

Trabajo original

Adenomas no funcionantes: análisis retrospectivo de 202 pacientes



P.T. Slavinsky*, A. Cervio, G. Sevlever, N. Arakaki, J. Antico, D.A. Katz

Fundación para la Lucha contra las Enfermedades Neurológicas en la Infancia (FLENI), Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 29 de diciembre de 2017

Aceptado el 22 de febrero de 2018

Palabras clave:

Tumores hipofisarios

Adenomas hipofisarios no funcionantes

Neurocirugía

Radioterapia

Índice de proliferación Ki-67

R E S U M E N

Los pacientes con adenomas hipofisarios constituyen una población heterogénea y requieren un enfoque individualizado. El objetivo de nuestro trabajo fue analizar nuestra población con adenomas hipofisarios no funcionantes (ACNF) y evaluar factores pronóstico de crecimiento (como el Ki-67) que ayuden en la toma de decisiones. Se realizó un análisis retrospectivo de 202 pacientes, incluyendo evaluación basal, enfoque terapéutico y evolución tumoral en 2 grupos: pacientes con conducta expectante ($n = 69$) y pacientes con cirugía ($n = 133$). La serie tuvo 55% de pacientes mujeres y la edad media al diagnóstico fue de 49 años. Los motivos de consulta más frecuentes fueron incidentaloma hipofisario y alteraciones visuales. Radiológicamente, 83% fueron macroadenomas, 77% invasivos y 55% mostraron compromiso visual. Entre los adenomas invasores, el 53% tenían disfunción hipofisaria, siendo el hipogonadismo el hallazgo más frecuente. El tratamiento inicial fue la cirugía en el 65,8% realizándose por vía transnasal en el 79% de los casos. Las complicaciones más frecuentes fueron diabetes insípida transitoria e hiponatremia, con mayor incidencia de diabetes insípida permanente en la cirugía transcranial. La inmunohistoquímica mostró gonatropinomas en el 43,4% de los casos y fue negativa en el 37,7%. Doce adenomas tuvieron índice de proliferación Ki-67 $\geq 3\%$. Luego de la cirugía 56,8% de los pacientes mejoraron el campo visual, 22,6% recuperó alguna función endocrina y 18,8% agregó un nuevo déficit. En pacientes no operados, se observó crecimiento tumoral en 5,6% de los adenomas Hardy 1-2 y en el 21% de los Hardy 3-4. Entre los adenomas operados, aquellos sin resto tumoral postoperatorio no presentaron recurrencia. De los tumores con remanente postoperatorio (78,6%) no irradiados, el 41,5% mostró recrecimiento lesional al seguimiento. Este porcentaje se eleva a 66,6% en aquellos con Ki-67 $\geq 3\%$ y disminuye a 12% en los que recibieron radioterapia.

Keywords:

Pituitary Neoplasms

Adenoma Chromophobe

Neurosurgery

Radiotherapy

Ki-67 Antigen

Non-functional adenomas: retrospective analysis of 202 patients

A B S T R A C T

Patients with pituitary adenomas are a heterogeneous population and require an individualized approach. The aim of our study was to analyze our population of patients with nonfunctioning pituitary adenomas (NFA) and to evaluate prognostic growth factors (such as Ki-67) that help in decision making. A retrospective analysis of 202 patients, including baseline assessment, therapeutic approach and tumor evolution was performed in 2 groups: expectant management ($n = 69$) and surgery ($n = 133$). The mean age at diagnosis was 49 years, 55% women. The most frequent reasons for consultation were pituitary incidentaloma and visual

impairment. Eighty three percent were macroadenomas, 77% invasive, and 55% with visual impairment. Among the invasive adenomas, 53% had pituitary dysfunction, with hypogonadism being the most frequent finding. The initial treatment was surgery in 65.8%, 79% of them through transnasal approach. The most frequent complications were transient diabetes insipidus and hyponatremia, with a higher incidence of permanent diabetes insipidus in transcranial surgery. The immunohistochemistry showed: 43.4% gonadotropinomas, 37.7% negative. Twelve adenomas had proliferation index Ki-67 $\geq 3\%$. After surgery, 56.8% improved the visual fields, 22.6% recovered some endocrine function and 18.8% added a new deficit. In non-operated patients, tumor growth was observed in 5.6% of the Hardy 1-2 adenomas and 21% of the Hardy 3-4 adenomas. Among the operated adenomas, those without postoperative tumor residue did not present recurrence. In tumors with non-irradiated postoperative remnant (78.6%), 41.5% increased. This percentage rises to 66.6% in those with Ki-67 $\geq 3\%$, and decreases to 12% in those who received radiotherapy.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pslavinsky@hotmail.com (Patricia Tamara Slavinsky)

