



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”

Título:

**Radiocirugía como terapia de segunda línea en pacientes con remanente tumoral operados de macroadenoma de hipófisis no funcional.**

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE:  
ENDOCRINOLOGIA

**P R E S E N T A:**

DR. JOSE RAUL MACIAS FELIPE

ASESORES:

MC GUADALUPE VARGAS ORTEGA

MC BALDOMERO JOSÉ GREGORIO GONZÁLEZ VIRLA

SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA

CIUDAD DE MEXICO, FEBRERO 2019



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

**"RADIOCIRUGÍA COMO TERAPIA DE SEGUNDA LÍNEA EN PACIENTES  
CON REMANENTE TUMORAL OPERADOS DE MACROADENOMA DE  
HIPÓFISIS NO FUNCIONAL"**



**DOCTORA DIANA GRACIELA MENEZ DÍAZ**

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

**DOCTORA VICTORIA MENDOZA ZUBIETA**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN  
ENDOCRINOLOGIA UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

**DOCTORA GUADALUPE VARGAS ORTEGA**

ASESOR CLÍNICO  
MEDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



### Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud **3601** con número de registro **17 CI 09 015 034** ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082**.

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

FECHA **Martes, 03 de julio de 2018.**

**M.C. GUADALUPE VARGAS ORTEGA**  
**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**RADIOCIRUGIA COMO TERAPIA DE SEGUNDA LINEA EN PACIENTES CON REMANENTE TUMORAL OPERADOS DE MACROADENOMA DE HIPOFISIS NO FUNCIONAL.**

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

No. de Registro  
R-2018-3601-132

ATENTAMENTE

**DR. CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

**IMSS**

SECRETARÍA DE SALUD (SESA) / INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

## ÍNDICE

Resumen	5
Marco teórico	8
Pregunta de investigación	18
Planteamiento del problema	18
Justificación	18
Hipótesis	19
Objetivos	19
Material y métodos	19
Criterios de selección	20
Definición de variables	21
Descripción del estudio	24
Análisis estadístico	24
Factibilidad	25
Aspectos éticos	26
Resultados	27
Discusión	33
Conclusiones	34
Bibliografía	35
Anexos	39

## 1.0 RESUMEN.

**Introducción:** Los adenomas hipofisarios no funcionales están entre los tumores más comunes de la región selar. No causan hipersecreción hormonal, pueden ser diagnosticados de forma incidental o debido a síntomas compresivos, en dicho caso está indicada resección de la lesión, sin embargo en casos de remanente existen otras formas de tratamiento, actualmente la radioterapia y la radiocirugía han demostrado eficacia en el control del crecimiento tumoral.

**Objetivo:** Evaluar la respuesta de la radiocirugía al comparar el volumen tumoral antes del procedimiento y durante la última cita en la clínica de MAHNF (Macroadenoma hipofisario no funcional).

**Material y métodos:** Estudio observacional, transversal, analítico; se incluyeron todos los pacientes operados de MAHNF que tenían remanente tumoral y que recibieron radiocirugía en la modalidad de cyberknife, se comparó el volumen tumoral antes de la radiación y en la última cita de seguimiento para determinar la eficacia de la radiocirugía como terapia de segunda línea, se analizó el volumen tumoral mediante la fórmula de Di Chiro-Nelson, previo a la indicación de cyberknife y en el seguimiento anual en aquellos que contaban con imagen de resonancia magnética y hasta la última evaluación en la clínica de adenomas no funcionales.

**Resultados:** Se analizaron 67 pacientes, de los cuales el 47.6% (n=30) fueron mujeres y 52.4% (n=33) hombres. Al momento del diagnóstico la edad promedio fue de 57.9 años; tenían un tumor gigante (>3cm) 38.10% (n=24), déficit visual campimétrico 90.48% (n=57) y 93.65% (n=59) cefalea, 33.3% (n=21) con hipertensión endocraneal y 9.52% (n=6) con apoplejía al diagnóstico. Recibieron radiocirugía en modalidad de cyberknife una sola sesión, 68.25% (n=43) e hipofraccionada en 5 sesiones 31.75% (n=20). La evaluación hormonal pre-radiocirugía demostró un total de pacientes con hipotiroidismo 93.65% (n=59), hipocortisolismo 55.56% (n=35), diabetes insípida 30.19% (n=19), hipogonadismo 57.38% (n=35), hiposomatotropismo 55.56% (n=35) y panhipopituitarismo 37.1% (n=23). Se determinó una media de volumen tumoral pre-radiocirugía de 3446.14mm<sup>3</sup> y en la última evaluación un volumen tumoral en promedio de 2424.66mm<sup>3</sup>, con una reducción de 1021.48mm<sup>3</sup> (29.7%) con una significancia estadística (p<0.05) con reducción tumoral en el 76.2% (n=48) de todos los casos.

**Discusión y conclusiones:** En nuestro estudio se demostró significancia estadística al lograr una reducción del volumen tumoral a largo plazo, manteniendo reducción tumoral en el 76.2% de todos los casos, con una reducción del volumen tumoral del 29.7% correlacionando con nuestra hipótesis; y solo un 4.8% con recrecimiento tumoral, el resto de los pacientes si bien no presentó reducción han manteniendo remanente tumoral estable. Sin embargo en comparación a la literatura mundial con una reducción tumoral ligeramente menor a lo reportado (80-90%). La radiocirugía en modalidad cyberknife es una opción terapéutica útil en el manejo de los MAHNF con remanente postquirúrgico, demostrando un buen control en el volumen tumoral, por otro lado en nuestro estudio no se han reportado complicaciones, sin embargo la posibilidad de presentarse obliga a continuar vigilancia, así como del volumen tumoral.

### **1.- DATOS DEL ALUMNO:**

Dr. José Raúl Macías Felipe

R2 de Endocrinología.

Matrícula: Residente de la Marina

Correo: [rj02@hotmail.com](mailto:rj02@hotmail.com) Teléfono: 5512747876

Residente de Endocrinología Hospital de Especialidades "Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

### **2.- DATOS DE ASESORES:**

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

MC Guadalupe Vargas Ortega. Matrícula 99379784

Correo: [gvargas\\_ortega@hotmail.com](mailto:gvargas_ortega@hotmail.com) Teléfono: 56276900 ext 21551

Endocrinóloga, Bióloga de la Reproducción, SNI nivel I.

Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades "Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social,

INVESTIGADOR ASOCIADO:

MC Baldomero José Gregorio González Virla. Matrícula 99375194

Correo: [baldogonzal@hotmail.com](mailto:baldogonzal@hotmail.com) Teléfono: 56276900 ext. 21551

Endocrinólogo, Biólogo de la Reproducción, SNI nivel I.

Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades "Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

### **3.- DATOS DE LA TESIS:**

Título: **RADIOCIRUGÍA COMO TERAPIA DE SEGUNDA LÍNEA EN PACIENTES CON REMANENTE TUMORAL OPERADOS DE MACROADENOMA DE HIPÓFISIS NO FUNCIONAL.**

Número de Registro: **R-2018-3601-132**

Número de páginas: 42

Año: 2018



## **2.0 MARCO TEÓRICO.**

Los tumores hipofisarios no funcionantes clásicamente se han dividido en adenomas gonadotropos, adenomas de células nulas y oncocitomas en base a características estructurales e inmunohistoquímicas. La mayoría de los MAHNF (macroadenoma hipofisario no funcional) producen gonadotrofinas o sus subunidades biológicamente inactivas. Los adenomas de células nulas y de células oncocíticas la mayoría expresan el factor esteroideogénico-1 (SF-1), lo que los localiza citogenéticamente en la familia de adenomas gonadotropos. Los adenomas oncocíticos se caracterizan por tener abundantes mitocondrias, algunas publicaciones los relacionan con menor sensibilidad a la radiación. Por otro lado se denominan silentes a los tumores con inmunohistoquímica positiva para hormonas hipofisarias, pero sin secreción hormonal. Los más frecuentes son los silentes del corticotropo (ACTH) y son de evolución más agresiva y suelen presentarse en mujeres jóvenes además de ser candidatas a una segunda línea de tratamiento postquirúrgica.<sup>(1)</sup>

### **EPIDEMIOLOGIA:**

De acuerdo al reporte más reciente del Registro de tumores del SNC (Sistema nervioso central) de Estados Unidos (EE.UU), el 17.3% de todos los tumores intracraneales son tumores hipofisarios, de los cuales los adenomas hipofisarios no funcionantes constituyen un tercio, 36.8% son meningiomas y glioblastomas un 47.1%. En adultos jóvenes entre 15-34 años de edad, cerca del 30% de los tumores del SNC son adenomas hipofisarios.<sup>(2)</sup> Su incidencia y prevalencia es variable de acuerdo a la literatura, resultados de autopsias y estudios radiológicos demuestran una prevalencia de 16.7% y 22.5% respectivamente.<sup>(3)</sup> En otro estudio se realizó a voluntarios sanos resonancia magnética nuclear (RMN) mostrando una prevalencia del 10%.<sup>(4)</sup>

