

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR EDUARDO LICEAGA" O.D.

EFICACIA DE LA RADIOCIRUGÍA CON ACELERADOR LINEAL EN
EL TRATAMIENTO DE ADENOMAS HIPOFISIARIOS:

TESIS DE POSTGRADO

que para obtener el título de

ESPECIALISTA EN RADIO-ONCOLOGÍA

P R E S E N T A

CINTHYA BORJÓN ZÚÑIGA

TUTOR DE TESIS: DR. ALFONSO ROJAS RIVERA

MÉXICO D.F., JULIO DE 2014.



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.

DRA. YICEL BAUTISTA HERNANDEZ

Médico Jefe de Servicio, Radio-Oncología

DR. MARIO ENRIQUEZ BARRERA

Titular del curso de especialización en Radio-Oncología

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO “DR EDUARDO LICEAGA” O.D.

Dr. Luis García

Médico de Servicio

Unidad de Neurocirugía

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA” O.D.

MC. Cinthya Borjón Zúñiga

Autor de tesis

Residente de Radio-Oncología

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR EDUARDO LICEAGA” O.D.

AGRADECIMIENTOS

A mi familia:

- A mis padres: Por ser un ejemplo de lucha y carácter ante los problemas de la vida, que a diario se preocupaban por ver por mi descanso y bienestar.

-Lilia: Por nunca dejarme de lado aun en los momentos más difíciles de mi vida, además de enseñarme con el ejemplo a ser una persona pulcra y de gran calidad moral.

- Coronel Borjón: Por enseñarme que la perseverancia es la base para la construcción de nuestros sueños.

A mis Hermanos:

- Erwin y Edgar: sólo ellos saben los momentos más difíciles de mi vida y estuvieron ahí, desinteresadamente por verme con bienestar.

A mi tutor:

- Dr Alfonso Rojas Rivera: Quien me dio la oportunidad de realizar este proyecto, quien además de académico y asesor, me apporto sabios consejos de vida.

A mis maestros:

- : Hugo Rosales Quien me dio las bases de la Medicina Interna y con gran templanza, me enseñó y llevó de la mano en la enseñanza de la clínica médica.

A mis amigas:

- Karen, Yadira: quienes me enseñaron a ser amiga, reír y demostraron apoyo en este tiempo haciéndome saber que la vida es única.

TABLA DE CONTENIDO

	Página frontal	1
	Agradecimientos	3
	Tabla de contenido	4
I.	Lista de abreviaturas	5
II.	Antecedentes	6
III.	Planteamiento del problema	12
IV.	Justificación	14
V.	Hipótesis	15
VI.	Objetivos	16
VII.	Material y métodos	17
VIII.	Tipo y diseño del estudio	18
IX.	Resultados	20
X.	Discusión	31
XI.	Conclusiones	34
XII	Cronograma de actividades	35
	Referencias Bibliográficas	36

I. LISTA DE ABREVIATURAS

MAV	Malformación Arterio Venosa
AHS	Adenomas Hipofisarios Secretores
AHNS	Adenomas Hipofisarios No Secretores
RM	Resonancia Magnética
EC	Enfermedad de Cushing
RC	Radiocirugía
LINAC	Acelerador lineal
GK	Gama knife
TC	Tomografía Computada
RT	Radioterapia
AH	Adenomas Hipofisarios
ACTH	Hormona Adenocorticotropa
GH	Hormona del crecimiento
PRL	Prolactina
ACI	Arteria carótida intracavernosa

II. ANTECEDENTES

Generalidades

Desde Hipócrates, la máxima “Primum non nocere” ha sido y será uno de los ejes básicos del quehacer médico, en aras de ofrecer a los enfermos el mejor beneficio de nuestras intervenciones.

Los adenomas son el tumor más común de la glándula Hipófisis y representan del 10-15 % de todos los tumores intracraneales primarios. Usualmente se subdividen, de acuerdo a la secreción hormonal, como no secretores (AHNS), o secretores (AHS) de Prolactina, Hormona del Crecimiento, Hormona Adeno Cortico Tropic, Hormona estimulante de la tiroides, la presentación clínica es el resultado del incremento de los niveles hormonales con un diagnóstico generalmente más precoz por la clínica endocrinológica que producen. Pudiendo causar algunas de las veces defectos visuales por compresión mecánica del Nervio óptico y el quiasma generalmente de larga evolución y diagnosticados por su efecto expansivo y déficits endocrinológicos, en (AHNS).

En la era previa a la Resonancia Magnética (RM), era posible visualizar la silla turca mediante técnicas de radiología convencionales, por lo que la RC mediante Gamma Knife fue utilizada por primera vez por Leksell para esta patología en 1968 (RC) y de forma habitual ya en los años 70 (3) para la enfermedad de Cushing.

Aunque la RC fue inicialmente considerada como una alternativa a la cirugía, hoy, en general, es una opción de tratamiento adicional, la cual se emplea como tratamiento complementario a la cirugía, cuando la resección total del adenoma no fue realizada, como en recidivas, relacionadas habitualmente con la invasión tumoral de las estructuras vecinas, como la dura madre o el seno cavernoso, quedando como tratamiento primario en casos seleccionados. Para la mayoría de los adenomas hipofisarios, excepto los prolactinomas, el tratamiento primario es la Cirugía.

La RC puede administrarse mediante protones, uno de los primeros sistemas utilizados en esta patología, pero con escasa disponibilidad por el pequeño número de ciclotrones existentes, mediante aceleradores lineales (LINAC) en sus diversas modalidades o GK, de las que derivan la mayor parte de las publicaciones al respecto, sin que hasta la actualidad haya ningún estudio prospectivo que compare los resultados entre estas técnicas en cuanto a resultados o complicaciones. Sea cual sea el sistema utilizado, lo más importante es conocer tanto sus posibilidades como sus limitaciones. La radiosensibilidad de la Vía óptica, y de las estructuras incluidas en el seno cavernoso, pares craneales III, IV, V y VI y arteria carótida que son mucho más radio-resistentes (4), condicionan el tratamiento mediante RC de lesiones incluida en esta zona, por otra parte difícil y no exenta de complicaciones desde el punto de vista quirúrgico. La Radioterapia fraccionada usualmente es otorgada en un acelerador lineal con 2-3 campos, el tamaño de los campos se determina por el tamaño del Adenoma, en fraccionamiento

convencional (1.8-2 Gy por día), con una dosis total de 50-54 Gy. La Radioterapia estereotáctica fraccionada es otra opción, en volúmenes más pequeños, con el empleo de múltiples campos. En el caso de colocarse un marco estereotáxico, es recomendable la simetría y alineación del mismo de forma paralela a la vía óptica, lo que permitiría una buena visualización de esta en todo su trayecto en los estudios de imagen, para una planificación más segura. Si se va a utilizar la TC, los tornillos deben colocarse alejados del quiasma para evitar los artefactos.

Tradicionalmente se ha considerado la necesidad de una distancia de al menos 2-5 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 y suficiente para tratar el tumor. En ello influye tanto el sistema utilizado para el tratamiento, como las características de la lesión y del propio paciente. El volumen, la localización y la relación con estructuras de riesgo, el tipo histológico, la clínica endocrinológica y neuropatías existentes, y la radioterapia (RT) o RC previas, son determinantes a la hora de realizar la planificación del tratamiento y definir la dosis de cobertura, isodosis de prescripción y número de isocentros. Por ello, en la valoración previa del paciente deben incluirse estudios neurológicos, endocrinológicos y oftalmológicos completos, y entre los estudios de imagen utilizados para la planificación, TC Y RM con cortes finos, axiales y coronales, debe realizarse al menos una secuencia con supresión grasa, con el fin de minimizar los artefactos observables en los pacientes que han sido intervenidos y estudio dinámico hipofisiario en caso necesario.

Un número creciente de publicaciones apoya la superioridad de la RC frente a la RT convencional, tanto en cuanto a control tumoral, volumétrico y endocrinológico, como en relación a la precocidad de los resultados y a las eventuales complicaciones sobre las estructuras vecinas o tumores radioinducidos (5-11).

Una consecuencia de ambos tratamientos a largo plazo es la disminución de la función de la Hipófisis. En lo concerniente a la Neuropatía Óptica Radioinducida, se puede ver influenciada por la selección del paciente y la dosis.

AH no secretores (AHNS)

Son aproximadamente el 30% de los AH (20). El tiempo hasta el diagnóstico suele ser largo, puesto que los síntomas que producen son inicialmente inespecíficos, y frecuentemente se presentan como macroadenomas, con afectación de la vía visual y déficit hormonal secundario e incluso hipertensión intracraneal.

Los resultados de la RC en estos tumores son en general muy buenos, con tasa de control volumétrico (disminución o estabilización) medio de aproximadamente el 95% (3,5,8,11,21-23) y en ocasiones mejoría de la afectación oculomotora (24).

Las dosis utilizadas publicadas varían entre 12 y 20 Gy (2,3,11,18-20,25-29), siendo en general más bajas que en los secretores, donde es preciso lograr además el control de la secreción hormonal y donde se utilizan dosis de entre 18 y 30 Gy, encontrándose en ambos casos una relación entre mejores y mayores dosis de cobertura (2). La latencia media hasta la disminución volumétrica es de 9 meses, con volúmenes decrecientes en los años siguientes (30).