Introducción

Los tumores hipofisarios constituyen la neoplasia intracraneana más frecuente, afectando a 1/1000 habitantes^{1,2}. Se presentan con múltiples manifestaciones clínicas y un amplio espectro de proliferación e invasión. Radiológicamente fueron clasificados basándose en la categorización propuesta por Hardy³ y modificada por Wilson⁴. Esta clasificación fue útil como predictora del resultado de la cirugía. Sin embargo, el progreso tecnológico en las imágenes por resonancia magnética (RM) y tomografía computada (TC), junto con la subsecuente clasificación de Knosp⁵ han permitido una mejor evaluación neuroradiológica preoperatoria.

En 2004, la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso la diferenciación en adenomas "típicos", "atípicos" y "carcinomas". Los criterios diagnósticos para "adenomas atípicos" incluían el crecimiento invasivo y la elevada actividad mitótica, con alta marcación del p53 y/o índice de proliferación Ki-67 $\geq 3\%$. Esta clasificación no pudo ser clínicamente validada⁶.

Actualmente, la clasificación clínico-patológica propuesta por J. Trouillas⁷ de los adenomas hipofisarios, así como la nueva clasificación de la OMS de 2017⁶ están basadas en la combinación de características clínicas, radiológicas y morfológicas, y recomiendan que los adenomas con crecimiento rápido, invasión radiológica y alto índice de proliferación Ki-67 sean investigados más intensamente y controlados de cerca, por considerarlos de alto riesgo de recurrencia y de resistencia a los tratamientos convencionales. Mientras que la morfología tradicional se basó en la expresión hormonal, el agregado de factores de transcripción implicados en la citodiferenciación de los distintos tipos celulares, así como los patrones de queratina de bajo peso molecular, la expresión de marcadores de proliferación y otros biomarcadores han mejorado la clasificación diagnóstica⁸. Ello ha contribuido a establecer parámetros pronósticos de comportamiento y respuesta a los tratamientos, individualizando el enfoque postoperatorio⁹.

Los adenomas hipofisarios clínicamente no funcionantes (ACNF) son los tumores selares más frecuentes^{10,11}. Dada su falta de secreción hormonal y su crecimiento insidioso, en su mayoría se manifiestan tardíamente con síntomas

neurológicos por efecto de masa, principalmente alteración del campo visual. Debido a la creciente utilización de estudios por imágenes, en muchos casos el hallazgo es incidental¹². El tratamiento de primera elección, principalmente en adenomas con compromiso visual o crecimiento, es generalmente la cirugía por vía transnasal¹³. Dado que estos tumores pueden ser localmente invasivos, la cirugía suele dejar remanentes, los cuales pueden crecer a mediano o largo plazo en una proporción importante de pacientes^{14,15}. Por ello es necesario seleccionar aquellos pacientes que puedan beneficiarse con algún tipo de tratamiento complementario. La ausencia de consenso sobre factores pronósticos de crecimiento limita el manejo estos pacientes¹⁶.

El tratamiento médico ha demostrado ser eficaz en casos aislados^{17,18,19}. La utilización de la radioterapia ha sido tema de controversia durante las últimas décadas no existiendo consenso acerca del criterio de selección de los pacientes ni de cuál es el momento óptimo para realizarla^{20,21,22,23,24}.

Los objetivos de este trabajo fueron:

- 1) Conocer las características epidemiológicas de nuestra población de pacientes con adenomas no funcionantes.
- 2) Estudiar la evolución natural de los adenomas no operados.
- 3) Analizar los resultados de la cirugía en los pacientes operados.
- 4) Estudiar la evolución postoperatoria de los adenomas no funcionantes operados.
- 5) Analizar posibles variables predictoras de recurrencia.
- 6) Evaluar el efecto de la radioterapia/radiocirugía complementaria.
- 7) Diseñar posibles lineamientos que nos permitan un mejor abordaje de este grupo de pacientes.