La incidencia ajustada por la edad se estima en 3.4 casos por cada 100,000 habitantes por año. Sin embargo puede llegar a ser tan variable entre 60-100 casos por millón de habitantes, con un pico de incidencia bimodal entre los 24-45 y 60-70 años de edad, y sin demostrar predominio entre géneros.<sup>(5)</sup>

Una pequeña proporción de estos tumores, aproximadamente 5% ocurren en el contexto de de síndromes hereditarios, tales como NEM1 (Neoplasia endocrina múltiple tipo 1), complejo de Carney o adenoma hipofisario aislado familiar (FIPA).<sup>(6)</sup>

El tratamiento de primera línea es la cirugía transesfenoidal sin embargo en ocasiones el tumor no puede ser resecado completamente, por lo que se han descrito series donde la recurrencia y persistencia de los adenomas es variable, siendo de 6 a 49%. E incluso aquellos pacientes que son sometidos a radioterapia en el postoperatorio tienen una recurrencia del 0-36%.<sup>(7)</sup>

## **FISIOPATOLOGIA**

La patogénesis de la mayoría de los adenomas hipofisarios sigue siendo desconocida. Menos del 5% de los adenomas tienen mutaciones patogénicas definidas, a pesar de que éste es un campo emergente, por lo tanto, la evaluación genética no está justificada para los pacientes que se presentan con adenomas a menos que exista una historia familiar compatible. <sup>(8)</sup>

De hecho, los MAHNF son mucho menos frecuentes que las lesiones funcionales en estos síndromes hereditarios. Los datos de un estudio europeo multicéntrico muestran que, entre 324 casos de MEN1, 136 albergaban adenomas hipofisarios, de los cuales 116 (85.3%) eran tumores secretores y solo 20 (14.7%) eran adenomas no funcionales.<sup>(9)</sup>

No se ha informado que los MAHNF ocurran en el contexto del complejo de Carney, la gran mayoría de las lesiones pituitarias son adenomas secretores de GH (Hormona del crecimiento). De manera similar, la mayoría de los pacientes pertenecientes a familias de FIPA albergan GH y, en menor medida, adenomas secretores de PRL y menos del 10% tiene MAHNF.

Los adenomas hipofisarios son neoplasias epiteliales benignas. Los mecanismos oncogénicos responsables para el desarrollo de adenomas hipofisarios en particular MAHNF involucran múltiples anormalidades, simultaneas y secuenciales en la regulación del ciclo celular.

Algunas de esas anomalías pueden tener lugar a nivel epigenético, a través del silenciamiento (por hipermetilación de islas CpG) de genes como p16, que codifica un inhibidor de Ciclina D que normalmente impide que una célula con ADN dañado progrese más allá de la fase G1 de la célula ciclo.

El gen transformador de tumores hipofisarios (PTTG1) localizado en el brazo corto del cromosoma 5, codifica una proteína conocida como securina que regula la separación de las cromátidas hermanas y modula las acciones de reparación del ADN de p53. El ARNm de PTTG1 está sobre expresado en una proporción significativa de ambos, adenomas pituitarios secretores y no secretores y se correlaciona con marcadores de comportamiento biológico agresivo, como el índice Ki-67.<sup>(10)</sup>

Solo el 0.1-0.2% progresa en tumores malignos con metástasis, a pesar de que algunos de ellos son altamente invasivos y tienen tasas de recurrencia considerables.<sup>(11)</sup>

Las características de la senescencia de la hipófisis son la inducción de inhibidores de la ciclina como p16 y p21, que conduce a la hipofosforilación de la proteína Rb. Rb hipofosforilado se une al factor de transcripción E2F, que ya no puede promover la progresión a la fase S del ciclo celular. Esto último produce condensación cromosómica en focos heterocromáticos distintos, aneuploidía y la expresión de la enzima beta-galactosidasa lisosomal. Existen evidencia experimental de los adenomas hipofisarios que las señales oncogénicas tales como PTTG1, son inicialmente permisivas para la formación de tumores hipofisarios y conducen posteriormente a una replicación defectuosa del ADN y aneuploidía. Los estudios que analizan los perfiles de expresión génica en el nivel de ARNm o de proteína en el carcinoma hipofisario han encontrado de forma variable regulación a la alza de CCND1 (ciclina D1), VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), MMP-9 (metaloproteinasa-9 de la matriz ) y varios microARN, y regulación a la baja de MGMT (O6-metilguanina ADN metiltransferasa), p16<sup>ink4A</sup> y p27<sup>kip1</sup> (inhibidores de Ciclina D1); Bcl-2, Bax y Bcl-X (genes que codifican proteínas apoptóticas) y MT3 (Methalothionein-3).<sup>(12)</sup>

Los tumores hipofisarios no funcionantes clásicamente se han dividido en adenomas gonadotropos, adenomas de células nulas y oncocitomas en base a

características estructurales e inmunohistoquímicas. La mayoría de los MAHNF producen gonadotrofinas o sus subunidades biológicamente inactivas. Los adenomas de células nulas y de células oncocíticas la mayoría expresan el factor esteroideogénico-1, lo que los localiza citogenéticamente en la familia de adenomas gonadotropos. Los adenomas oncocíticos se caracterizan por tener abundantes mitocondrias, algunas publicaciones los relacionan con menor sensibilidad a la radiación. Por otro lado se denomina silentes, los tumores con inmunohistoquímica positiva para hormonas hipofisarias, pero sin secreción hormonal. Los más frecuentes son los silentes del corticotropo (ACTH) y son de evolución mas agresiva y suelen presentarse en mujeres jóvenes. <sup>(13)</sup>

## **EVOLUCION Y CUADRO CLÍNICO:**

La edad media de presentación clínica esta entre los 50-55 años de edad, sin embargo como ya se ha comentado puede tener una presentación bimodal. Generalmente no causan algún signo o síntoma y son descubiertos de forma incidental durante un estudio de imagen (TAC o RMN) por otras situaciones, principalmente son microadenomas (<10mm), o bien macroadenomas (>10mm) y adenomas gigantes (>40mm) los síntomas clínicos estarán en relación al efecto de masa generado por el crecimiento tumoral hipofisario.

El efecto de masa debido a la expansión dentro de una estructura ósea relativamente rígida como la silla turca puede causar cefalea en el 25% de pacientes, siendo el principal síntoma en distintas series reportadas. La elongación de las meninges así como el aumento crónico de la presión intraselar son los factores que más contribuyen a este síntoma. Por otra parte, la apoplejía hipofisaria puede dar lugar asimismo a sintomatología causada por el aumento brusco de la presión intraselar y producir de forma aguda cefalea, déficit visual e hipopituitarismo. El grado y dirección de la expansión tumoral determina la presencia de síntomas adicionales. De esta forma, la compresión sobre el quiasma óptico, puede causar sobre todo hemianopsia bitemporal. Esta presión mantenida puede dar lugar a atrofia de las fibras que conforman el nervio óptico. Es fundamental realizar una evaluación oftalmológica de forma precoz ya que la descompresión neuroquirúrgica puede recuperar de forma parcial o incluso completa de la afección visual.

La extensión lateral del tumor afectando senos cavernosos no siempre origina sintomatología. Se ha documentado clínica relacionada con afectación a pares craneales hasta un 14% de pacientes con infiltración en seno cavernoso. El tercer par craneal se afecta con mayor frecuencia, seguido del sexto y cuarto pares craneales, dando lugar a ptosis, oftalmoplejía y diplopía.

Por otro lado hasta un 50% de los pacientes manifiestan síntomas relacionados con hipopituitarismo, como astenia, disminución de la libido y alteraciones menstruales. El estudio del eje hipotálamo-hipófisis es fundamental y revela mayor porcentaje aún de déficits hormonales. Por orden de frecuencia el eje gonadal es el afectado predominantemente (77%) seguido del adrenal (28%) y tiroideo (22%).<sup>(14)</sup> En nuestro centro se ha documentado hasta un 71% de todos los casos con invasión a seno cavernoso y en cuanto deficiencias hormonales de igual forma predomina el eje gonadal con un 73% seguido del tiroideo 71% y por último el corticotropo en un 53%.

Uno de los mecanismos implicados en el hipopituitarismo es la afectación de la vascularización portal hipofisaria debido a la compresión por el adenoma así como la afección del tallo hipofisario dando lugar a una desconexión de la llegada de factores estimuladores hipotalámicos a las células hipofisarias. De esta forma tampoco llegarían señales inhibitorias como la dopamina lo cual daría lugar a hiperprolactinemia moderada hasta en el 35% de los pacientes relacionada con compresión del tallo hipofisario.

## **DIAGNOSTICO.**

Las técnicas de imagen son fundamentales ante los síntomas o signos sugerentes de adenoma hipofisario. La resonancia magnética con gadolinio es la técnica de elección permitiendo una delimitación precisa del contorno selar, el quiasma y los nervios ópticos así como para establecer el grado de invasión a estructuras vecinas. Además las características radiológicas pueden ser útiles a la hora de caracterizar el tipo de lesión. La tomografía axial computarizada puede ser útil a la hora de detectar microcalcificaciones características de los craneofaringiomas.