AH secretores (AHS)

En los pacientes con AHS, los objetivos del tratamiento con RC persiguen además del control volumétrico, que se consigue en cifras muy elevadas y similares a los AHNS (90-95%) el control hormonal. La respuesta hormonal es independiente del control volumétrico (5,17,31). Se hace difícil valorar los resultados publicados al respecto, puesto que en ocasiones se consideran buenos resultados los controles volumétricos aun con la persistencia de la secreción hormonal o con disminución parcial de esta, no teniendo en cuenta criterios endocrinológicos, a su vez no siempre bien definidos. Muchas de las series revisadas no refiere siquiera los criterios que se han considerado para hablar de curación o remisión. A esto se añade la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas, muchas veces valorando los AHS en conjunto, y la variabilidad en los tiempos de seguimiento. En el conjunto de los AHS los pacientes con enfermedad de Cushing (EC) responden más precozmente y en mayor proporción y los afectados por el síndrome de Nelson lo hacen de forma más tardía y en menor proporción.

AH secretores de ACTH (AHS-ACTH): enfermedad de Cushing (EC)

La EC, secundaria aun exceso de ACTH, potencialmente letal, se asocia a una importante morbilidad, aunque con los tratamientos actuales se obtiene una supervivencia del 99% a los 5 años. Su incidencia es de .7-2.4 casos por millón. Las recidivas o persistencias se producen en un 7-50% tras la cirugía transesfenoidal. No es infrecuente la ausencia de una lesión visible en la RM, a pesar de la comprobación mediante la toma de muestras en el seno petroso inferior de un origen hipofisario de la enfermedad. La invasión dural, comprobada histológicamente, se suele producir lateralmente hacia el seno cavernoso y se cree que es la causa de las recidivas (38,39). Las alternativas en caso de fracaso de la microcirugía serían la radiación, en sus varias formas, con tratamiento farmacológico mientras esta hace efecto. Como última opción está la adrenalectomía bilateral, que en ausencia de radiación hipofisaria puede dar lugar al síndrome de Nelson en hasta un 50% de los casos (40).

Son muchas las series específicas del tratamiento de la EC con RC (3, 17, 34-37, 41,42). Starke (43), en una revisión basada en la evidencia del tratamiento con RT y/o RC de los AHS-ACTH, encontró entre 39 estudios (731 pacientes) un control volumétrico del 50-100%, así como una remisión endocrinológica del 10-100% (17-100% si se excluyen los estudios de menos de 10

pacientes o con seguimientos menores de 2 años), aunque no es infrecuente la reaparición de la enfermedad a pesar de periodos libres de ella, por lo que es necesario hacer seguimientos prolongados, aunque es infrecuente que aumente de volumen tras la RC, incluso tras adrenalectomía bilateral (44). La remisión suele producirse entre 1 y 2 años, aunque se ha referido desde los 2 meses a los 8 años post-tratamiento, por lo que se debe suspender el tratamiento médico periódicamente para valorar la respuesta a la RC (17,35,40). Estrada (45) mostró que el tiempo hasta la remisión no dependía de la dosis de cobertura, pero sí estaba influida por la dosis máxima y el volumen. Sheehan (2) relaciona la precocidad de la respuesta con dosis más elevadas.

El cortisol libre en orina de 24 horas es el método más aceptado para valorar la remisión (aunque no existe un consenso al respecto), junto a la desaparición de la clínica característica, pero en múltiples publicaciones no se hace referencia al método utilizado para valorar el control hormonal, ni a la utilización concomitante o no de otros tratamientos como Ketoconazol. Se ha relacionado la remisión con la de cobertura, la dosis máxima, la invasión dural y la ausencia de tratamiento anti-hormonal, aunque se especula con que esto pueda deberse a que se estarían tratando médicamente los tumores más agresivos, que a su vez responderían peor a la RC (31,36, 46). Por otra parte, parece no existir una relación entre la reducción volumétrica y la remisión endocrinológica (5,17).

AH secretores de hormona del crecimiento (AHS-GH): acromegalia

(6,9,31,46,48,58)

Si no se trata adecuadamente, esta enfermedad reduce la expectativa de vida de los pacientes en unos 10 años, debido fundamentalmente a sus efectos cardiovasculares, la diabetes secundaria y el posible riesgo añadido de desarrollar tumores. Al igual que en la EC, los criterios de curación endocrinológica, en los adenomas secretores de GH, tampoco han sido utilizados de forma uniforme, y aunque en la actualidad se acepta que la remisión endocrinológica requiere una IGF-1 sérica normal ajustada para la edad y género, y unos niveles de HG <1 ng/ml con la sobrecarga oral de glucosa, al igual que en la EC, ello a dado lugar a valores de remisión tras la radiocirugía que varían entre 0-100%. Por otra parte, tampoco se hace siempre referencia a la utilización de fármacos agonistas de la somatostatina durante la RC, que se ha considerado aportan un efecto "radioprotector" en algunos estudios (31), aunque no se haya corroborado en otros posteriores (48,49). En este sentido el trabajo de Sheehan (2) hace referencia a que la indicación a los pacientes llevada a cabo en su servicio desde el año 2000 de suprimir esta medicación durante las 6 a 8 semanas previas y posteriores, no se tradujo en un mejor control volumétrico, pero sí en una tendencia a un control hormonal sin alcanzar la significación estadística. En la serie de Ronchi (57), el nivel hormonal previo se comportó como un predictor negativo para la remisión,

mientras que la dosis de cobertura fue un predictor positivo para la aparición de hipopituitarismo añadido. Los resultados (49) muestran que, en un 25% de los pacientes, se habían normalizado los valores hormonales a los 3 años del tratamiento, mientras que en otro 23% se habían conseguido controles endocrinológicos con octreótido, imposibles previamente a la RC. También en esta enfermedad la complicación más frecuente fue la del hipopituitarismo (8-36%).

AH secretores de prolactina (AHS-PRL)

Los AHS-PRL son los AH más frecuentes, y producen amenorrea-galactorrea en las mujeres, impotencia en los varones e infertilidad en ambos. Habitualmente se tratan mediante agonistas dopaminérgicos, y en su caso cirugía, quedando la RC, en general, para los pacientes con fracasos tras dichos tratamientos. A diferencia de los AHS previos, la remisión endocrinológica está bien definida, aceptándose como tal unos niveles séricos de PRL normales en ausencia de medicación. La curación endocrinológica es menor del 30% en la mayoría de las series analizadas, aunque un número importante de pacientes presentaron niveles menores de PRL, que permitieron un mejor control farmacológico. Al igual que en el caso de los AHS-GH, algunas publicaciones, y en relación con el potencial efecto radioprotector, aconsejan, de forma empírica y basándose en la farmacocinética, la suspensión de los agonistas dopaminérgicos 4 semanas antes de la RC y durante las 4 semanas posteriores (2). En ambos tipos de AH, debe tenerse presente que durante el periodo de suspensión de la medicación las lesiones pueden crecer y limitar por ello las posibilidades del tratamiento en cuanto a dosis y eventuales efectos secundarios.

Complicaciones

Las complicaciones de los tratamientos de RC sobre los AH son escasas, y menores que las referidas para los tratamientos mediante RT, pero existen y no den olvidarse.

Afectación de la vía óptica

Diversos estudios han analizado la dosis de tolerancia del Nervio óptico y el quiasma con dosis como fracción única concluyendo en la mayoría una dosis de 8 Gy y algunos otros dosis de hasta 10 Gy. (4,64), siendo infrecuente el daño añadido a esta tras los tratamientos con RC en estos tumores que no sean debidos a una progresión tumoral (28,41), encontrándose en la mayoría de las publicaciones, que hacen referencia a este punto, la conservación de la visión previa. Starke (43) refiere 27 casos publicados de afectación de la vía óptica, en grados variables,

desde déficits campimétricos leves a pérdida completa de la visión, con dosis entre 7 y 12 Gy. En los casos en los que se produce un deterioro, es frecuente el antecedente de haber recibido previamente RT fraccionada o RC (2) sin olvidarse también del grado de compresión, las cirugías previas, patología vascular, edad y otras enfermedades del paciente. La distancia de la lesión a la vía, como se ha mencionado previamente, no debería venir definida por una cifra estricta, tradicionalmente 2 a 5 mm, sino por la capacidad de obtener un gradiente de dosis que permita que la dosis que reciban tanto el tumor como la vía óptica sean los óptimos. Por otra parte, hay descripciones ocasionales de mejoría, tanto campimétricas como de agudeza visual (43), que se habrían relacionado con reducciones volumétricas que disminuirían el grado de compresión.

Afectación de otros pares craneales

La tolerancia a la radiación de los pares incluidos en el seno cavernosos es mucho mayor, sin neuropatía documentadas, con dosis de entre 5 y 30 Gy (4), considerando incluso como seguras dosis máximas de 40 Gy (65). Se encuentran referencias de afectaciones habitualmente parciales y mayoritariamente transitorias (2,37,66). En el estudio de Jagannathan (37) se sugiere que la EC podría suponer un mayor riesgo para la aparición de neuropatía. Se ha descrito también la mejoría de afectación de pares oculomotores tras la RC (24).

Déficit hormonal añadido: hipopituitarismo

Es la complicación más frecuente, aunque por otra parte tratable médicamente, y en ocasiones aceptada como el precio que hay que pagar por un adecuado control. Los déficits hormonales secundarios a la RC tienen una incidencia muy variable en la literatura, encontrándose cifras medias de entre un 0 y un 50% (2,3,7,9,19,25,35,37,41,44,48-51,56,63,67,68). Estos déficits no son inmediatos, pueden pasar desapercibidos, y se comprueba el aumento con seguimientos prolongados, llegando a un 72% en la serie de Hoybye (3) con seguimiento medio de 17 años, aunque esta serie incluye los primeros casos tratados con dosis más altas y utilizando sistemas de planificación y técnicas de imagen aun poco desarrolladas. El eje somatotropo es el más sensible, seguido del gonadotropo y corticotropo, siendo el eje tirotrópico el menos afectado (69). La aparición de diabetes insípida es excepcional. Se ha relacionado la presentación de déficit hormonal, añadido tras la RC, con la dosis al tallo hipofisario (5). A un mayor volumen, a los tratamientos con agonistas de la somatostatina y dopamina, con haber sido sometidos a craneotomía y a volúmenes mayores (2).