Materiales y métodos

Población de pacientes

Se realizó el análisis retrospectivo de los pacientes atendidos por patología de la región selar entre los años 2001 y 2014 en la sección de neuroendocrinología de FLENI. El diagnóstico de ACNF se realizó por la presencia de una lesión selar por RM y ausencia de hipersecreción hormonal clínica y/o bioquímica y confirmación anatomopatológica (de adenoma) en el caso de los pacientes operados²⁵. Se recolectaron datos

clínicos, bioquímicos, radiológicos y oftalmológicos basales y posteriores a la cirugía en el caso de los pacientes operados o al seguimiento clínico en los no operados. Se excluyó a los pacientes con menos de 1 año de seguimiento. Este protocolo fue aprobado por el comité de ética de nuestra Institución.

Evaluación inicial

Se determinó sexo, edad al diagnóstico, motivo de consulta, estadio tumoral según la clasificación radiológica de Hardy, compromiso visual y función hipofisaria.

Conducta terapéutica y análisis histológico

Se analizaron las diferentes conductas terapéuticas incluyendo el tratamiento quirúrgico, médico o radiante o bien la conducta expectante con seguimiento periódico. La modalidad se eligió teniendo en cuenta las recomendaciones vigentes^{11,12,21}.

El Departamento de Neurocirugía cuenta con cuatro neurocirujanos encargados de realizar las cirugías hipofisarias. Se recolectaron datos acerca de los tipos de abordaje quirúrgico, sus resultados y complicaciones.

Se investigaron las características histopatológicas e inmunohistoquímicas de los ACNF operados. Para el análisis del índice de proliferación Ki-67 se realizaron cortes de 4µ para inmunomarcación con anticuerpo para Ki-67 (1/200 Novocastra-leica) utilizando el sistema de detección ABC complex de Vector laboratories. Se realizó un conteo manual de los núcleos Ki-67 positivos evaluando 600 células.

Evolución y crecimiento tumoral

Cada paciente fue controlado clínica, bioquímica y radiológicamente a intervalos regulares. Se evaluaron por separado los pacientes en quienes se optó por una conducta expectante. Para analizar la evolución de los pacientes operados se los dividió en 3 grupos: a) pacientes sin remanente tumoral postoperatorio, b) pacientes con remanente tumoral postoperatorio irradiados, y c) paciente con remanente tumoral postoperatorio no irradiados. Se excluyeron los pacientes que recibieron cabergolina en dosis mayores a 1,5 mg semanales²⁶.

Criterios diagnósticos

Los adenomas hipofisarios fueron clasificados en 4 grados de acuerdo a la clasificación de Hardy:

1. Tumores Grado 1 incluyen los microadenomas (<1cm)
2. Grado 2 incluyen macroadenomas intraselares (>1cm) no invasivos
3. Grados 3 son macroadenomas parcialmente invasores
4. Grado 4 son macroadenomas completamente invasores²⁴
5. Grado 5 corresponden a carcinomas hipofisarios y el único de nuestra serie fue excluido del análisis.

El crecimiento tumoral se definió como el incremento de la lesión por RM (>a 20% en un diámetro), respecto de la imagen previa²⁷. El campo visual fue definido como normal o anormal utilizando campo visual computarizado.

Definimos como hipotiroidismo central la presencia de tiroxina libre (T4 libre) baja con tirotrófina (TSH) inapropiada; e hiperprolactinemia con niveles de prolactina por encima del rango de referencia. El hipogonadismo central se delimitó con niveles de testosterona bajos con gonadotrofinas (LH y FSH) normales o bajas en el hombre, y amenorrea secundaria en la mujer en edad fértil o gonadotrofinas bajas en la postmenopausia^{24, 28}. La insuficiencia suprarrenal central se definió con niveles cortisol menores a 10 mcg/dl en condiciones basales o menores a 18 mcg/dl luego del estímulo con 250 mcg de ACTH intravenosa²⁹. La deficiencia

de hormona de crecimiento (GH) sólo se estudió en un grupo de pacientes, por lo cual no fue analizada en este trabajo. La diabetes insípida se definió ante la presencia de poliuria con densidad urinaria menor a 1005 y/o hipernatremia.