Deberá realizarse siempre el estudio basal hormonal, con el fin de diagnosticar deficiencias asociadas que requieran tratamiento sustitutivo. Cerca de un 20% de los pacientes con MAHNF tienen más de dos ejes afectados, de todos la deficiencia de vasopresina es raro sin embargo posterior a tratamiento quirúrgico puede encontrarse de un 15 a 30%.<sup>(15)</sup>

## **TRATAMIENTO**

El manejo de los tumores hipofisarios engloba un abordaje multidisciplinario entre endocrinólogos, neurocirujanos, radio-oncólogos y oncólogos. La decisión terapéutica depende de la sintomatología clínica, de la existencia de efecto de masa, la situación hormonal del paciente, el crecimiento del tumor durante el seguimiento y también del conocimiento de la historia natural que siguen estos tumores. En los pacientes con clínica compresiva generalmente es necesaria la cirugía, cuando no existe compresión del quiasma óptico la opción quirúrgica depende de la funcionalidad, el tamaño, la edad del paciente y la función hipofisaria previa. En macroadenomas no funcionales puede intentarse tratamiento con agonistas dopaminérgicos o análogos de somatostatina aunque solamente se reduce el tamaño tumoral en menos del 20%.<sup>(16)</sup> Las series más recientes con mayor número de pacientes y seguimiento más prolongado demuestran que el tamaño de los macroadenomas aumenta en aproximadamente 50% de los casos.<sup>(17)</sup> De esta forma la observación no parece un procedimiento seguro y solo debe considerarse en caso de alto riesgo quirúrgico. Solamente en el 11% de los tumores esta descrita la regresión espontánea del volumen, quizá por isquemia silente.<sup>(18)</sup>

### **Tx Quirúrgico:**

La resección quirúrgica es considerada como tratamiento de primera línea en la mayoría de los tumores hipofisarios, excepto en prolactinomas. La evolución de la cirugía se ha desarrollado paralela a los avances técnicos, tecnológicos y radiológicos. Actualmente existen controversias en relación a considerar la mejor técnica quirúrgica la clásica cirugía con soporte microscópico o la endoscopia. Los defensores de la primera refieren ventaja en cuanto a familiaridad técnica, y acceso directo al campo quirúrgico.<sup>(19)</sup>

Sin embargo, la vía endoscópica aporta como ventajas una buena iluminación menor mortalidad debido a un abordaje menos invasivo y la capacidad de localizar tumores residuales a través del endoscopio. Una revisión sistemática reciente que compara los resultados mediante cirugía microscópica respecto a las técnicas endoscópicas encuentra ventajas de la última sin llegar a ver diferencias estadísticamente significativas, en términos de tiempo de hospitalización y duración de la intervención, así como menos incidencia de efectos adversos como la fístula de líquido cefalorraquídeo y la necesidad de punción lumbar. No obstante, los resultados clínicos fueron similares en relación a control hormonal y lesión residual.<sup>(20)</sup>

En cuanto a complicaciones, la cirugía transesfenoidal en los tumores hipofisarios tiene un riesgo de mortalidad del 0.9%, siendo la complicación más frecuente el hipopituitarismo 19.4%, seguido de la aparición de diabetes insípida en el 17.8% de los casos y en menor porcentaje la fístula del LCR (Líquido cefalorraquídeo) y hemorragia. La RTE (Resección transesfenoidal) es la técnica de elección sin embargo debido a la extensión supra o paraselar, la intervención no siempre es curativa, persistiendo remanente tumoral que puede aumentar de tamaño a lo largo del seguimiento. Con esta técnica se consigue remisión entre el 70-90% y mejoría de la cefalea y alteración visual en el 75% aproximadamente.<sup>(21)</sup>

La cirugía debería ser realizada por un neurocirujano experimentado y acompañada por un abordaje endoscópico o microscópico; ambas técnicas presentan ventajas y limitaciones sin embargo la decisión de cual emplear depende de la experiencia y preferencia del neurocirujano.

Aunque la mayoría de los casos pueden ser operados vía transesfenoidal, la ruta transcraneal está indicada cuando la lesión tumoral se extiende a la fosa media y senos cavernosos. La mortalidad es baja (1%) sin embargo vía transcraneal el riesgo es 6%.<sup>(22)</sup> Por otra parte, la RTE repetida para tratar recurrencias o remanente tumoral tiene resultados variables, por lo que habría que considerar otras modalidades de tratamiento.

## **Radioterapia.**

Debe ser considerado en el manejo de pacientes con MAHNF particularmente cuando fracasa el tratamiento quirúrgico. Sin embargo, debido al inicio de respuesta lento y la frecuencia de hipopituitarismo secundario, es importante el seguimiento estrecho de los pacientes por si precisan tratamiento sustitutivo.<sup>(23)</sup>

La RT convencional postquirúrgica en el MAHNF está indicada en pacientes con grandes remanentes y panhipopituitarismo; distintas series describen el control tumoral tras la radioterapia desde un 87.5% hasta un 97% a 10 años de seguimiento, con una supervivencia libre de progresión del 75-90% a 20 años. Sin embargo el riesgo de hipopituitarismo está en torno al 30-88%, lo cual conlleva la necesidad de tratamiento sustitutivo de por vida.<sup>(24)</sup>

En 1951 Lars Leksell desarrolló la radioterapia esterotóxica como técnica no invasiva consistente en la administración de una alta dosis de radiación delimitada a una lesión intracraneal mediante un sistema de localización tridimensional. Para ello el paciente precisa una mascara fija que permita una seguridad milimétrica de la radiación al volumen que se pretende irradiar. Esta técnica es compatible tanto para la administración de una única dosis como fraccionada. Dentro de los distintos tipos de radiocirugía aplicados a tumores hipofisarios encontramos Gamma Knife (GK) y los sistemas que utilizan aceleradores lineales (LINAC), incluyendo la radiocirugía Cyberknife en la que un sistema robótico es capaz de ajustar el mínimo movimiento del paciente sin necesidad de una mascara rígida para inmovilizarlo. Las técnicas esterotóxicas que engloban la radiocirugía pretenden disminuir las complicaciones de la radioterapia a largo plazo, al irradiar zonas mas localizadas, con mayor gradiente entre el tumor y el tejido adyacente. No se ha podido demostrar todavía menos efectos secundarios que con RT convencional, porque no hay suficientes datos a largo plazo. La precisión de estas técnicas es de 1-2mm a diferencia de la RT convencional que es de 3-5mm. Independientemente de la modalidad de radiocirugía es necesaria una imagen clara y segura del objetivo. Las técnicas modernas consisten en la adquisición de imágenes de RMN con contraste con cortes finos (1mm) para definir el tumor del área selar.



En MAHNF se ha descrito en todos los estudios buenos resultados en relación al control del tamaño tumoral. Los estudios más recientes muestran rangos de control del 87-97% y de regresión tumoral del 42.78%. Los factores de control tumoral descritos son diversos entre los distintos estudios así como el criterio de control del tamaño tumoral. Los pacientes con mayor tendencia a la recurrencia son los que presentan invasión dural, invasión en senos cavernosos o aquellos silentes del corticotropo.

Se ha descrito neuropatía óptica en 1-3% de los pacientes. Dado el corto tiempo de seguimiento en las diferentes series no hay datos publicados de EVC, segundos tumores ni disfunción neurocognitiva. No parece haber diferencias en la eficacia y seguridad respecto a la radiocirugía y RT convencional.

El tratamiento de elección de los MAHNF es la resección transesfenoidal del tumor. Aún en manos expertas, los MAHNF tienen un riesgo de recurrencia del 20-30%, por lo tanto es necesaria la vigilancia con RMN, en el postoperatorio a los 3 meses y después al menos una vez al año los primeros cinco años, si no hay recurrencia los estudios de imagen podrán realizarse cada dos años por los siguientes seis años. En caso de remanente sin alteraciones en el campo visual pueden manejarse de forma conservadora y vigilar con RMN cada año. <sup>(25)</sup>

Una proporción significativa de estos tumores pueden recurrir después del tratamiento quirúrgico. La segunda línea de tratamiento es la radioterapia en sus distintas modalidades, se ha demostrado que la radioterapia postquirúrgica puede reducir en promedio la recurrencia en un 40%, por lo que algunos centros continúan esta práctica.<sup>(26)</sup> Sin embargo los beneficios de la radioterapia deberían de valorarse junto a posibles efectos adversos, como ya se han comentado, sin embargo el uso de nuevas técnicas de radiación ha hecho que las complicaciones sean menos frecuentes.<sup>(27)</sup>

No existe una guía de tratamiento estrictamente para el manejo de pacientes con remanente tumoral hipofisario postquirúrgico, sin embargo en una revisión sistemática se ha demostrado que la radioterapia fraccionada para el manejo del remanente tumoral ofrece un bajo promedio de recurrencia (OR:0.004;95% CI:0.01-0.20; p<0.0001)

La recurrencia de MAHNF después de la resección inicial es reportada de 20 a 49% a 10 años de seguimiento, dependiendo las diferentes series; aquellas lesiones con invasión al seno cavernoso, grandes remanentes o localización extraselar son mas susceptibles de recrecimiento.