Los déficits hormonales secundarios a la RT se han descrito en un 62 y 76% a 5 y 10 años del tratamiento (70,71).

Afectación vascular

Las descripciones de estenosis sintomáticas de la arteria carótida intracavernosa (ACI) tras la RC son escasas (16,46) recomendándose que la ACI no reciba dosis mayores de 30 Gy (23) o que mientras sea posible no se irradie más del 50% de su diámetro (46). Hay un único caso descrito de oclusión carotídea atribuible a RC de un AH (72). Se trata de un paciente joven, sin comorbilidades, que había sido sometido previamente a una craneotomía y que recibió una dosis de cobertura de 12 Gy (máxima 40), estimándose que la dosis recibida por la arteria carótida derecha fue menor de 20 Gy.

Por otra parte, Brada (73) refiere que el riesgo relativo de mortalidad cerebrovascular tras la RT en los pacientes con AH es del 41%.

Tumores Radioinducidos

Hasta la fecha se han descrito 2 casos de segundos tumores tras la RC de los AH (74), sin embargo, Rowe (33), estudiando el riesgo de aparición de segundos tumores o malignizaciones en los pacientes tratados con Gamma Knife estimó que no superaban a los de la población general. Según Minnitti (75) el riesgo es de 2 y 2.4 % tras RT a los 10 y 20 años respectivamente.

Lesiones cerebrales

En la extensa revisión realizada por Witt (76), encontró 10 pacientes (.8%) con afectación del tejido cerebral adyacente. Dos casos por afectación hipotalámica y 8 por afectación de los lóbulos temporales, 4 de los cuales habían recibido RT fraccionada con anterioridad.

Seguimiento

Además de los estudios de imagen, cada 6-12 meses durante 3 años y más espaciados en los años siguientes, se recomienda en los pacientes con AHS la realización de un estudio hormonal, inicialmente cada 6 meses hasta la remisión y después anualmente, para detectar y corregir eventuales hipopituitarismos añadidos. Es imprescindible asimismo un estudio oftalmológico completo para detectar posibles déficits visuales que debería realizarse coincidiendo con los estudios de imagen.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se ha incrementado el uso de la Radiocirugía en nuestro país, siendo esta modalidad de tratamiento una técnica relativamente joven, ya que a nivel mundial esta se realiza desde hace muchos años atrás de manera rutinaria en el tratamiento de pacientes con tumores intracraneales, selares y paraselares, incluyendo a los adenomas de la pituitaria, y MAV, sin embargo se desconoce la eficacia y seguridad de esta técnica en el HGM, en pacientes con el diagnóstico de Adenomas Hipofisarios y como ya es sabido muchas veces con el sesgo de AHS y AHNS, por eso se pretende evaluar control en tamaño tumoral y control hormonal en los diferentes AH en pacientes tratados con Radiocirugía en acelerador lineal del HGM.

IV. JUSTIFICACIÓN

De acuerdo a lo que ya está establecido en la literatura médica y con el nivel de evidencia científica, el empleo de Radiocirugía en adenomas hipofisarios ha demostrado mejor control en la secreción hormonal, sin embargo, de acuerdo a lo revisado en la literatura la tendencia es el manejo de esquemas hipofraccionados pero no hay estudios que demuestren el poder de impacto para cada una de estas modalidades establecidas como eficaces, en el HGM por lo tanto, se desconoce esta significancia. Motivo por el cual, en este estudio se pretende determinar para así tener bases sólidas que justifiquen el empleo de tratamientos hipofraccionados o posibles modificaciones en los algoritmos terapéuticos.

V. HIPÓTESIS

Principal.

- El control local en cuanto a tamaño tumoral después del empleo de Radiocirugía es > al 90% en la mayoría de los adenomas hipofisarios comprando nuestro resultados con las diferentes series internacionales.
- La normalización hormonal después del tratamiento con Radiocirugía es del 50% después de un rango de 2 a 5 años de seguimiento.

Secundaria.

El tratamiento con radiocirugía con acelerador lineal es eficaz y seguro en pacientes con Adenoma Hipofisario.

VI.OBJETIVOS

Primario.

- Evaluar el control Local, control hormonal, y SG de la Radiocirugía en el tratamiento de adenomas Hipofisarios en el servicio de Radio -Oncología del HGM.

Secundarios.

- Evaluar la toxicidad del tratamiento con Radiocirugía en el tratamiento de adenomas Hipofisarios funcionantes y no funcionantes.

VII MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizaron los expedientes de radio-oncología y de neurocirugía de pacientes con el diagnóstico de Adenoma Hipofisarios tratados con radiocirugía intracraneana con acelerador lineal en el servicio de Radioterapia del Hospital General de México entre febrero del 2000 y octubre del 2012.

Un total de 70 procedimientos con radiocirugía fueron realizados en nuestra Institución de los cuales 65 fueron incluidos en el análisis del presente estudio por pérdida del seguimiento. Todos los pacientes tuvieron el diagnóstico imagenológico y/o con biopsia de Adenoma Hipofisario.

Todos los pacientes fueron tratados con radiocirugía intracraneana con acelerador lineal.

10 procedimientos fueron realizados con Acelerador Lineal marca *Elekta*, con marco estereotáctico, entre febrero del 2000 y marzo de 2004, con conos fijos, y 60 procedimientos entre octubre de 2005 y octubre de 2012, fueron tratados con Acelerador Lineal marca *Varian* con microMLC M3, con fijación con máscara termoplástica, sin marco esteretáctico.

Los pacientes tratados antes de octubre de 2005 se realizó simulación virtual con tomografía computada y posterior a esta fecha la simulación se realizó con tomografía computada con fusión de imágenes con resonancia magnética nuclear.

El equipo multidisciplinario estuvo integrado por un médico radio-oncólogo, un médico neurocirujano, un físico y el equipo técnico de tratamiento.

VIII DISEÑO DEL ESTUDIO

Retrospectivo, Observacional, Descriptivo, Longitudinal.

POBLACIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

Pacientes tratados con radiocirugía. Se incluyeron para el análisis todos los pacientes tratados bajo esta modalidad de tratamiento con el diagnóstico imagenológico de Adenoma Hipofisario.

Sitio: Radio Oncología, Hospital General de México.

Pacientes: Adultos con diagnóstico de Adenomas Hipofisarios

CRITERIOS DE INCLUSIÓN EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN

Criterios de inclusión:

Cualquier género.

Edad de 17 años o mayor.

Pacientes con el diagnóstico imagenológico y/o con biopsia de Adenoma Hipofisario.

Recibieron tratamiento con Radiocirugía en el servicio de Radioterapia del Hospital de México.

Pacientes con Adenoma Hipofisario recidivante.

Criterios de exclusión:

Sin criterios de exclusión.

Criterios de eliminación:

Información incompleta.

Pacientes con pérdida en el seguimiento.

VARIABLES:

Demográficas: Género, edad.

Clínicas: Diagnóstico de ingreso, toxicidad desarrollada por la terapéutica empleada (ceguera, hipopituitarismo, Diabetes insípida, afectaciones de otros pares craneales, afectación vascular, tumores radioinducidos, lesiones cerebrales).

Definición de las variables a evaluar y forma de medirlas:

Control Local

Medición objetiva de la respuesta al tratamiento con radiocirugía definida mediante el último control imagenológico del paciente, medida como:

Respuesta parcial: disminución objetiva de las medidas del Adenoma realizando la comparación con el estudio imagenológico inicial y el último realizado, medido en al menos en 2 ejes.

Enfermedad estable: medición objetiva igual en el estudio inicial respecto al último estudio de control, sin aumento o decremento en ambas mediciones.

Progresión: aumento en las medidas objetivas del Adenoma en el último control imagenológico respecto al estudio inicial.

Control Hormonal:

AHS GH: Remisión endocrinológica: requiere una IGF-1 sérica normal ajustada para la edad y genero, y unos niveles de HG <1 ng/ml con la sobrecarga oral de glucosa.

AHS PRL: niveles séricos de PRL normales en ausencia de medicación.

AHS ACTH: cortisol libre en orina de 24 horas normal (10-100 mcg/24 hr).

Sobrevida de causa específica

Medición del número de pacientes que se encuentran vivos a 5 años después de haber sido diagnosticados con Adenoma, expresada en porcentaje.

Sobrevida global

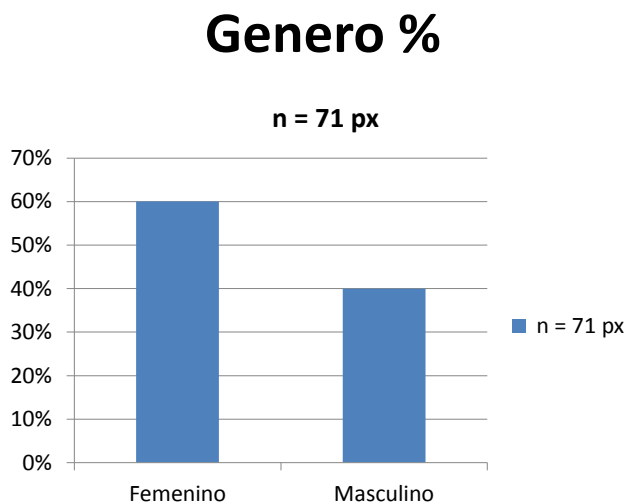
Medición del número de pacientes que se encuentran vivos a 5 años independientemente del diagnóstico de Adenoma.