Metodología estadística

Se analizaron las variables categóricas a través del test de χ^2 . Para aquellas variables con valor menor a 5, se utilizó el test exacto de Fisher. Para analizar la relación entre distintos predictores y el tiempo hasta recurrencia en forma individual se construyeron las gráficas de la función de estimación de Kaplan-Meier y se evaluó dicha asociación a través de las pruebas log-rank y generalizada de Wilcoxon. Asimismo, se ajustó un modelo multivariado de riesgos proporcionales de Cox. Valores de $p < 0,05$ se consideraron como significativos. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software Stata versión 12.1 (Statacorp).

Resultados

Población de pacientes y evaluación inicial

De los 534 pacientes registrados, 439 correspondieron a adultos con adenomas hipofisarios y de éstos, 209 pacientes (47,6%), a adenomas clínicamente no funcionantes (ACNF). Siete pacientes se excluyeron por falta de datos, quedando 202 pacientes para el análisis. La muestra incluyó 111 mujeres (55%) y 91 hombres (45%) con una edad media al diagnóstico de 49 años (rango: 16-78 años), habiendo una diferencia significativa entre sexos, con una edad media de 55 años (rango: 16-78) para el sexo masculino y de 42 años (rango: 16-75) para el sexo femenino ($p < 0,001$, fig. 1). Los motivos más frecuentes de consulta fueron "incidentaloma hipofisario" y "compromiso visual" (tabla 1). Las alteraciones del campo visual como motivo de consulta fueron más frecuentes en los pacientes de sexo masculino (50,5% versus 21,6%, $p < 0,0001$), mientras que la hiperprolactinemia fue más común en las mujeres (14,4% versus 0%, $p < 0,0001$). La extensión tumoral fue determinada por RM. El 76,7% de los pacientes presentaron una lesión de Grado 3 o 4, según la clasificación de Hardy (tabla 2), con mayor prevalencia de tumores invasores en los varones. El 93,1% de los hombres presentó tumores Hardy 3-4 versus el 57,8% de las mujeres ($p < 0,0001$). El 55% de los pacientes con macroadenoma tenía compromiso del campo visual preoperatorio. Las alteraciones endocrinas halladas con mayor frecuencia fueron hipogonadismo e hiperprolactinemia, en correlación con los estadios avanzados de Hardy. Ninguno de los pacientes presentó diabetes insípida preoperatoria (tabla 3).

Cirugía

La conducta inicial fue la cirugía en 133 pacientes (65,8%), siendo ésta realizada en el 84,3% de los pacientes con adenomas invasores (Hardy 3-4). El 79% de las cirugías se realizó por vía transnasal (TN), mientras que el 21% fue por vía transcraneana (TC). La elección de la vía de acceso dependió de la decisión del cirujano interviniente. Las complicaciones observadas según la vía de abordaje se muestran en la tabla 4. La más frecuente fue la diabetes insípida transitoria, mientras que la diabetes insípida permanente fue la única complicación que resultó significativamente más prevalente en la vía alta con respecto a la baja. La duración media de la internación fue de 6 días (rango: 3-29) para la vía baja y de 7 días (rango: 5-21) para la vía alta.

De los 133 pacientes operados, 21,4% no mostraron evidencia neuroradiológica de tumor residual, mientras

Tabla 1 - Motivos de consulta.

Motivo de consulta	% de pacientes
Incidentaloma hipofisario	76/202 (38%)
Alteración visual	70/202 (35%)
Cefalea	26/202 (13%)
Hiperprolactinemia	16/202 (8%)
Déficit hormonal	12/202 (6%)
Otros	2/202 (1%)

Tabla 2 - Clasificación de Hardy.

Clasificación de Hardy	% de pacientes
Grado 1	34/202 (17%)
Grado 2	13/202 (6%)
Grado 3	39/202 (19%)
Grado 4	116/202 (57%)

Tabla 3 - Prevalencia de alteraciones hormonales al diagnóstico.