En general se ha descrito una variación del 83-100% en el control del remanente tumoral en el MAHNF con radiocirugía en dosis de 12 a 20 Gy en diferentes series. En cuanto a radioterapia fraccionada las dosis recomendadas son 45 a 54 Gy con 1.8 a 2 Gy por fracción, y el control del tumor se ha reportado de 74 a 100%.

La radiocirugía con Gamma Knife ha demostrado eficacia en un 60 a 78% durante el seguimiento de 45 a 78 meses con recurrencias entre el 3 y 7 %.<sup>(28,29)</sup>

### **3.0 PREGUNTAS DE INVESTIGACION**

1. ¿Cuál es el tamaño tumoral de los pacientes con remanente de macroadenomas de hipófisis no funcional sometidos a radiocirugía, antes de la administración de la radiación y en la última visita de seguimiento?

### **4.0 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En los pacientes con remanente tumoral posterior a la resección transesfenoidal puede considerarse tratamiento multimodal sin embargo de acuerdo a diferentes series se ha demostrado que la radiocirugía tiene un alto porcentaje de control del remanente tumoral a largo plazo, por lo que podría considerarse tratamiento de segunda línea, como ya se comentó se carece de una guía de manejo en este tipo de pacientes; en nuestro centro tenemos más de 400 pacientes con MAHNF de los cuales un alto porcentaje han sido candidatos para tratamiento de segunda línea (radioterapia convencional y radiocirugía), motivo por el cual es necesario conocer las características clínicas, bioquímicas y estructurales en el seguimiento de estos pacientes para evaluar la respuesta y eficacia a este tipo de tratamiento, y de esta manera emitir recomendaciones para el seguimiento de nuestros pacientes.

### **5.0 JUSTIFICACION**

En el servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del CMN "Siglo XXI", se cuenta con más de 400 pacientes en la clínica de adenomas hipofisarios no funcionales. No existe información actual en nuestro medio sobre la respuesta y evolución de los pacientes que recibieron tratamiento de segunda línea con radiocirugía y remanente tumoral posterior a resección de la lesión.

## **6.0 HIPÓTESIS**

La reducción del remanente tumoral será de un 30% al comparar el tamaño tumoral antes de la aplicación de la radiocirugía y al final del seguimiento en la clínica de MAHNF.

## **7.0 OBJETIVOS**

### **PRIMARIO**

1. Comparar el volumen tumoral antes de la radiocirugía y durante la última cita en la clínica de MAHNF.

### **SECUNDARIOS**

1. Determinar las características clínicas, bioquímicas y evolución posterior a la radiocirugía en pacientes atendidos en la clínica de macroadenomas de hipófisis no funcionales con remanente tumoral posterior a resección quirúrgica de la lesión.
2. Determinar los efectos secundarios relacionados a la radioterapia como la presencia de tumores secundarios, neuropatía óptica o enfermedad vascular cerebral.

## **8.0 MATERIAL Y MÉTODOS**

### **DISEÑO.**

Observacional, transversal, analítico.

### **UNIVERSO DE TRABAJO.**

Clínica de adenomas hipofisarios no funcionales del Servicio de Endocrinología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

### **POBLACIÓN BLANCO.**

Pacientes adultos con diagnóstico de adenoma hipofisario no funcional con remanente tumoral posterior a resección quirúrgica, que recibieron radiocirugía y continúan en vigilancia

## 9.0 CRITERIOS DE SELECCIÓN

### CRITERIOS DE INCLUSION:

- Pacientes de ambos géneros.
- Mayores de 16 años de edad.
- Pacientes en seguimiento por la clínica de MAHNF que hayan recibido como tratamiento adyuvante de control tumoral la aplicación de radiocirugía.
- Que cuenten con un expediente clínico, bioquímico y radiológico completo.
- Con carta de consentimiento informado firmada.

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes con diagnóstico de enfermedad vascular y neoplasias del sistema nervioso central previo a la radiocirugía.
- Pacientes con pérdida de seguimiento en la consulta externa de endocrinología.

### CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

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

## 10.0 DEFINICIÓN DE VARIABLES

### VARIABLE DEPENDIENTE

#### REDUCCION TUMORAL

- Tipo de variable: Cuantitativa
- Escala de medición: Continua
- Unidad de medición: milímetros cúbicos
- Definición conceptual: Cálculo del tamaño tumoral al inicio y en forma anual mediante el uso de la fórmula de DiChiro-Nelson: eje anteroposterior x cefalocaudal x transcursal) x 3.1416 / 6.
- Definición operacional: Realización de una resonancia pre-radiocirugía y posteriormente en forma anual, de donde se obtendrá los datos para realizar el cálculo del volumen tumoral y posterior comparación de la reducción tumoral.

### VARIABLE INDEPENDIENTE

#### RADIOCIRUGIA

- Tipo de variable: Cuantitativa
- Escala de medición: Continua
- Unidad de medición: Gy
- Definición conceptual: La radiocirugía es una modalidad de radioterapia que puede administrarse de diferentes formas: a) como una única dosis mediante un acelerador lineal modificado: con acelerador lineal de fotones rayos X y guía estereotáctica, b) mediante Gamma knife (GK): con Cobalto-60 y guía estereotáctica y c) Cyber Knife (CK): acelerador lineal de fotones rayos X y máscara esterotáctica que permite hipofraccionamiento en 3–5 sesiones.
- Definición operacional: Cantidad de Gy aplicados durante la sesión de radiocirugía.

## OTRAS VARIABLE DE INTERES

### Edad

- Tipo de variable: Cuantitativa
- Escala de medición: Continua
- 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.

### Género

- Tipo de variable: cualitativa.
- Escala de medición: nominal dicotómica.
- Unidad de medición: masculino o femenino.
- Definición conceptual y operacional: el asignado desde el nacimiento del paciente. Edad

### Déficit hormonal

- Tipo de variable: Cualitativa
- Escala de medición: Nominal Dicotómica
- Unidad de medición: Sí/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  $< 5 \mu\text{g/dl}$  o que se encuentren con sustitución hormonal
- Panhipopituitarismo: Pacientes que cumplan el diagnóstico de hipogonadismo, hipotiroidismo e hipocortisolismo

#### 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.

#### Enfermedad cerebrovascular

- 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 neoformativo 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.

## **11.0 DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO**

Se captaron pacientes del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI con MAHNF. Todos los pacientes con MAHNF que recibieron radiocirugía como segunda línea de tratamiento fueron invitados a participar en el estudio previa firma de una carta de consentimiento informado.

Se recabaron los datos clínicos a través de la entrevista médica y revisión de expedientes, así como datos bioquímicos y RMN a través de la base de datos MODULAB e IMPAX y revisión de expediente clínico.

Se realizó el cálculo del volumen tumoral mediante la fórmula de Di-Chiro-Nelson en la resonancia previa a la radiocirugía y de igual forma en la resonancia durante la visita más reciente a la clínica de MAHNF. Se vaciaron los datos en la base de datos correspondiente para realizar la comparación de los volúmenes.

## **12.0 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos. Se utilizó estadística descriptiva, con medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo a la distribución de cada una de las variables. Se estableció normalidad con la prueba de Shapiro-Wilk.

La comparación de proporciones se realizó con  $X^2$  o prueba exacta de Fisher de acuerdo al valor esperado en tablas para las variables categóricas.

Para el análisis de las variables cuantitativas en grupos independientes se utilizó prueba t-student o U-MannWitney de acuerdo a la distribución de las variables. En el caso de las variables cuantitativas en grupos dependientes se utilizó la prueba de Wilcoxon.

La significancia estadística se estableció con un valor de  $p < 0.05$ . Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 19, STATA versión 15.0.

### **13.0 FACTIBILIDAD**

- Recursos humanos.

La revisión de los expedientes, la recolección de los datos y el análisis de los resultados se realizó en su totalidad por los autores del presente protocolo de estudio.

- Recursos materiales.

El estudio se realizó dentro de las instalaciones del Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social. Se utilizaron los expedientes clínicos de los pacientes elaborados por el personal médico del mismo servicio. El registro de los datos y el análisis de los resultados se realizaron en equipo de cómputo propiedad de los investigadores.

- Recursos financieros.

La realización de este protocolo de investigación no requiere recursos financieros extraordinarios, ya que se incluyeron sólo pacientes con atención médica y exámenes de laboratorio y gabinete realizados dentro de las instalaciones del Instituto Mexicano del Seguro Social.