IX RESULTADOS

Se realizaron un total de 70 procedimientos de radiocirugía en el periodo comprendido de Febrero 2000 y octubre de 2012.

Género

De los 70 procedimientos realizados (tratamientos), 42 fueron en pacientes del género femenino y 28 del género masculino, correspondiendo al 60% y 40% respectivamente.



Gráfica 1. Distribución porcentual por género, procedimientos de radiocirugía por Adenoma Hipofisiario, Servicio de Oncología, Unidad de Radioterapia, Hospital General de México febrero 2000 - octubre 2012.

Edad

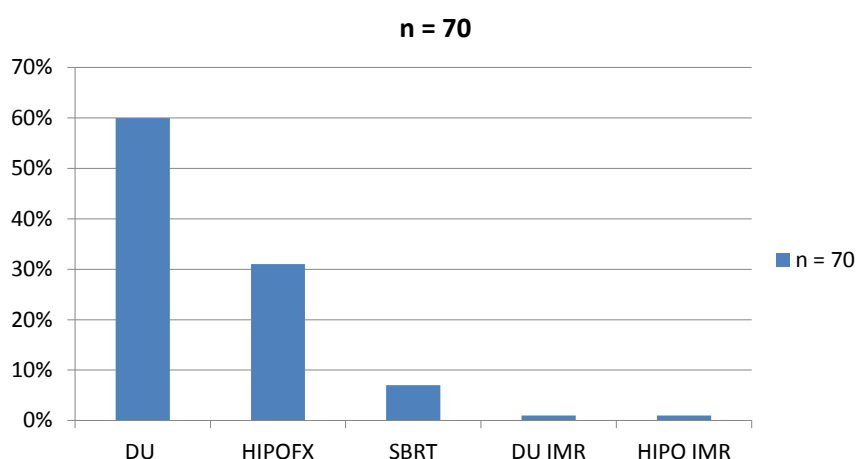
La edad promedio al momento del tratamiento fue de 38 años, con una edad máxima de 68 años y una mínima de 17 años, con una desviación estándar de 12.5 y una varianza de 155.9

Al realizar el análisis de edad por género, se encontró de dentro del género femenino la edad promedio al tratamiento fue de 35.9 y en el género masculino de 44.2, sin diferencia significativa en ambos grupos. La edad máxima en el género femenino fue de 65 años mientras que en el género masculino fue de 63 años, y la edad mínima fue de 23 años en el grupo de mujeres y de 27 años en el grupo masculino, sin diferencias significativas en las desviaciones estándar y varianza.

Modalidad de tratamiento y fraccionamiento

Aunque en sentido estricto el tratamiento con radiocirugía se otorga en una sola fracción, para fines de análisis de los pacientes presentados en este trabajo se incluyen los pacientes tratados con dosis única, con dosis hipofraccionada, así como dosis única de intensidad modulada (IMRS) y dosis hipofraccionada con intensidad modulada (IMRS) y radioterapia estereotáctica (SRT). Fueron 42 procedimientos con dosis única, 22 con dosis hipofraccionada, 1 con dosis única con intensidad modulada, 1 hipofraccionados con intensidad modulada y 4 pacientes con radioterapia estereotáctica.

Modalidad de tratamiento



Gráfica 2. Distribución porcentual por modalidad de tratamiento, procedimientos de radiocirugía por Adenoma Hipofisiario, Servicio de Oncología, Unidad de Radioterapia, Hospital General de México febrero 2000 – octubre 2012. IMRS: Radiocirugía de intensidad modulada

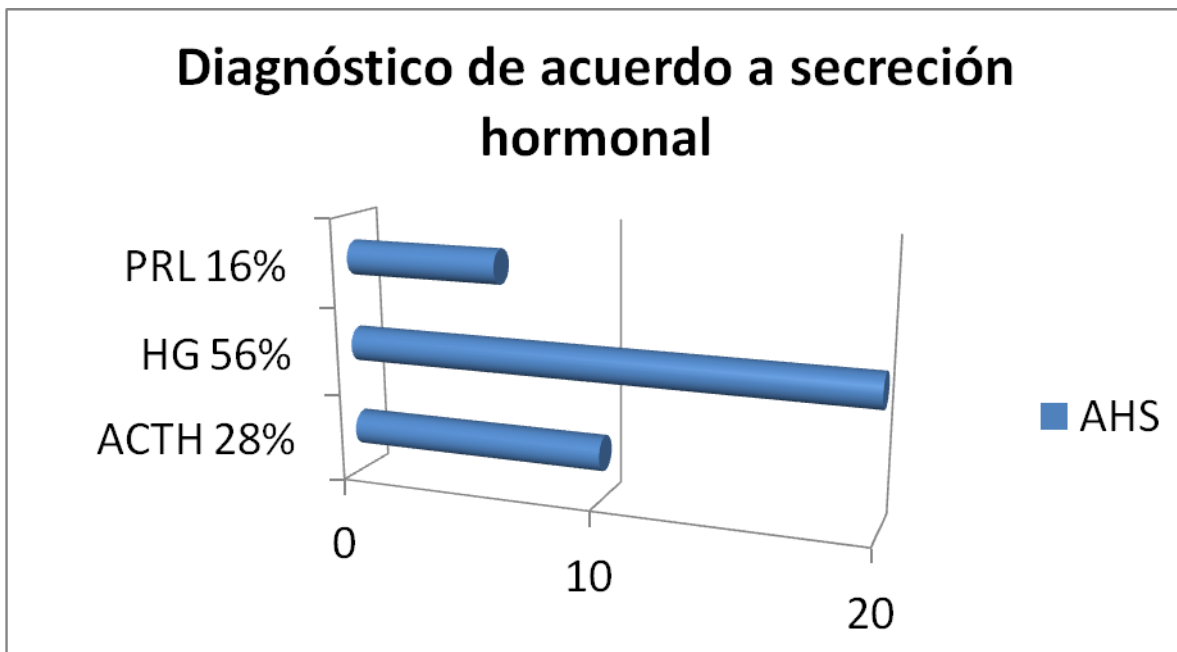
Diagnóstico de acuerdo a secreción hormonal

En este apartado se describe la frecuencia de Adenomas tratados en nuestro servicio de acuerdo a la secreción hormonal con las siguientes definiciones:

AH secretores de ACTH: En este apartado se encuentran una n=10.

AH secretor de de HG: Presentando en el presente trabajo una n=20, siendo este el adenoma hipofisiario secretor más frecuente.

AH secretor PRL: En este apartado se encuentra la menor cantidad de pacientes con una n=6.



Gráfica 3. Distribución porcentual por diagnóstico de acuerdo a secreción hormonal, procedimientos de radiocirugía por Adenoma Hipofisario, Servicio de Oncología, Unidad de Radioterapia, Hospital General de México febrero 2000 - octubre 2012.

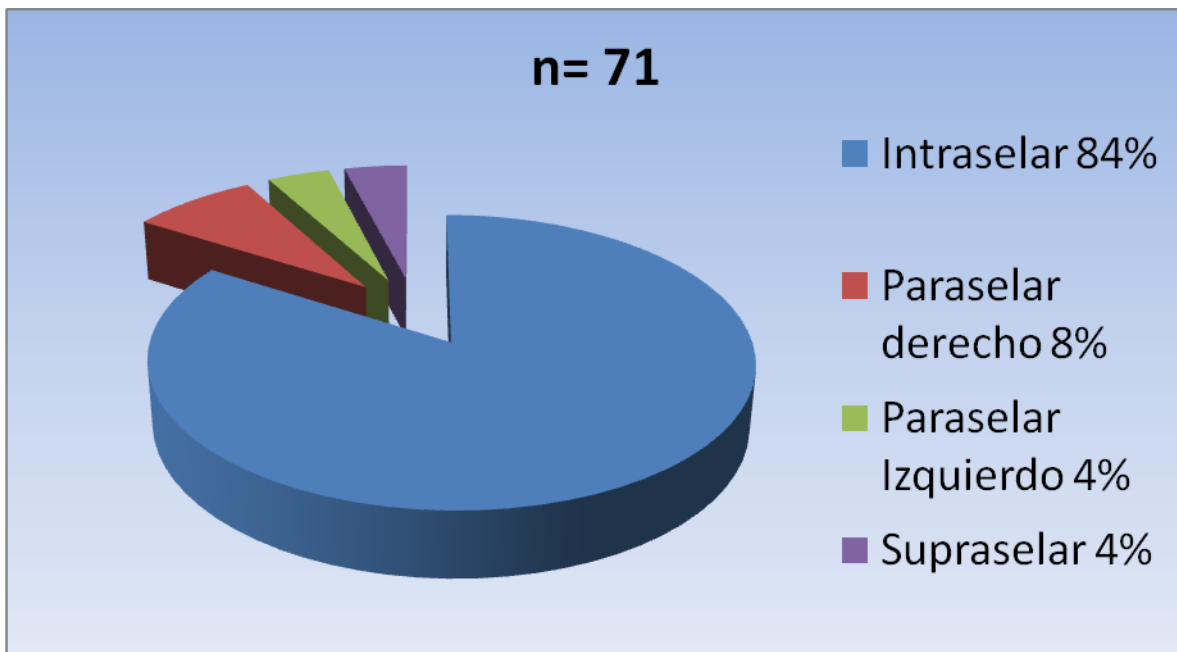
Localización del tumor

En este sentido cabe mencionar que existe una gran homogeneidad en cuanto a la localización de los adenomas hipofisarios, así mismo es importante señalar que en la gran mayoría de los pacientes tratados con radiocirugía las localizaciones de los mismos se encuentran principalmente en sitios en donde el primer manejo fue quirúrgico.