Alteraciones hormonales	G1-G2	G3-G4	% de pacientes totales	Valor de p (G1-G2 vs G3-G4)
Hipogonadismo	0/47 (0%)	69/137 (50%)	69/184 (37%)	<0,0001
Hiperprolactinemia	3/47 (6%)	63/138 (46%)	66/185 (36%)	<0,0001
Hipotiroidismo	0/47 (0%)	33/135 (24%)	33/182 (18%)	<0,0001
Insuficiencia suprarrenal	0/47 (0%)	19/134 (14%)	19/181 (10,5%)	0,004
Diabetes insípida	0/47 (0%)	0/149 (0%)	0/196 (0%)	-
Ningún déficit	47/47 (100%)	61/129 (47%)	108/176 (61%)	<0,0001

Tabla 4 - Incidencia de complicaciones postoperatorias según la vía de abordaje.

Complicaciones POP	TC	TN	p
DI transit	25%	22%	0,8
DI permanente	24%	2%	<0,001
HipoNa	25%	13%	0,1
Meningitis	0%	0%	1
Fístula de LCR	4%	9%	0,4
Otras	17%	9%	0,2

Tabla 5 - Incidencia de complicaciones postoperatorias en primera y segunda cirugía.

Complicaciones POP	1er Cx Transnasal	Re-Cx Transnasal	p
DI transit	22%	20%	0,9
DI permanente	2%	0%	0,8
HipoNa	13%	0%	0,3
Meningitis	0%	15%	0,01
Fístula de LCR	9%	0%	0,3
Otras	9%	15%	0,3

que 78,6% presentaron algún remanente postoperatorio. De los pacientes con compromiso visual prequirúrgico, el 56,8% mejoró y sólo un 2,5% empeoró. En relación a las deficiencias hormonales, de los pacientes que tenían insuficiencia hipofisaria previa a la cirugía, un 22,6% recuperó alguna función endocrina, mientras que un 18,8% agregó alguna nueva deficiencia. El 88,5% de los pacientes con hiperprolactinemia desconectiva preoperatoria normalizó la prolactina tras la intervención.

De los pacientes operados, 34 (25,6%) fueron reoperados por crecimiento del remanente tumoral, siendo nuevamente la vía transnasal la de elección en el 67,6% de los casos. La duración media de internación fue igual a la de la primera cirugía, 6 días (rango: 3-97 días) y la incidencia de complicaciones fue similar exceptuando la meningitis postoperatoria que fue ligeramente mayor en el grupo de recirugía (tabla 5).

Análisis histológico

De los 122 pacientes en los que tuvimos informe de anatomía patológica, 43,4% fueron gonadotropinomas (positivos para FSH y/o LH) y 37,7% tuvieron inmunohistoquímica negativa para las hormonas hipofisarias evaluadas. En el 5% de los casos, el material fue insuficiente para el diagnóstico y los restantes resultaron positivos para alguna otra hormona hipofisaria siendo clínicamente silentes (13,9%): corticotropinomas 6, mammosomatotropinomas 3, prolactinomas 3, somatotropinoma 1 y otras variantes plurihormonales menos frecuentes. En referencia al índice de proliferación celular Ki-67, sólo 12 de 81 pacientes estudiados tuvieron un resultado mayor o igual al 3%.

Radioterapia (RT)

De los 91 pacientes con remanente tumoral postoperatorio, en 15 se realizó radiocirugía y en 9 radioterapia convencional.

Crecimiento tumoral

Crecimiento tumoral o recurrencia se detectaron en 155 pacientes con una media de seguimiento de 3 años (rango de 1 a 21 años). Inicialmente se dividió a la población de pacientes en 2 grupos: a) pacientes con conducta expectante y b) pacientes que se sometieron a cirugía. Asimismo, dentro de los pacientes intervenidos, se diferenció los que quedaron sin remanente tumoral postoperatorio de aquellos con remanente y en este último grupo, los que recibieron radioterapia de los que no.

En 69 pacientes (34%) no se realizó cirugía en ningún momento de su evolución. En este grupo de pacientes, observamos crecimiento tumoral en el 5,6% de los adenomas Grado 1 o 2 y en el 21% de los adenomas invasores (Grado 3 o 4) ($p = 0,17$). De los 36 pacientes con tumores Grado 1 o 2 en los que contamos con seguimiento, crecieron sólo 2 (5,6%) luego de 4 y 8 años, mientras que 10 (27,8%) se redujeron en 1 a 7 años. Del grupo con tumores Grado 3 o 4 no operados ($n = 19$), crecieron 4 (21%) y se redujeron 5 (26,3%). La tasa de crecimiento tumoral según los estadios de Hardy no alcanzó diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,062$, Test exacto de Fisher).