## 14.0 ASPECTOS ÉTICOS

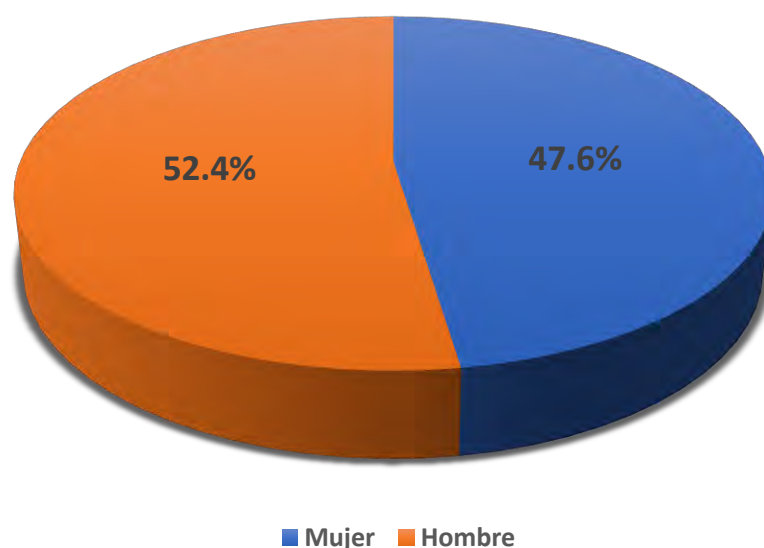
Se trata de un estudio descriptivo, en el que no se realiza ninguna intervención experimental más allá de lo requerido en el tratamiento habitual de los pacientes. Se considera de riesgo menor al mínimo según el Reglamento de la Ley General de Salud (RLGS) en materia de investigación con humanos, que es el que aplica para estudios prospectivos que emplean el uso de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnóstico o tratamientos rutinarios. Sin embargo, debido a la utilización y almacenamiento de material biológico, se solicitó una carta de consentimiento informado.

Se garantiza la confidencialidad de la información obtenida y en todo momento se respetará la privacidad de los pacientes. Se informará a los mismos que de no aceptar participar en el estudio, su tratamiento y atención en el instituto no se verán afectados y se les proporcionará copia del consentimiento informado. **Anexo 1.**

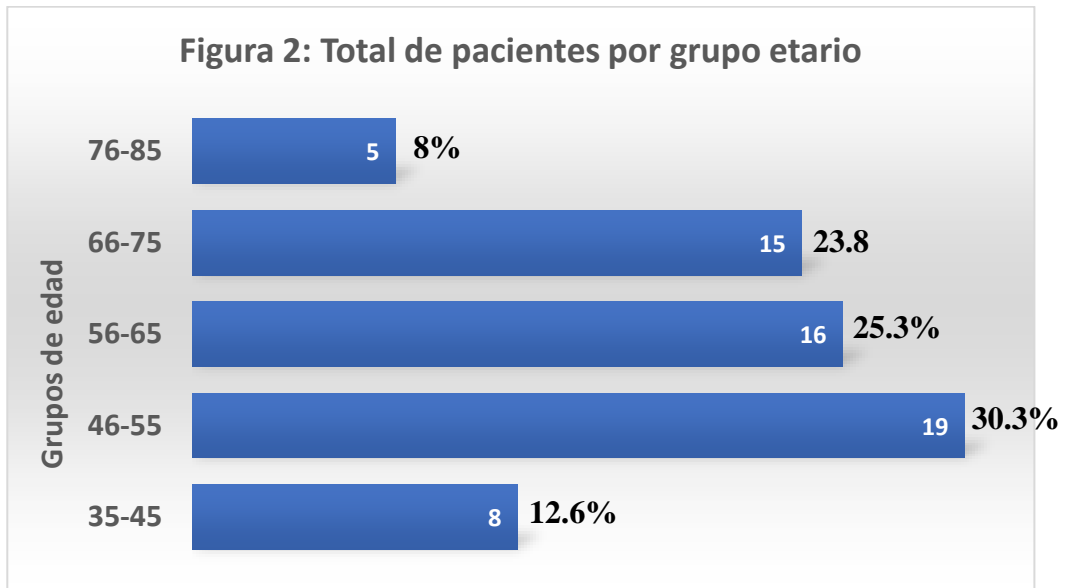
## 15.0 RESULTADOS

Se analizaron un total de 67 pacientes en seguimiento de la clínica de adenomas hipofisarios no funcionales, de la consulta externa; se descartaron 4 pacientes por encontrarse aún bajo protocolo de radiocirugía y se incluyeron a 63 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión con una media de seguimiento en el servicio de 103 meses desde el momento de diagnóstico hasta la realización del presente estudio. De los resultados analizados 47.6% (n=30) fueron mujeres y 52.4% (n=33) fueron hombres. (Figura 1).

**Figura 1: Distribución por género**



La media para la edad fue de 57.93 años al momento del diagnóstico, con un mayor porcentaje de presentación en el grupo de pacientes de los 46 a 55 años de edad (Figura 2).



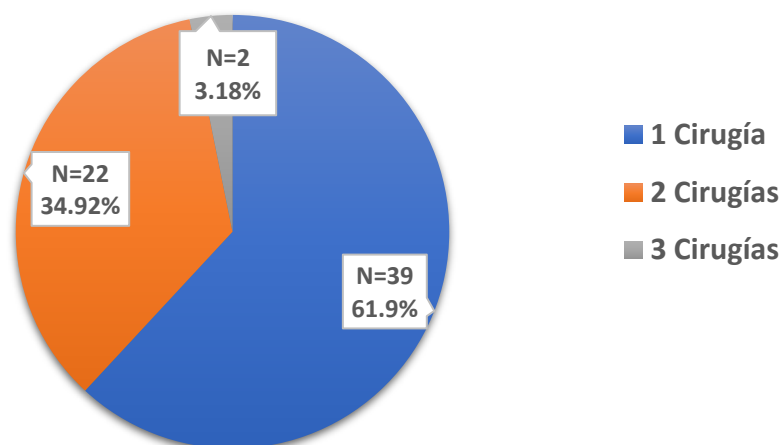
Las características basales de los 63 pacientes analizados al momento del diagnóstico tenían un tumor gigante (>3cm) 38.10% (n=24), además de síntomas previos al diagnóstico como déficit visual campimétrico en un 90.48% (n=57) y hasta un 93.65% (n=59) de los pacientes presentaban cefalea, por otro lado el 33.3% (n=21) se presentaron con datos de hipertensión endocraneal y un 9.52% (n=6) con apoplejía al diagnóstico. Aquellos diagnosticados como incidentalomas corresponden a un 4.76% (n=3). (Tabla 1)

<b>Tabla 1. Características de los pacientes al momento del diagnóstico</b>	
Edad	57.93 años
Género	Mujer: 47.6% (30) Hombre: 52.4% (33)
Tumor >3cm	38.10% (24)
Déficit visual	90.48% (57)
Cefalea	93.65% (59)
HIC	33.3% (21)
Apoplejía	9.52% (6)
Incidentaloma	4.76% (3)

Del total de pacientes se analizaron el número de cirugías previas, considerado como tratamiento primario y el tipo de radiocirugía con cyberknife como tratamiento secundario.

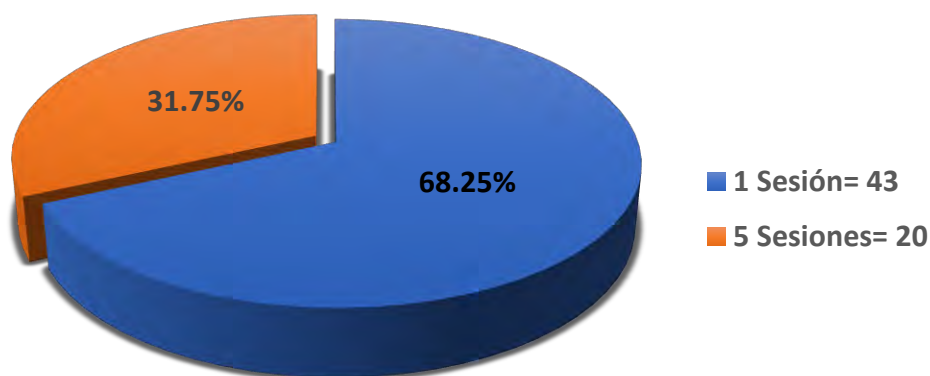
En cuanto al tratamiento primario, correspondiendo, al número de procedimientos previos a la radiocirugía el 61.9% (n=39) una cirugía, 34.92% (n=22) a dos cirugías y solo el 3.18% (n=2) había sido intervenido en 3 ocasiones (Figura 3).