De todos los Adenomas Hipofisarios tratados en nuestro servicio, los 4 sitios descritos en orden decreciente son los siguientes:

Intraselar con 59 pacientes, paraselar derecho 5 pacientes, paraselar izquierdo con 3 pacientes, y supraselar en 3 pacientes.

La localización de todos los pacientes se muestra en la tabla número 4 que a continuación se presenta.



Gráfica 4. Distribución porcentual por localización tumoral, procedimientos de radiocirugía por Adenoma Hipofisiario, Servicio de Oncología, Unidad de Radioterapia, Hospital General de México febrero 2000- octubre 2012.

Volumen tumoral pre-tratamiento

Las medidas que a continuación se presentan se obtuvieron directamente del plan de tratamiento basado en imagen por resonancia magnética, obteniéndose de lo que el equipo tratante consideró como GTV (*gross tumor volume*) basado en la fusión de imágenes por tomografía computada y la resonancia magnética pre-tratamiento.

En promedio en toda la serie presentada el volumen de los pacientes tratados fue de 3.33 cm³, con un volumen máximo de 27.74 cm³ y un mínimo de 0.12 cm³, con una desviación estándar de 4.4 y una varianza de 19.7

Dosis otorgada

A continuación se presentan los resultados encontrados respecto a la dosis de tratamiento, dividido en 2 apartados para fines descriptivos, en primer lugar se muestran los resultados de todos los pacientes en los que se otorgó como modalidad de tratamiento dosis única, los cuales suman un total de 43 pacientes (Gráfica 5). De los 43 pacientes en la mayoría (n=17) se prescribió una dosis total de 20 Gy, seguida de 25, 22, 26, 16, 19, 23, 24 y 30 Gy con n=16, 3, 2, 1,1,1,1,1.

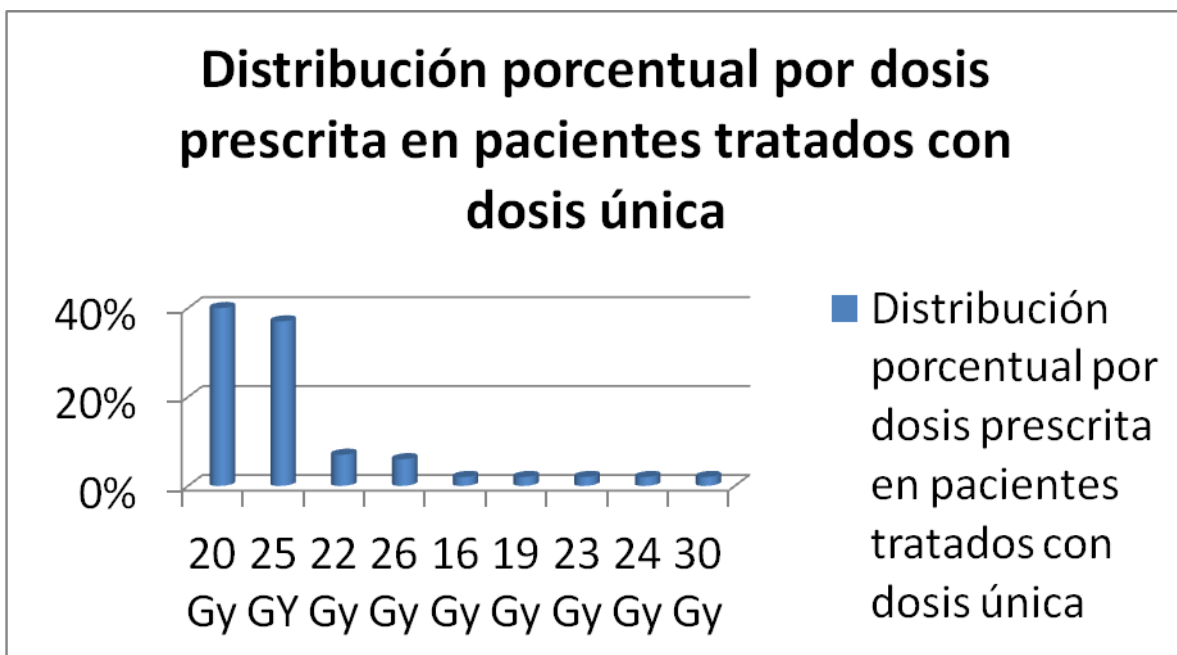
El promedio de dosis prescrita en los pacientes tratados con dosis única fue de 22.55 Gy, con un máximo de 30 Gy y un mínimo de 16 Gy con una desviación estándar de 3.8 y una varianza de 15.

La dosis a superficie otorgada en los pacientes con dosis única fue en promedio de 18.39 Gy con una dosis máxima de 24 Gy y una mínima de 13 Gy con una desviación estándar de .

En cuanto al porcentaje de dosis a superficie otorgado en los pacientes con prescripción de dosis única fue en promedio de 83.4% con un porcentaje máximo de 90 y mínimo de 76.4, con una desviación estándar de 2.4.

En 23 pacientes se utilizó modalidad de tratamiento hipofraccionada y en todos los casos la dosis otorgada fue de 35 Gy en 7 fracciones con dosis a superficie en promedio de 4.12 Gy por fracción de 5 Gy otorgándose en promedio 82.3% de la dosis prescrita a superficie.

Por último, se otorgó en 4 pacientes radioterapia estereotáctica fraccionada con dosis total de 54 Gy en 30 fracciones en un paciente y 50 Gy en 25 fracciones en 3 pacientes, con dosis a superficie de 1.6 Gy (79%), los cual también se incluye para el análisis actual.



Grafica 5. Distribución porcentual por dosis prescrita en pacientes tratados con dosis única, procedimientos de radiocirugía por Adenoma Hipofisiario, Servicio de Oncología, Unidad de Radioterapia, Hospital General de México febrero 2000- octubre 2012.

Índice de conformidad

Al realizar en análisis de los planes de tratamiento se encontró que en promedio en toda la serie el índice de conformidad fue de 1.87, con un máximo de 2 y un mínimo de 1, con una desviación estándar de .33 y una varianza de .10

Índice de homogeneidad

El promedio en cuanto al índice de homogeneidad fue de 1.4 con un máximo de 2 y un mínimo de 1.22 con una desviación estándar de .21 y una varianza de .04

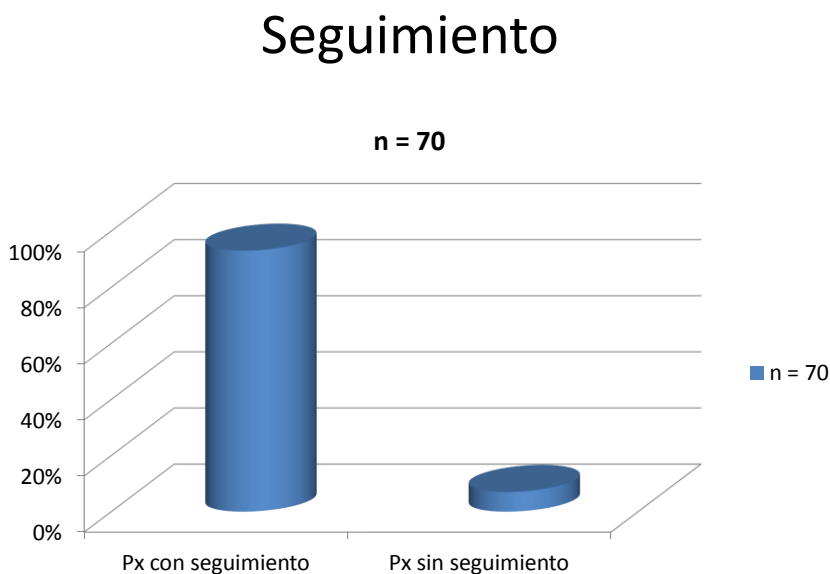
RESULTADOS (CONTROL TAMAÑO TUMORAL, CONTROL HORMONAL, SG)

Seguimiento

El promedio de seguimiento en meses en la presente serie fue de 60 meses con un seguimiento máximo de 120 meses y un mínimo de 5 meses.

Es decir, que en toda la serie el promedio de seguimiento fue de 5 años.

De los 70 pacientes de ésta serie ocurrieron 5 pérdidas en el seguimiento, las cuales no se incluyen en el siguiente análisis, por lo que sólo se presentan los resultados de un total de 65 pacientes.

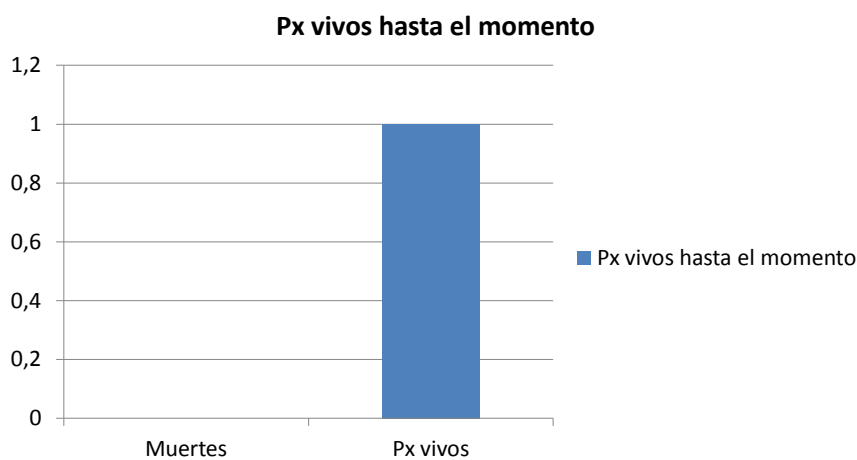


Grafica 6. Distribución porcentual de los pacientes a los que se pudo realizar el seguimiento, de los procedimientos de radiocirugía por Adenoma Hipofisiario, Servicio de Oncología, Unidad de Radioterapia, Hospital General de México febrero 2000- octubre 2012.