Realizando un análisis diferencial según el motivo de consulta, de los 69 pacientes en los que se optó por una conducta expectante, la mayoría (81,2%) correspondían a incidentalomas, mientras que 18,8% fueron diagnosticados por otras manifestaciones. No observamos diferencias entre estos grupos en la tasa de crecimiento tumoral a lo largo del seguimiento ($p = 0,96$, test de log-rank).

Dentro del grupo de los pacientes operados, aquellos pacientes que habían sido diagnosticados de forma incidental no presentaron recurrencia ulterior, a diferencia de los que

habían consultado por otras causas (incidentalomas vs no incidentalomas): 0/16 vs 32/83 (38,5%). ($p = 0,0385$) (fig. 2).

De los pacientes operados, en el 21,4% (25/117) la resección fue completa, mientras que el 78,6% (92/117) quedó con remanente tumoral. En nuestro análisis, consideramos resección total a la ausencia de lesión residual que capte contraste en la RM a partir del 4º mes de la cirugía. Los remanentes tumorales que captan contraste, independientemente del volumen, fueron considerados como resecciones subtotalet. De los pacientes sin resto tumoral postoperatorio, contamos con seguimiento en 22 durante 1 a 7 años (media: 3) y no observamos recidiva en ningún caso.

Para aclarar la evolución a largo plazo de los pacientes operados, dividimos a esta cohorte en tres grupos: a) pacientes con remanente postquirúrgico que no recibieron radioterapia/radiocirugía (Grupo A), b) pacientes con remanente postquirúrgico que recibieron radioterapia/radiocirugía (Grupo B), y c) pacientes sin remanente tumoral (Grupo C). Observamos crecimiento tumoral en 22 de 53 pacientes (41,5%) del Grupo A luego de un seguimiento promedio de 3,8 años (rango: de 1 a 11 años); en 3 de 25 pacientes (12%) del Grupo B luego de un período de seguimiento de 6,9 años (rango: 1-21) y en ninguno de los 22 pacientes del Grupo C, luego de un seguimiento promedio de 3,4 años (rango: 1-12). El análisis de la incidencia acumulada muestra que las diferencias entre los grupos son significativas ($p < 0,0001$, test de log-rank) (fig. 3). Dentro del grupo de pacientes con remanentes postoperatorios irradiados (Grupo B), no se observaron diferencias significativas en el crecimiento luego de los dos métodos de radioterapia (2/25-13,3% - de los pacientes que hicieron radiocirugía y 1/10-10% - de los que hicieron radioterapia, $p = 1$).

Por su parte, la tasa de tumores que se redujeron fue mayor en el grupo que recibió radioterapia: 11% (6 de 53) en el Grupo A y 48% (12 de 25) en el Grupo B.

Teniendo en cuenta los resultados de la anatomía patológica, 3 de los 5 corticotropinomas silentes en los que se pudo observar la evolución crecieron (2 de ellos con Ki-67 $\geq 3\%$) y 2 de los 3 mamosomatotropinomas silentes tuvieron el mismo comportamiento.

En referencia al índice de proliferación, observamos recrecimiento del remanente en 4 de los 6 pacientes (66,6%) cuyo Ki-67 fue $\geq 3\%$ y no recibieron RT complementaria inicial. Todos ellos se encuentran actualmente controlados luego de una o más cirugías y radioterapia posterior. De los pacientes con Ki-67 $< 3\%$, 16 de 47 (34%) crecieron. Esta diferencia no resultó estadísticamente significativa ($p = 0,32$, test de log-rank, fig. 4). Los adenomas con Ki-67 $\geq 3\%$ crecieron luego de una mediana de 16 meses, mientras que la mediana de crecimiento de los que tuvieron Ki-67 $< 3\%$ fue de 46 meses, diferencia que tampoco resultó significativa ($p = 0,2$) por el bajo número de pacientes.

