irradiated patients reoperated for regrowth of a macroadenoma of the pituitary gland. *European Journal of Endocrinology*, 2004; 150: 497–502.
15. Volker W, Minesh P. Advances in Radiation Therapy for Brain Tumors. *Neurol Clin*, 2007; 25:1005–1033.

16. Chang E, Zada G, Sang K, Lamborn K, Quiñones A, Tyrrell J, et al. Long-term recurrence and mortality after surgery and adjuvant radiotherapy for nonfunctional pituitary adenomas. *J Neurosurg*, 2008; 108:736–745.
17. Paek S, Beverly M, Bednarz G, Keane W, Werner-Wark M, Walter J, et al. Integration of surgery with fractionated stereotactic radiotherapy for treatment of non functioning pituitary macroadenomas. *J. Radiation Oncology Biol. Phys*, 2005; 3: 795–808.
18. Pollock B, Cochran J, Natt N, Brown P, Erickson D, Link M, et al. Gamma knife radiosurgery for patients with non functioning pituitary adenomas: results from a 15 year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008; 70: 1325–1329.
19. Ronson B, Reinhard W, Schulte R, Khanh P, Loredó L, Slater J, et al. Fractionated proton beam irradiation of pituitary adenomas. *J. Radiation Oncology Biol. Phys*, 2006; 2: 425–434.