Sobrevida Global

En toda la serie actual de los 65 pacientes, la sobrevida global fue de 100%, presentándose hasta la fecha actual ninguna muerte, por causas relacionadas al Adenoma Hipofisario y/o su tratamiento.

Sobrevida Global

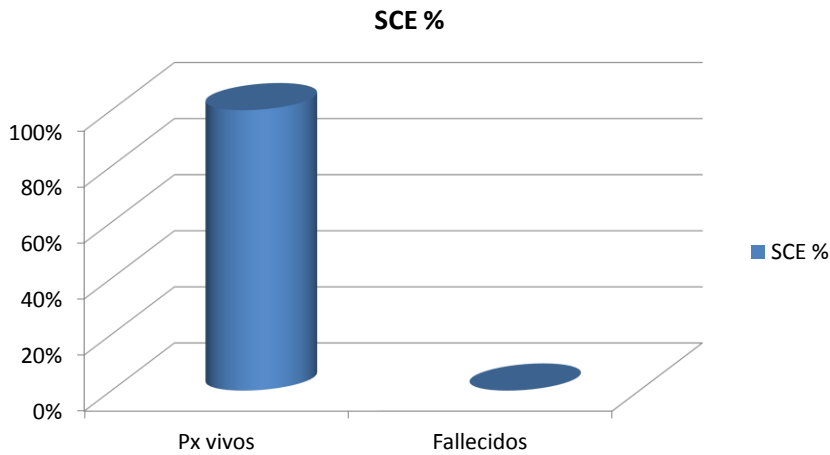


Grafica 7. Distribución porcentual de los pacientes vivos posterior a la realización de el tratamiento de radiocirugía por Adenoma Hipofisario, Servicio de Oncología, Unidad de Radioterapia, Hospital General de México febrero 2000- octubre 2012. Sobrevida Global 100 %.

Sobrevida de Causa Específica

Se presentaron 0 muertes relacionadas al diagnóstico de Adenoma Hipofisario y/o su tratamiento. De esta manera en la presente serie se tiene una sobrevida de causa específica del 100%.

Sobrevida de causa especifica



Grafica 8. Distribución porcentual de los pacientes fallecidos con el diagnóstico de Adenoma Hipofisario, Servicio de Oncología, Unidad de Radioterapia, Hospital General de México febrero 2000- octubre 2012. Sobrevida causa específica 100 %.

Control Local

Todas las valoraciones en cuanto a respuesta al tratamiento con radiocirugía se llevaron a cabo durante el seguimiento con resonancia magnética y se comparó la última imagen con la imagen del plan de tratamiento.

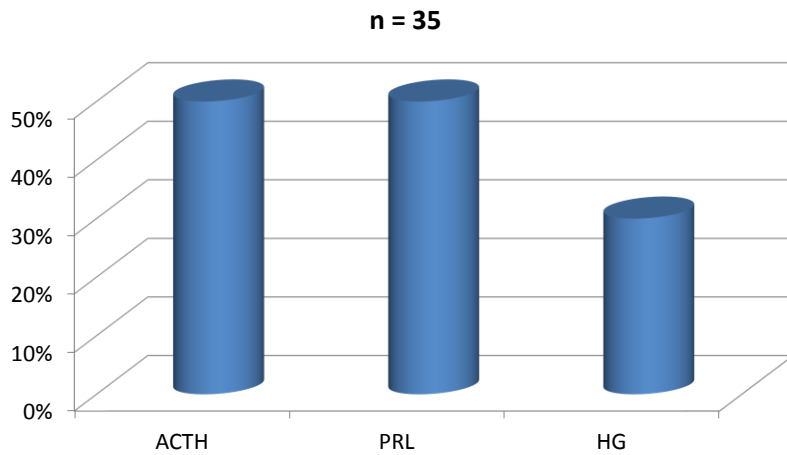
De los 70 pacientes de la serie analizada, como se mencionó previamente se perdieron en el seguimiento 5, por lo que el análisis en este apartado continua siendo de 65 pacientes.

De los 65 pacientes hubo 0 defunciones en el seguimiento.

En total 1 pacientes presento enfermedad estable, representando el 1.5%, 64 pacientes con respuesta objetiva completa lo que significó el 98.5 %, en cuanto a control de tamaño tumoral.

El control hormonal fue observado en un 50% es decir en 5 y 3 pacientes con los diagnósticos de AHS de ACTH y PRL respectivamente y en 6 pacientes con el diagnostico de AHS de HG representando el 30%.

Control Hormonal



Gráfica 9. Respuesta al tratamiento, distribución porcentual en base a respuesta al tratamiento en pacientes tratados con radiocirugía por Adenoma Hipofisiario, Servicio de Oncología, Unidad de Radioterapia, Hospital General de México febrero 2000- octubre 2012.

En el siguiente cuadro se muestran las características del diagnóstico y tratamiento de los pacientes que presentaron respuesta parcial.

Genero	Edad	Diagnóstico	Sitio	Modalidad	Dosis x fx	Dosis prescrita	% DS	PRL Inicial	PRL Final
M	31	Adenoma funcionante PRL	Sellar/ Línea media	DU	20	20	80	69.2	34.4
F	41	Adenoma funcionante PRL	Sellar der	DU	20	20	86	71.4	41.8
F	47	Adenoma Funcionante PRL	Hipófisis	SBRT	2	54	89.6	44.03	40.17

Genero	Edad	Diagnostico	Sitio	Modalidad	Dosis/ fx	Dosis prescrita	% DS	Cortisol Urinario Inicial	CU final
F	37	AHS ACTH	Hipófisis	DU	26	26	78	793	110
F	50	AHS ACTH	Hipófisis	DU	25	25	76	299	112
F	21	AHS ACTH	Hipófisis	DU	25	25	81	463	137
F	43	AHS ACTH	Hipófisis	DU	25	25	80	212	103
M	44	AHS ACTH	Hipófisis	DU	25	25	81	937	160

Genero	Edad	Diagnostico	Sitio	Modalidad	Dosis /fx	Dosis prescrita	% DS	IGF 1 Inicial	IGF1 Final
F	31	AHS HG	Hipófisis	DU	22	22		22	2.37
M	40	AHS HG	Hipófisis	DU	24	24		9.21	3
F	24	AHS HG	Hipófisis	DU	23	23		26	3
M	57	AHS HG	Hipófisis	DU	20	20		7	1.8
F	39	AHS HG	Hipófisis	DU	25	25	94.1	41	1.92
F	40	AHS HG	Hipófisis	DU	25	25	96.1	27	6
F	24	AHS HG	Hipófisis	DU	25	25	98.9	4	1.12
M	28	AHS HG	Hipófisis	DU	25	25	100	8.6	4
M	26	AHS HG	Hipófisis	DU	25	25	99.9	18.7	5.73
F	38	AHS HG	Hipófisis	DU	25	25	98.4	15	2
F	37	AHS HG	Hipófisis	HIPOFX	5	35	92.4	34.5	2.7
M	29	AHS HG	Hipófisis	HIPOFX	5	35	92.3	98	30
F	64	AHS HG	Hipófisis	HIPO IMRS	5	35		6	2

Tabla 1 a) b) c). Características de pacientes con respuesta parcial al tratamiento tratados con radiocirugía por Adenoma Hipofisario Secretor, Servicio de Oncología, Unidad de Radioterapia, Hospital General de México febrero 2000- octubre 2012. HIPOFX: hipofraccionado; IMRS: radiocirugía de intensidad modulada; DU: dosis única; %DS: porcentaje de dosis a superficie.

Genero	Edad	Diagnóstico	Sitio	Modalidad	Dosis x fx	Dosis prescrita	% DS	PRL Inicial	PRL Final
F	29	Adenoma funcionante PRL	Sellar/ Línea media	DU	22	22	80	51.4	27.4
F	35	Adenoma Funcionante PRL	Hipófisis	DU	25	25	90	40.13	14.2
F	47	Adenoma Funcionante PRL	Hipófisis	HIPOFX	5	35	82	44.03	21.4

Genero	Edad	Diagnostico	Sitio	Modalidad	Dosis/ fx	Dosis prescrita	% DS	Cortisol Urinario Inicial	CU final
F	38	AHS ACTH	Hipófisis	DU	26	26	81	937	60
F	24	AHS ACTH	Hipófisis	DU	25	25	80	463	58
F	39	AHS ACTH	Hipófisis	HIPOFX	5	35	82	579	15
F	32	AHSACTH	Hipófisis	DU	25	25	82	212	22
M	47	AHS ACTH	Hipófisis	DU	30	30	99	793	16

Genero	Edad	Diagnostico	Sitio	Modalidad	Dosis/fx	Dosis prescrita	% DS	IGF1 Inicial	IGF1 Final
M	23	AHS HG	Hipófisis	DU	25	25	711.15	4	.69
M	28	AHS HG	Hipófisis	DU	25	25	99.41	36	.5
M	34	AHS HG	Hipófisis	HIPOFX	5	35	100	2.2	1.6
F	38	AHS HG	Hipófisis	HIPOFX	5	35	98.9	38	.76
F	42	AHS HG	Hipófisis	HIPOFX	5	35	93.15	40	.9
F	26	AHS HG	Hipófisis	HIPOFX	5	35	98.49	37	.76

Tabla 2 a) b) c). Características de pacientes con respuesta completa al tratamiento tratados con radiocirugía por Adenoma Hipofisario, Servicio de Oncología, Unidad de Radioterapia, Hospital General de México febrero 2000- octubre 2012. HIPOFX: hipofraccionado; DU: dosis única.