**Figura 3: Tratamiento quirúrgico previo a radiocirugía.**

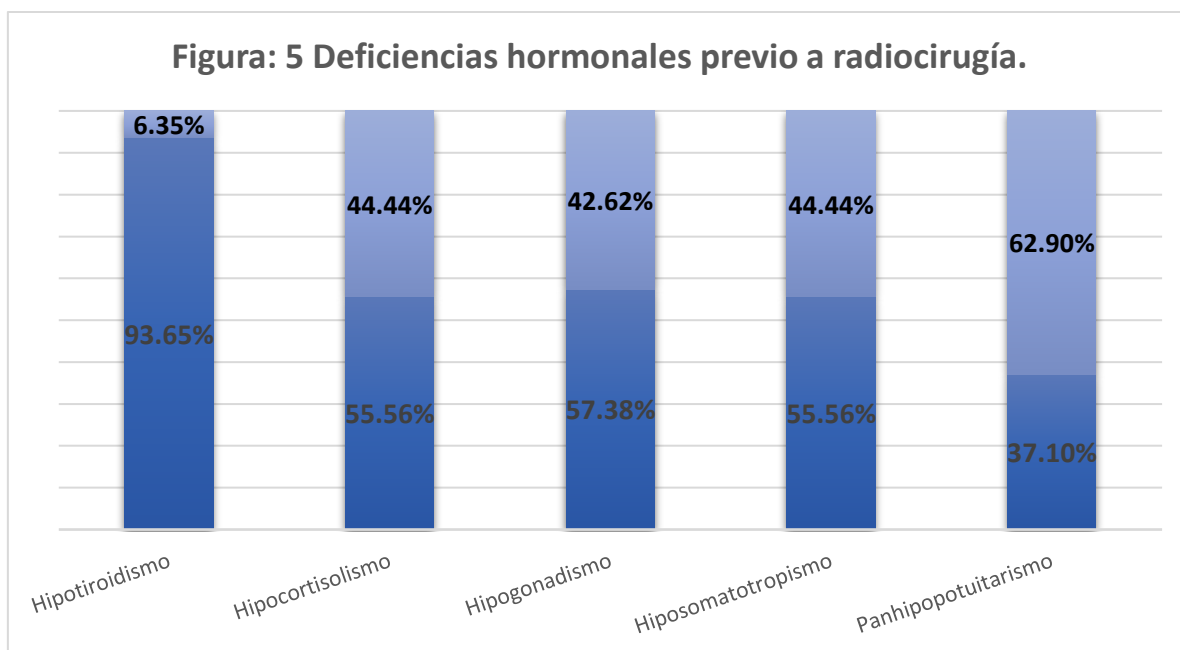


Del tratamiento secundario con radiocirugía en modalidad de una sola sesión, fueron 68.25% (n=43) e hipofraccionada en 5 sesiones el 31.75% (n=20) (Figura 4).

**Figura 4: Número de sesiones Cyber-Knife**



La evaluación hormonal antes de programar la radiocirugía demostró un total de pacientes con hipotiroidismo 93.65% (n=59), hipocortisolismo 55.56% (n=35), diabetes insípida 30.19% (n=19), hipogonadismo 57.38% (n=35), hiposomatotropismo 55.56% (n=35) y panhipopituitarismo 37.1% (n=23). (Figura 5)



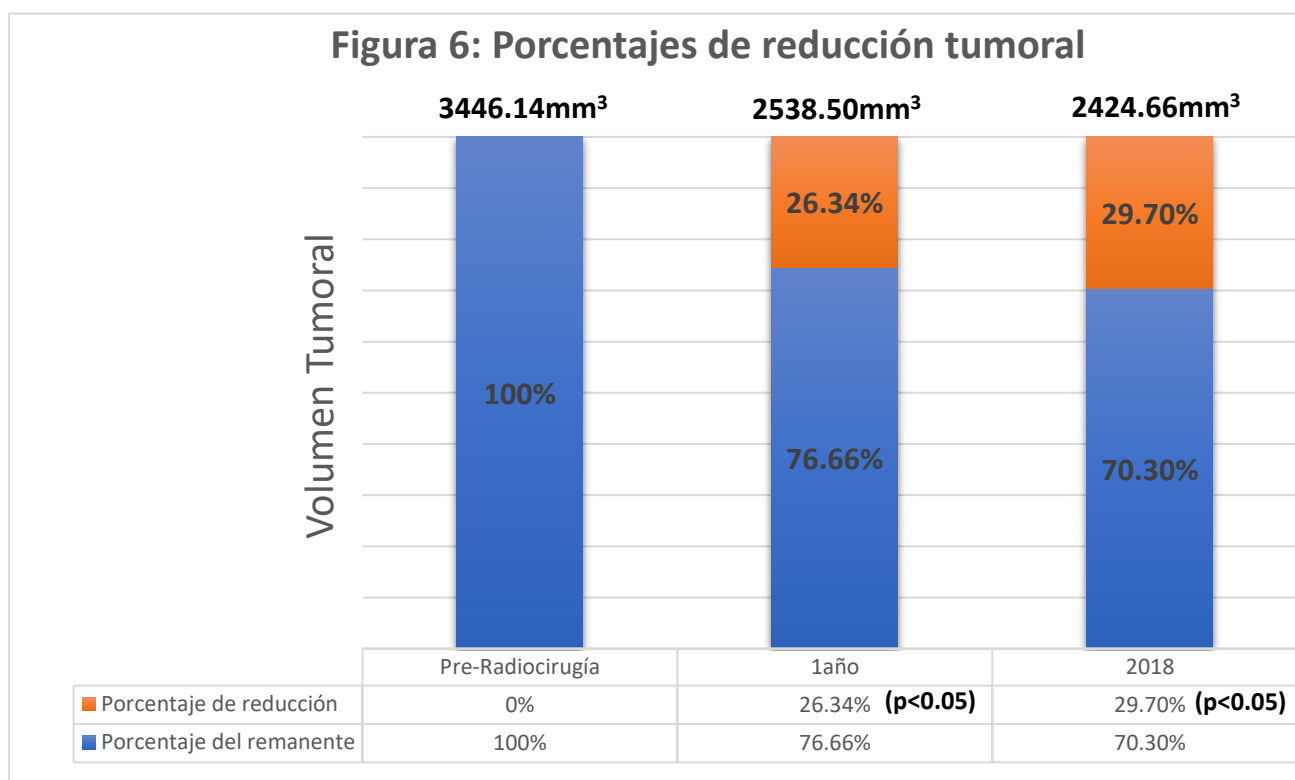
Como ya se ha mencionado hasta un 38.9% del total de pacientes tenían un tumor gigante al momento del diagnóstico, lo cual se considera un factor de riesgo para remanente tumoral postquirúrgico, para determinar la eficacia de la radiocirugía como terapia de segunda línea, se analizó el volumen tumoral mediante la fórmula de Di Chiro-Nelson (Cuadro 1), previo a la indicación de cyberknife y en el seguimiento anual en aquellos que contaban con imagen de resonancia magnética, o bien hasta la última evaluación en la clínica de adenomas no funcionales.

$$\text{Volumen} = (\text{Diámetros: Sagital} \times \text{Coronal} \times \text{Axial}) \pi / 6$$

Cuadro 1: Fórmula Di Chiro-Nelson

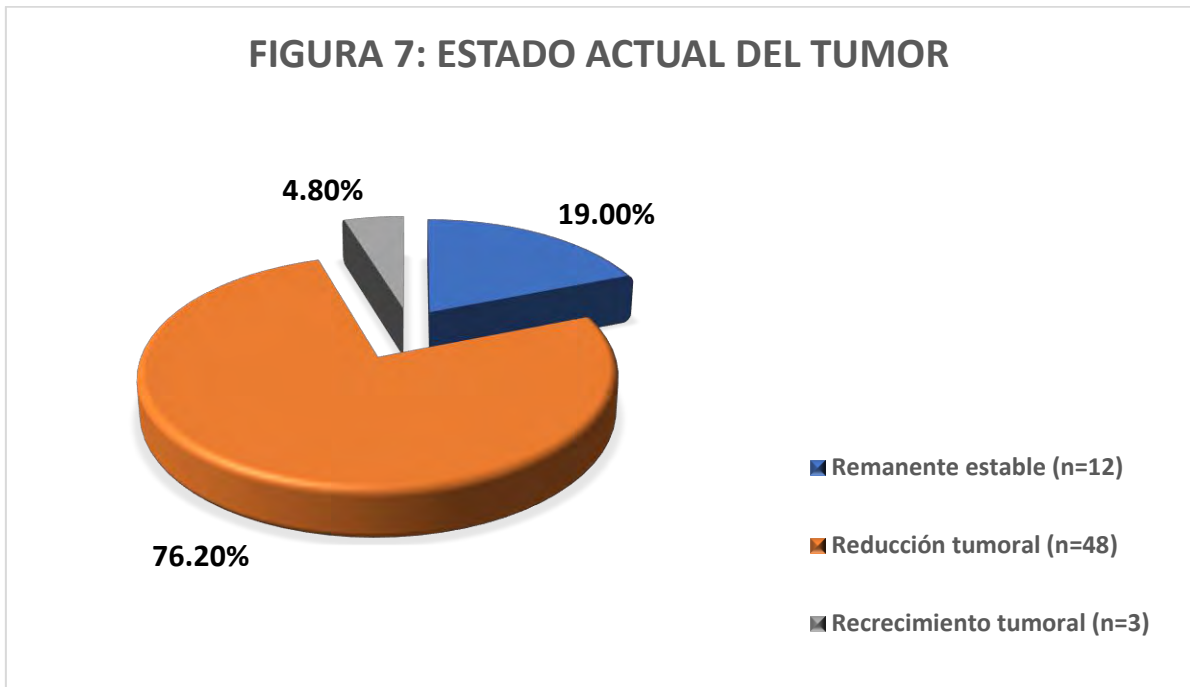
Se determinó una media de volumen tumoral pre-radiocirugía de 3446.14mm<sup>3</sup> y en la evaluación al año con una media de volumen tumoral de 2538.50, logrando reducir 907.64mm<sup>3</sup> (Figura 6), considerando valores máximos de 23054.10 y en el mínimo sin evidencia de remanente tumoral.