Discusión

Este trabajo muestra nuestra casuística de adenomas hipofisarios clínicamente no funcionantes. Es un análisis retrospectivo de pacientes atendidos entre 2001 y 2014, en un único centro, especializado en patología neurológica. Pudimos recabar datos de 202 pacientes con ACNF, cuyos tumores fueron clasificados según Hardy, operados por diferentes neurocirujanos y morfológicamente evaluados según las metodologías disponibles. Para el análisis de la proliferación celular se utilizaron las muestras del banco de tumores y se pudo determinar el Ki-67 en 81 adenomas con la misma

metodología. La modalidad terapéutica elegida dependió de múltiples factores, incluyendo proximidad al aparato óptico, deterioro visual, localización y tamaño tumoral, edad del paciente, reserva hipofisaria, parámetros de agresividad vigentes y elección consensuada con el paciente.

Al igual que en otras series, uno de los motivos más frecuentes de consulta fue el compromiso del campo visual^{30,31,32}, sin embargo, nosotros hallamos un porcentaje mayor de pacientes derivados por incidentalomas, probablemente debido a un sesgo institucional. La frecuencia de edad al diagnóstico y sexo también es similar a otros trabajos, al igual que la alta tasa de tumores invasores^{19,29-31}. Estos fueron aún más frecuentes en hombres, probablemente debido a que las mujeres consultan más precozmente por alteraciones del ciclo menstrual. Tal como está descrito, las alteraciones hipofisarias más prevalentes fueron el hipogonadismo y la hiperprolactinemia, con mayor incidencia en tumores invasores²⁹⁻³².

En relación a la conducta terapéutica instituida, diferenciamos en primera instancia dos grupos de pacientes: aquellos en los que se tomó una conducta expectante (principalmente los incidentalomas) en los que pudimos estudiar la evolución natural y aquellos adenomas operados. En el primer grupo, hallamos una tasa de crecimiento tumoral del 5,6% en los adenomas Grado 1 o 2 y del 21% en los adenomas invasores (Grado 3 o 4), similar a lo descrito por otros grupos^{33,34,35}. Si bien la diferencia no resulta estadísticamente significativa, se observa una mayor tendencia al crecimiento en los tumores más invasores, acorde a lo publicado^{19,32,33}.

Debido a la alta frecuencia de tumores Hardy 3-4, la gran mayoría fueron sometidos a cirugía, principalmente por vía transnasal. Los resultados fueron similares a los descritos en la bibliografía^{13,29,36} con una mejoría visual en el 56,8% de los casos, recuperación de alguna función endocrina en el 22,6%, mientras que el 18,8% de los pacientes agregó alguna deficiencia hipofisaria postoperatoria. Respecto a las tasas de resección completa, nuestra tasa del 21,4% es menor que la reportada en otras series, pudiendo deberse, entre otros motivos, al hecho de contar con múltiples neurocirujanos, al elevado porcentaje de lesiones invasoras (Hardy 3-4) y a nuestra conducta conservadora respecto al componente tumoral que invade el seno cavernoso. Las complicaciones postquirúrgicas también fueron acorde a lo reportado^{37,38}, siendo la más frecuente la diabetes insípida transitoria. No observamos diferencias significativas en las complicaciones según la vía de abordaje o al número de cirugías, excepto la tasa de DI permanente que fue significativamente mayor en la cirugía por vía alta (tabla 4).

Con respecto a los resultados de la anatomía patológica, la gran mayoría de los adenomas fueron gonadotropinomas o tuvieron inmunohistoquímica negativa.

Luego de la cirugía, nuestra práctica clínica habitual consiste, en la mayoría de los casos, en tomar una conducta expectante, dejando a la radioterapia o radiocirugía como un tratamiento complementario en caso de constatar crecimiento ulterior. No obstante, el enfoque de estos pacientes debe ser individualizado y esta práctica general debería excluir a aquellos pacientes con adenomas que tengan características de agresividad, ya sea por edad temprana de presentación, invasión en las imágenes preoperatorias (Knosp) o bien por anatomía patológica^{15,39}. Para ello, resulta importante establecer factores predictivos de crecimiento postoperatorio. En este sentido, hallamos que ninguno de los adenomas operados que habían sido diagnosticados de forma incidental presentó recurrencia posterior, reafirmando una tendencia a un comportamiento más benigno de los incidentalomas^{40,41}. Además, observamos que los pacientes sin remanente

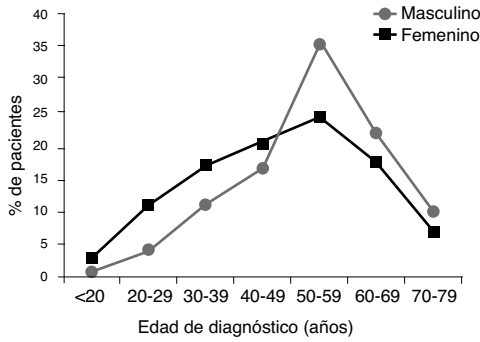


Figura 1 – Distribución de la edad al diagnóstico según el sexo.