Toxicidad

La evaluación que se realizó en el presente trabajo respecto a la toxicidad fue la valoración de la presencia de hipopituitarismo respecto a la última evaluación clínica. En todos los casos no se corroboró afectación de otros pares craneales, afectación vascular, Tumores radioinducidos o lesiones cerebrales.

Se presenta a continuación un cuadro que muestra los datos de los pacientes con hipopituitarismo y Diabetes Insípida pos-tratamiento.

Genero	Edad	Diagnóstico	Localización	Volumen	Estado pos tratamiento
M	34	AHS HG	Hipófisis	.57	Hipopituitarismo
M	57	AH NS	Hipófisis	5.76	Diabetes Insípida

Tabla 3. Toxicidad en los pacientes tratados con radiocirugía por Adenomas Hipofisarios, Servicio de Oncología, Unidad de Radioterapia, Hospital General de México febrero 2000- noviembre 2012.

Análisis:

Estadística descriptiva; frecuencias, proporciones, medias aritméticas, desviaciones estándar, medianas, varianza.

X DISCUSION

Es imprescindible realizar la comparación de los resultados obtenidos en esta serie con series internacionales. Con respecto a los resultados objetivos de los AHS existe poca publicación con cuantificaciones objetivas, ahora hablaremos del análisis realizado en dos apartados siendo la primera parte en relación a los AHS y el segundo apartado con AHNS en pacientes tratados con Acelerador lineal.

Respecto al análisis por edad, nuestra serie muestra la misma tendencia respecto a las publicaciones internacionales en la epidemiología de los Adenomas, presentes en su mayoría en pacientes del género femenino, y el presente trabajo esto se presentó en un 60% y solo un 40% de todos los Adenomas se presentaron en hombres.

De la misma manera los datos arrojados en nuestra serie muestra la edad promedio de presentación, la cual fue a los 38 años, con una máxima de 68 años y el paciente más pequeño con 17 años, en este apartado los datos concuerdan con las series internacionales en cuanto a frecuencia 30-50a.

Al realizar el análisis respecto a la modalidad de tratamiento, en la presente serie se incluyeron los pacientes con modalidad hipofraccionada y otras modalidades combinadas, si bien, en sentido estricto la radiocirugía por definición es otorgar una sola dosis muy alta de radiación en un blanco muy preciso, se realizó el análisis en el presente trabajo, siendo así que el 65% de los tratamientos fueron de una sola dosis y 35% fueron tratamientos hipofraccionados.

En nuestra institución los motivos para fraccionar una dosis en radiocirugía son principalmente las dosis restrictivas a órganos de riesgo, principalmente la cercanía del tumor con la vía visual en sin embargo se puede observar por los resultados obtenidos que este fraccionamiento de la dosis no modificó los resultados finales, y al hacer el análisis respecto a la toxicidad no hubo diferencias en ambos tipos de tratamiento, ya que el objetivo principal de fraccionar la dosis es proteger órganos de riesgo.

Un punto importante para mencionar es el caso de radiocirugía de intensidad modulada, la cual es una combinación de la tecnología de radiocirugía con toda su precisión e indicaciones con los beneficios de la modulación del haz de radiación, con lo cual es posible otorgar una dosis más homogénea, en nuestra institución éste tipo de tratamiento se otorgó solo en 1 paciente, con buenos resultados y toxicidad.

Respecto al tipo de Adenoma Hipofisario (secretor y no secretor), en nuestro servicio se reporta una frecuencia de 51 % para AHS y 49% para AHNS.

Debido a su localización, en una gran proporción de pacientes es necesario optar por tratamientos no invasivos, lo que hace a la radiocirugía muy atractiva en el tratamiento de Adenomas Hipofisarios, además de comorbilidades asociadas como el empleo de Acenocumarina por antecedentes de síndrome antifosfolipidico que imposibilitan el manejo quirúrgico como primera opción y también como es conocido a nivel internacional, la radiocirugía es una posibilidad de tratamiento eficaz como modalidad adyuvante, al ser tumores con persistencia de secreción hormonal pese al manejo quirúrgico, y por último en este apartado es muy importante mencionar los Adenomas recidivantes, ya que cuando se han agotado todos los tratamientos posibles como cirugía o tratamiento previo con radioterapia convencional, una re-irradiación con radiocirugía es una opción de tratamiento, al ser una modalidad de alta precisión, por lo que se debe de tomar en cuenta como un tratamiento adecuado en la re-irradiación de pacientes previamente tratados.

Los pacientes tratados en nuestro servicio con radiocirugía por AHS, fueron 56 % para HG, 28% ACTH y 14% para PRL sin coincidir con la frecuencia estadística respecto a lo reportado en la literatura universal, sin embargo es importante mencionar que éstos resultados quizás estén sesgados por el hecho de que ya es bien sabido que los pacientes con AHS de PRL presentan menor respuesta a la SRS. Los pacientes que son aceptados para recibir un tratamiento con radiocirugía son aquellos en los que el abordaje quirúrgico es complicado o contraindicado, ya sea por comorbilidades, pero sobre todo por localizaciones no quirúrgicas como extensión al el seno cavernoso mismo en donde la morbilidad por la cirugía es un motivo para la realización de procedimientos no invasivos como la radiocirugía.

Uno de los conceptos modernos que se han ido acuñando con la experiencia clínica a lo largo del tiempo es el tamaño tumoral, en la actualidad se acepta como medida ideal para el tratamiento con radiocirugía 10 cm³, ya que por las altas dosis otorgadas en este tipo de tratamiento la toxicidad generada a órganos de riesgo puede ser muy alta. En nuestro servicio el promedio respecto al volumen de tratamiento por Adenoma en radiocirugía es de 3.33 cm³ con un máximo de 27.74 y un mínimo de 0.12 cm³ con una desviación estándar de 4.4 y una varianza de 19.7.

En muy importante mencionar que en nuestro servicio las dosis otorgadas se restringen por el volumen tumoral (además de los órganos de riesgo), de ésta manera tenemos como política relacionar la dosis otorgada con el volumen tumoral, por lo que en aquellos tumores de grandes dimensiones no se pueden otorgar dosis elevadas, por lo que es fundamental realizar una adecuada selección del paciente que va a ser sometido a éste tipo de tratamientos.

Respecto a la dosis que se otorgó en la presente serie tenemos que en la mayoría de los casos fue de 20 Gy en un 40% seguida de 25 Gy en un 37%, y 22 Gy en un 7% de todos los pacientes, éste análisis sólo se realizó en los pacientes en los que se otorgó dosis única.

La dosis a superficie promedio en pacientes con dosis única fue de 18.39 Gy y el porcentaje de dosis a superficie promedio fue del 83.4%, éstas dosis variaron de un paciente a otro en función del tamaño tumoral como ya se mencionó previamente. De acuerdo a los resultados endocrinológicos que se describieron previamente podemos sacar conclusiones aceptadas de que la selección de la dosis que se realiza en nuestro servicio es la adecuada, ya que los resultados son alentadores.

En la evaluación de los planes de tratamiento se realiza de manera rutinaria el análisis de los índices de conformidad e índice de homogeneidad, en la presente serie el índice de conformidad promedio fue de 1.87 y el índice de homogeneidad fue de 1.4, que de acuerdo a los estándares internacionales adecuados se encuentran dentro de un plan de tratamiento aceptable, corroborando que el proceso de calidad en nuestra institución, es el adecuado al momento de otorgar el tratamiento.

Por último, los resultados endocrinológicos encontrados en nuestro servicio muestran resultados muy similares que los publicados a nivel internacional, así tenemos que los resultados son mejores en micro adenomas.

Como es de esperarse por sus características de benignidad la sobrevida global y por causa específica son muy buenas acorde con los publicado mundialmente, y cabe mencionar respecto al control local que en su mayoría se presenta una enfermedad estable, es decir resultados imagenológicos que concuerdan con un decremento o disminución de las dimensiones del tumor tratados con radiocirugía.

Reportandose controles hormonales que oscilan de 17-50% para AHS HG, 42-54% en AHS ACTHy 25-60% AHS PRL en tiempos variables de meses a años, con control del tamaño tumoral entre el 94-100%

XI CONCLUSIONES

La RC es un tratamiento eficaz y seguro para los pacientes con AH tanto secretores como no secretores, consiguiendo en la mayoría el control del crecimiento, aunque con respuestas variables en cuanto a la remisión hormonal. Está por definir la relación de los resultados con los tratamientos anti-hormonales, y el momento en el que debe realizarse el tratamiento. Los efectos secundarios son escasos, pero no inexistentes, y deben tenerse en cuenta especialmente en pacientes que hayan recibido RT previa.