Tomando en consideración el seguimiento a 103 meses en la última evaluación (2018) de los pacientes encontramos en comparación al volumen tumoral inicial una media de 2424.66mm<sup>3</sup>, con una reducción de 1021.48mm<sup>3</sup> (Figura 6), con valores superiores de 18765.82 e inferiores nuevamente con reporte sin remanente tumoral. Logrando mantener una reducción del volumen tumoral del 29.7% a largo plazo, con significancia estadística ( $p < 0.05$ ) al comparar la reducción al final del seguimiento.





De acuerdo a los resultados obtenidos, el estado actual del volumen tumoral, posterior a la terapia de segunda línea con cyberknife, encontramos una reducción tumoral en el 76.2% (n=48) de los pacientes, remanente tumoral estable en el 19% (n=12) y recrecimiento tumoral en 4.8% (n=3). (Figura 7).



## 16.0 DISCUSION

Los adenomas no funcionales constituyen un subconjunto significativo de todos los adenomas hipofisarios. Aunque en general se consideran tumores benignos, la dificultad de realizar una resección completa y la tendencia a la recurrencia de los adenomas pueden hacer que algunos tumores sean difíciles de tratar. Los tumores invasores recurrentes o residuales se asocian a una morbilidad significativa durante la vida de los pacientes. En el presente estudio se evaluó la respuesta del tratamiento secundario con radiocirugía en los pacientes con remanente tumoral hipofisario operados de adenomas no funcionales. Como se ha reportado en diferentes series las características clínicas al momento del diagnóstico son variables, en la población estudiada se demostró un mayor porcentaje de MAHNF en el grupo de edad de los 46-55 años de edad al momento del diagnóstico, recordando que el pico de incidencia suele ser bimodal entre los 24-45 y 60-70 años de edad; considerando que nuestro hospital al ser un centro de referencia nuestra la población al momento del diagnóstico con una presentación de síntomas compresivos por el tamaño tumoral, determinando déficit visual campimétrico en un 90.48% (n=57), 93.65% cefalea e incluso casos de hipertensión endocraneal (HIC) en el 33.3% de los casos. En relación al tamaño tumoral se catalogó como gigante (>3cm) en el 38.1%. Similar a otras series en nuestra población el síntoma principal fue la cefalea y en cuanto a los casos de HIC con un mayor porcentaje de presentación.

Por otro lado en la evaluación hormonal el eje con mayor afectación fue el tirotripo en un 93.65% en comparación a la literatura donde el principal eje afectado es el gonadotropo hasta en un 77% y el eje tiroideo en un 22%<sup>(14)</sup>

En cuanto a la radiocirugía (cyberknife) el 68.25% recibieron modalidad de una sola sesión y 31.75% en modalidad de 5 sesiones, de acuerdo al análisis estadístico se demostró significancia al lograr una reducción del volumen tumoral a largo plazo, comparando el volumen inicial y el volumen al final de la evaluación, manteniendo una disminución en el 76.2% de todos los casos, con una reducción del volumen tumoral del 29.7% correlacionando con nuestra hipótesis; y solo un 4.8% de los pacientes presentaron recrecimiento tumoral, el resto de los casos, si bien, no presentó reducción han manteniendo remanente

tumoral estable. Cabe mencionar que se documentaron 2 casos con remisión completa. En comparación a la literatura mundial con una reducción tumoral similar a lo reportado ya que ha demostrado eficacia en un 60 a 78% durante el seguimiento de 45 a 78 meses con recurrencias entre el 3 y 7 %.<sup>(28,29)</sup>

Por último, hasta la última evaluación no se demostró la presencia de complicaciones secundarias a la radiocirugía, mismas que se han presentado en otras series en bajos porcentajes, como neuritis óptica en un 1.5% y neoplasias inducidas por radiación en 2% a 10 años y 2.4% a 20 años. Y en la evaluación hormonal durante el seguimiento sin identificar nuevas deficiencias muy probablemente a que un alto porcentaje previo a la radiocirugía presentaban algún déficit hormonal e incluso panhipopituitarismo en el 37.1% de los casos.

## **17.0 CONCLUSIONES**

La radiocirugía en modalidad cyberknife es una opción terapéutica como segunda línea, en el manejo de los MAHNF con remanente postquirúrgico, demostrando un buen control en el volumen tumoral, por otro lado en nuestro estudio no se han reportado complicaciones, y dado el corto tiempo de seguimiento en las diferentes series no hay datos publicados de EVC, segundos tumores ni disfunción neurocognitiva, sin embargo la posibilidad de presentarse obliga a continuar vigilancia, así como del volumen tumoral.

No parece haber diferencias en la eficacia y seguridad respecto a la radiocirugía. Sin embargo algunas limitaciones en nuestro estudio ha sido el seguimiento, ya que algunos pacientes tenían menos de 12 meses posteriores a la radiocirugía y por otro lado el tamaño de la muestra fue de 63 pacientes. En el contexto del análisis de nuestro estudio, sirve de base para dar continuidad a la vigilancia de nuestros pacientes y tener un panorama de las condiciones clínicas iniciales y posibles complicaciones asociadas para una mejor atención y futuros estudios sobre radiocirugía en MAHNF e incluso a valorar como terapia inicial en casos seleccionados, al tener una buena respuesta en el control y remisión tumoral.

## 17.0 BIBLIOGRAFIA

1. Manojlovik-Gacic E, Engstrom BE, Olivera CB. Histopathological classification of non-functioning pituitary neuroendocrine tumors. *Pituitary*. 2018;21(2):119 – 129.
2. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Vechione-Koval T, Wolinsky Y, et al. CBTRUS Statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010-2014. *Neuro Oncology*. 2017;19(S5):1 – 88.
3. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer*. 2004;(101):613 – 619.
4. Hall WA, Luciano MG, Doppman JL, Patronas NJ, Oldfield EH. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers. *Ann Intern Med*. 1994; 120(10):817 – 820.
5. Orija IB, Weil RJ, Hamrahian AH. Pituitary incidentaloma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;(26):47 – 68.
6. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). *Mol Cell Endocrinol*. 2014;(386):2 – 15.
7. Roelfsema F, Nienke R, Pereira A. Clinical factors involved in the recurrence of pituitary adenomas after surgical remission: a structured review and meta-analysis. *Pituitary*. 2012;(15):71 – 83
8. Melmed S. Pathogenesis of pituitary tumors. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;(7):257 – 266.

9. Verges B, Boureille F, Goudet P, Murat A, Beckers A, Sassolas G, et al. Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France-Belgium MEN1 multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;(87):457 – 465
10. Newey PJ, Nesbit MA, Rimmer AJ, Head RA, Gorvin CM, Attar M, et al. Whole-exome sequencing studies of nonfunctioning pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;(98):796 – 800.
11. Heaney AP. Clinical review: pituitary carcinoma: Difficult diagnosis and treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;(96):3649 – 3660.
12. Mercado M, et al. Clinically non-functioning pituitary adenomas: Pathogenic, diagnostic and therapeutic aspects. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017;(82):1 – 12.
13. Øystese KA, Evang JA, Bollerslev J. Non-functioning pituitary adenomas: growth and aggressiveness. *Endocrine.* 2016;(53):28 – 34.
14. Dekkers OM, Pereira AM, Romijn JA. Treatment and follow-up of clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;(3):3717 – 3726.
15. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, et al; Endocrine Society. Pituitary incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(4):894 – 904.
16. Alameda H, Vargas M. Treatment of clinically non-functioning pituitary adenomas. *Endocrinol Nutr.* 2010 Feb;57(2):71 – 81.
17. Wass JA, Karavitaki N. Nonfunctioning pituitary adenoma: the Oxford experience. *Nat Rev Endocrinol.* 2009 Sep;5(9):519 – 522.
18. Dekkers OM, Pereira AM, Roelfsema F, Voormolen JH, et al. Observation alone after transsphenoidal surgery for nonfunctioning pituitary macroadenoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 May;91(5):1796 – 1801.

19. Powell M, Gnanalingham K. Endoscopic transphenoidal pituitary surgery: is it here to stay? *Br J Neurosurg.* 2007 Aug;21(4):315 – 317.
20. Rotenberg B, Tam S, Ryu WH, Duggal N. Microscopic versus endoscopic pituitary surgery: a systematic review. *Laryngoscope.* 2010 Jul;120(7):1292 – 1297.
21. Nomikos P, Ladar C, Fahlbusch R, Buchfelder M. Impact of primary surgery on pituitary function in patients with nonfunctioning pituitary adenomas – a study on 721 patients. *Acta Neurochir (Wien).* 2004;(146):27 – 35.
22. Castinetti F, Dufour H, Gaillard S, Jouanneau E, Vasiljevic A, Villa C. Non-functioning pituitary adenoma: when and how to operate? What pathologic criteria for typing. *Ann Endocrinol.* 2015;(76):220 – 227.
23. Loeffler JS, Shin HA. Radiation therapy in the management of pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul;96(7):1992 – 2003.
24. Chang EF, Zada G, Kim S, Lamborn KR, Quiñones-Hinojosa A, Tyrrell JB, et al. 2008 Long-term recurrence and mortality after surgery and adjuvant radiotherapy for nonfunctional pituitary adenomas. *J Neurosurg.* 2008;(108):736 – 774.
25. Chanson P, Raverot G, Castinetti F, Cortet-Rudelli C, Galland F, Salenave S, et al. Management of clinically non-functioning pituitary adenoma. *Ann Endocrinol (Paris).* 2015;(76):239 – 247.
26. Vargas G, González B, Mendoza V, Guinto G, López-Félix B, Mercado M. Efficacy and safety of external beam radiation therapy in non-functioning pituitary adenomas: a case-control, nested in a cohort study. *J Radiotherapy Pract.* 2014;(13):87 – 92.

27. Ntali G, Karavitaki N. Efficacy and complications of pituitary irradiation. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015;(44):117 – 126.
28. Castinetti F, Regis J, Dufour H, et al. Role of stereotactic radiosurgery in the management of pituitary adenomas. *Nat Rev Endocrinol* 2010;(6): 214 – 23.
29. Sheehan JP, Starke RM, Mathieu D, Young B, Sneed PK, et al. Gamma knife radiosurgery for the management of nonfunctioning pituitary adenomas: a multicenter study. *J Neurosurg.* 2013;(119):446 – 456.

## 18.0 ANEXO 1. Carta de consentimiento informado



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN  
Y POLITICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO  
(ADULTOS)**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	"RADIOCIRUGIA COMO TERAPIA DE SEGUNDA LINEA EN PACIENTES CON REMANENTE TUMORAL OPERADOS DE MACROADENOMA DE HIPOFISIS NO FUNCIONAL."
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica
Lugar y fecha:	México D.F. a
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	<p>El servicio de endocrinología del Hospital de Especialidades CMN "Siglo XXI" cuenta con una clínica de macroadenomas de hipófisis no funcionales con seguimiento aproximadamente de 700 pacientes.</p> <p>Los adenomas hipofisarios no funcionales están entre los tumores más comunes de la región selar. Debido a síntomas compresivos se ha realizado resección de la lesión, sin embargo en aquellos pacientes con remanente existen otras formas de tratamiento y actualmente la radioterapia en sus diferentes modalidades han demostrado eficacia en el control del crecimiento tumoral, por lo que aquellos pacientes con remanente en nuestra unidad serán candidatos a tratamiento de segunda línea con radioterapia.</p>
Procedimientos:	Usted fue candidato a una terapia de segunda línea como la radiocirugía, por lo que fue referido al servicio de Radioterapia en el Hospital de Oncología del CMN SXXI, donde complementó su tratamiento.
Posibles riesgos y molestias:	Su participación en este estudio no constituye un riesgo agregado a su tratamiento. Al recibir la radiocirugía usted recibió la información de que como efecto secundario a la radiación puede sufrir deficiencias hormonales, tener tumores del sistema nervioso central y daño en su nervio óptico. Todos estos datos serán recabados en esta investigación.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	El objetivo del tratamiento de segunda línea con radioterapia es control del crecimiento tumoral y supervivencia libre de progresión.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Los resultados del seguimiento y evaluaciones se le darán a conocer y se le explicará el plan a seguir. La información que tomemos de su expediente será estrictamente confidencial.
Participación o retiro:	Su participación en este estudio de investigación es estrictamente voluntaria. Usted puede decidir participar o no así como retirarse del estudio en cualquier momento sin penalidad. Si usted decide no participar su atención en el instituto seguirá de manera habitual sin ninguna restricción al tratamiento.
Privacidad y confidencialidad:	Los datos de su enfermedad serán manejados de forma confidencial y codificados para el análisis final, de tal forma que se mantenga la privacidad de los mismos.



En caso de colección de material biológico (si aplica): No aplica

No autoriza que se tome la muestra.

Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.

Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica): No aplica

Beneficios al término del estudio:

Al término del estudio tendremos conocimiento sobre las características de los pacientes con MAHNF atendidos en la clínica, lo cual permitirá orientar el tratamiento y seguimiento, así como la generación de nuevos estudios clínicos para mejorar la atención.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable: Dra. Guadalupe Vargas Ortega, matrícula 99379784 Tel: (55) 56276900 ext 21551, Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Endocrinología, Av. Cuauhtemoc 330, 4to piso, México D.F., CP. 06700, con dirección de correo electrónico: [gvargas\\_ortega@hotmail.com](mailto:gvargas_ortega@hotmail.com)

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: [comision.etica@imss.gob.mx](mailto:comision.etica@imss.gob.mx)

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del sujeto

Testigo 1

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

**Clave: 2810-009-013**

## Anexo 2. Hoja de recolección de datos.



CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
Hospital de Especialidades "Dr Bernardo Sepúlveda"  
Servicio de Endocrinología  
HOJA DE PACIENTES CON MAHNF Y RADIOTERAPIA



Nombre: \_\_\_\_\_  
 Número de afiliación: \_\_\_\_\_  
 Edad actual: \_\_\_\_\_ años      Género: (M) (F)  
 Teléfono: \_\_\_\_\_

### Datos de la radioterapia (RT):

Número de cirugías previas (anotar años):		
Tipo de RT:	Convencional ( )	Gamma Knife ( )
Edad a la que recibió la RT:	Fecha de la RT (mes y año):	Tiempo desde la RT:
Hipogonadismo	Pre RT (si) (no)	Pos RT (si) (no)
Hipotiroidismo	Pre RT (si) (no)	Pos RT (si) (no)
Hipocortisolismo	Pre RT (si) (no)	Pos RT (si) (no)
Hiposomatotropismo	Pre RT (si) (no)	Pos RT (si) (no)
Valor del Index (IGF del paciente/IGF referencia a edad y sexo)		
Edad      Hombres      Mujeres		
18-30      172-432      151-353		
31-40      122-304      116-249		
41-50      87-190      84-191		
51-60      54-177      54-177		
>60      56-140      56-140		
Panhipopituitarismo	Pre RT (si) (no)	Pos RT (si) (no)

Antecedentes Heredo-Familiares (anotar padre, madre, # de hermanos y/o tipo de fam. por rama materna o paterna)

DM2 (si) (no) ¿quién(es)? \_\_\_\_\_  
 HAS (si) (no) ¿quién(es)? \_\_\_\_\_  
 Dislipidemia (si) (no) tipo \_\_\_\_\_ ¿quién(es)? \_\_\_\_\_  
 DM2 + HAS (si) (no) ¿quién(es)? \_\_\_\_\_  
 DM2 + HAS + dislipidemia (si) (no) ¿quién(es)? \_\_\_\_\_  
 Enfermedad isquémica (si) (no) ¿quién(es)? \_\_\_\_\_ Tipo \_\_\_\_\_  
 Edad del familiar(es) a la que se presentó la enf. Isquémica: \_\_\_\_\_

Antecedentes Personales Patológicos (describa tiempo de evolución y tratamiento actual)

Diabetes mellitus tipo 2
Hipertensión arterial
Dislipidemia

Variables antropométricas

Cadera (cm): \_\_\_\_\_ Cintura (cm): \_\_\_\_\_ Talla (m): \_\_\_\_\_

	Pre RT	Pos RT
Peso (kg)		
IMC (kg/m <sup>2</sup> )		
Obesidad	(si) (no)	(si) (no)
Tabaquismo	(si) (no)	(si) (no)

Variables clínico/bioquímicas

	Pre RT	Pos RT
Glucosa d ayuno (mg/dL)		
Insulina de ayuno (mUI/mL)		
Glucosa pos carga (mg/dL)		
Insulina pos carga (mUI/mL)		
HOMA-IR [(glucosa mg/dL) X insulina mUI/mL] ÷ 405		
HOMA-B (%) (360 x insulina mUI/mL ÷ glucosa mg/dL – 63)		
HbA1c (%)		
Hipertensión Arterial Sistémica	(si) (no)	(si) (no)
TA Sistólica (mmHg)		
TA Diastólica (mmHg)		
Dislipidemia	(si) (no)	(si) (no)
Triglicéridos (mg/dL)		
C-HDL (mg/dL)		
C-LDL (mg/dL)		

Observaciones:

Nombre	Fecha de CK	RMN					
		Inicial	PreRT	1 año	2 años	3 años	4 años