XII Cronograma de actividades

Febrero	Informe Parcial	Definición del problema, justificación, hipótesis, objetivos
Marzo	Informe Parcial	Antecedentes , proporcionando, las referencias bibliográficas. <i>Material y métodos</i> , mencionando los aparatos e instrumentos
Abril	Informe Parcial	Resultados obtenidos, mismos que deberán presentarse en forma descriptiva en forma descriptiva, apoyados en cuadros, gráficas, según el caso, a los que deberán anexarse el análisis y la interpretación correspondiente Conclusiones Relevantes
Mayo	Informe Parcial	Análisis comparativo de los resultados obtenidos con respecto a otras investigaciones que sirvieron de antecedente, proporcionando las referencias bibliográficas.
Junio	Informe final	Referencias bibliográficas , entre las que deberán incluirse aquellas que sirvieron de base para la planeación y la ejecución de la investigación, así como para el análisis de los resultados

REFERENCIAS

7. Kim M, Paeng S, Jeong Y, Lee S, Jung Y. Gamma Knife surgery for invasive pituitary macroadenoma. *J Neurosurg.* 2006; 105 (Suppl):26-30.
8. Losa M, Valle Mortini P, Franzin A, da Passano CF, Cenzato M, et al. Gamma Knife surgery for treatment of residual nonfunctioning pituitary adenomas after surgical debulking. *J Neurosurg.* 2004; 100 (3): 438-44.
9. Pollock BE, Brown PD, Nippoldt TB, Young WF Jr. Pituitary tumor type affects the chance of biochemical remission after radiosurgery of hormone-secreting pituitary adenomas, *Neurosurgery.* 2008; 62 (6): 1271-6.
10. Thoren M, Hoybye C, Grenback E, Degerblad M, Rahn T, Hulting AL. The role of gamma Knife radiosurgery in the management of pituitary adenomas. *J Neurooncol.* 2001;54(2):197-203.
11. Wowra B, Stummer W. Efficacy of gamma Knife radiosurgery for nonfunctioning pituitary adenomas: a quantitative follow up with magnetic resonance imaging-based volumetric analysis. *J Neurosur.* 2002; 97 (5 Suppl): 429-32.
12. Hueng DY, Ma HI, Sytwu HK, Liu MY. Temozolomide and pituitary adenoma. Comment on *J Neurosurg* 2011; 114(2): 354-8. *J Neurosurg.* 2011; 114(6):1820: author reply 1820-1.
13. Ma S, Liu X, Yao Y, Cai F, Dai C, Bao X, et al. Effect of temozolomide on cell viability in gonadotroph adenoma cell lines. *Oncol Rep.* 2011 Sep; 26(3):543-50.
14. Murakami M, Mizutani A, Asano S, Katakami H, Ozawa Y, Yamazaki K, et al. A mechanism of acquiring temozolamide resistance during transformation of atypical prolactinoma into prolactin-producing pituitary carcinoma: case report. *Neurosurgery.* 2011; 68(6): E1761-7; discussion E1767.
15. Martinez R, Bravo, G, Burzaco, et al: Pituitary tumors and gamma Knife surgery. Clinical experience with more than two years of follow-up. *Stereotact Funct Neurosurg,* 1997; 70 (Suppl 1):110-8.
16. Lim YL, Leem W, Kim TS . et al. Four years experiences in the treatment of pituitary adenomas with gamma Knife radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1998; 70 (Suppl 1):95-109.
17. Sheehan JM, Vance ML, Vance ML, Sheehan JP, Ellegala DB, Laws ER Jr. Radiosurgery for Cushing's disease after failed transsphenoidal surgery. *J Neurosurg.* 2000; 93(5):738-42.
18. Iwai Y, Yamanaka K, Yoshioka K. Radiosurgery for nonfunctioning pituitary adenomas. *Neurosurgery,* 2005; 56(4):699-705.
19. Mingione V, Yen CP, Vance ML, Steiner M, Sheehan J, Laws ER, Et al. Gamma surgery in the treatment of nonsecretory pituitary macroadenoma. *J Neurosurg.* 2006; 104 (6):876-83.
21. Ikeda H, Jokura H, Yoshimoto T. Transsphenoidal surgery and adjuvant gamma knife treatment for growth hormone-secreting pituitary adenoma. *J Neurosurg.* 2001; 95(2):285-91.

22. Izawa M, Hayashi M, Nakaya K, Satoh H, Ochiai T, Hori T, et al. Gamma Knife radiosurgery for pituitary adenomas. *J Neurosurg.* 2000; 93 (Suppl 3): 19-22.
23. Shin M, Kurita H, Sasaki T, Tago M, Morita A, Ucki K et al. Stereotactic Radiosurgery for pituitary adenoma invading the cavernous sinus. *J Neurosurg.* 2000; 93(Suppl 3):2-5.
24. Abe T, Yamamoto M, Taniyama M, Tanioka D, Izumiyama H, Matsumoto K. Early palliation of oculomotor nerve palsy following gamma Knife radiosurgery for pituitary adenoma. *Eur Neurol.* 2002; 47 (1): 61-3.
25. Liseak R, Vladyka V, Marck J, Simonova G, Vymazal J. Gamma Knife radiosurgery for endocrine inactive pituitary adenomas. *Actas Neurochir.* 2007; 149:999-1006.
26. Picozzi P, Losa M, Mortini P, Valle MA, Franzin A, Attuati L, et al. Radiosurgery and the prevention of regrowth of incompletely removed nonfunctioning pituitary adenomas. *J Neurosurg.* 2005; 102 (Supl); 71-4.
27. Sheehan JP, Kondziolka D, Flickinger J, Lunsford LD. Radiosurgery for residual or recurrent non functioning pituitary adenoma. *J Neurosurg.* 2002; 97 (5 Suppl): 408-14.
28. Sheehan JP, Kondziolka D, Flickinger J, Lunsford LD. Radiosurgery for nonfunctioning pituitary adenoma. *Neurosurg Focus,* 2003; 14(5):e9.
29. Sheehan JP, Niranjan A, Sheehan JM, Jane JA Jr, Laws ER, Kondziolka D, et al. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: an intermediate review of its safety, efficacy, and role in the neurosurgical treatment armamentarium. *J Neurosurg.* 2005; 102 (4):678-91.
30. Pamir MN, Kilic T, Belirgen M, Abacioglu U, Karabekiroglu 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.
31. Landolt AM, Haller D, Lomas N, et al. Ocreotide may act as a radioprotective agent in acromegaly *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85:1287-9.
34. Kobayashi T, Kida Y, Mori Y. Gamma Knife radiosurgery in the treatment of Cushing disease: long-term results. *J Neurosurg* 2002; 97(5 Suppl);422-8.
35. Pollock BE, Young WF Jr. Stereotactic radiosurgery for patients with ACTH – producing pituitary adenomas after prior adrenalectomy. *Int J Radiant Oncol Biol Phys.* 2002; 54 (3); 839-41.
36. Castinetti F, Nagai M, Dufour H, Kuhn JM, Morange I, Jaquet P, et al. Gamma Knife radiosurgery is a successful adjunctive treatment in Cushing’s disease. *Eur J Endocrinol,* 2007; 156 (1):91-8;
37. Jagannathan J, Sheehan JP, Pouratian N, Laws ER, Steiner L, Vance ML. Gamma Knife surgery for Cushing’s disease. *J Neurosurg.* 2007; 106:980-7.
38. Lonser RR, Ksendzovsky A, Wind JJ, Vortmeyer AO, Oldfield EH. Prospective evaluation of the characteristics and incidence of adenoma-associated dural invasion in Cushing disease. *J Neurosurg.* 2012; 116(2): 272-9.

39. Meij BP, Lopes MB, Ellegala DB, et al. The long-term significance of microscopic dural invasion in 354 patients with pituitary adenomas treated with transsphenoidal surgery. *J Neurosurg.* 2002; 96: 195-208.
40. Vance ML. Cushing's disease: radiation therapy. *Pituitary.* 2009; 12 (1):11-4.
41. Jane JA Jr, Vance ML, Woodburn CJ, Laws ER Jr. Stereotactic radiosurgery for hypersecreting pituitary tumors: part of a multimodality approach. *Neurosurg Focus.* 2003; 14 (5); e12.
42. Oyesiku NM. Stereotactic radiosurgery for Cushing disease: a review. *Neurosurg Focus.* 2007; 23(6):E14.
43. Starke RM, Williams BJ, Vance ML, Sheehan JP. Radiation therapy and stereotactic radiosurgery for the treatment of Cushing's disease: an evidence-based review. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010; 17 (4):356-64.
44. Mauermann WJ, Sheehan JP, Chernavsky DR, Laws ER, Steiner L, Vance ML. Gamma Knife surgery for adrenocorticotrophic hormone-producing pituitary adenomas after bilateral adrenalectomy. *J Neurosurg.* 2007; 106: 988-93.
45. Estrada J, Garcia-Uria J, Lamas C, et al: The complete normalization of the adrenocortical function as the criterion of cure after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:5695-9.
46. Pollock BE, Nippoldt TB, Stafford SL, et al. Results of stereotactic radiosurgery in patients with hormone-producing pituitary adenomas: factors associated with endocrine normalization, *J Neurosurg.* 2002; 97:525-30.
47. Vik-Mo E, Oksnes M, Pedersen PH, Wentzel-Larsen T, Rodahl E, Thorsen F, et al. Gamma Knife stereotactic radiosurgery of Nelson syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2009; 160 (2): 143-8.
48. Attanasio R, Epaminonda P, Motti E, Giugni E, Ventrella L, Cozzi R, et al. Gamma-Knife radiosurgery in acromegaly: a 4-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab,* 2003; 88(7);3105-12.
49. Castinetti F, Taieb D, Kuhn JM, Chanson P, Tamura M, Jaquet P, et al. Outcome of gamma Knife radiosurgery in 82 patients with acromegaly: correlation with initial hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab,* 2005;90(8):4483-8.
50. Jagannathan J, Sheehan JP, Pouratian N, Laws ER Jr, Steiner L, Vance ML., Gamma Knife radiosurgery for acromegaly : outcomes after failed transsphenoidal surgery. *Neurosurgery.* 2008; 62(6):1262-9.
51. Jezkova J, Marck J, Hana V, Krsek M, Weiss V, Vladyka V, et al. Gamma Knife radiosurgery for acromegaly-long-term experience. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006; 64 (5);588-95.