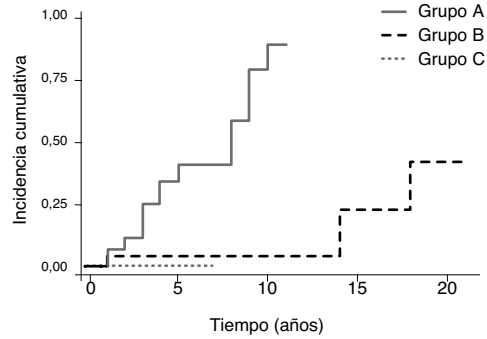


Figura 3 – Incidencia de crecimiento tumoral postoperatoria según el resultado de la cirugía y la realización de RT.
 Incidencia de crecimiento postoperatoria:
 Grupo A: pacientes con remanente POP que NO recibieron RT: 41,5%.
 Grupo B: pacientes con remanente POP que SI recibieron RT: 12%.
 Grupo C: pacientes que no tuvieron remanente POP: 0%.

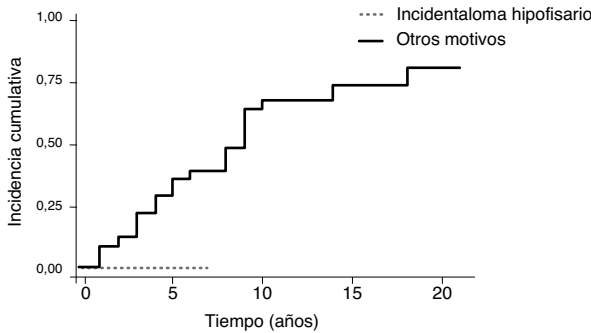


Figura 2 – Incidencia de crecimiento postoperatorio diferenciando el motivo de consulta (incidentaloma vs otros motivos).

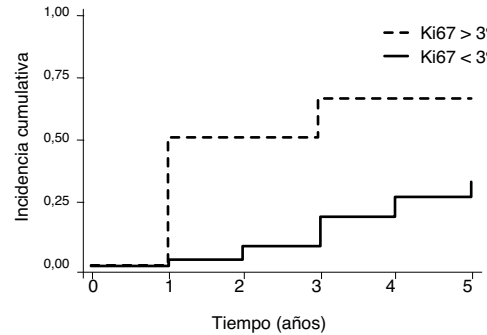


Figura 4 – Incidencia de crecimiento tumoral de acuerdo al Ki-67.

tumoral postoperatorio tampoco presentaron recidiva, mientras que el 41,5% de los pacientes con remanente postoperatorio no irradiados crecieron luego de la cirugía, porcentaje similar al reportado por otros autores^{14,29,30,42}. No analizamos el volumen del remanente tumoral, el cual constituye un factor de riesgo conocido y relevante de recurrencia²⁹. La tasa de crecimiento fue significativamente menor entre los pacientes que recibieron radioterapia o radiocirugía, sin diferencia entre ambos métodos, tal como ha sido reportado^{13,20,30,35,43,44}.

Publicaciones recientes adjudican al Ki-67 un rol como factor predictor de recurrencia en los adenomas hipofisarios, con una alta especificidad pero baja sensibilidad^{6,8,15,42}. Esto concuerda con nuestros resultados, en los que hallamos un bajo porcentaje de adenomas con Ki-67 elevado ($\geq 3\%$), pero que presentan una mayor tendencia al crecimiento en menor tiempo (fig. 4). Estos hallazgos no resultaron significativos debido al bajo número de pacientes. Si bien fueron pocos pacientes, observamos resultados similares en el comportamiento de los corticotropinomas y mamosomatotropinomas silentes que presentaron mayor tasa de crecimiento, tal como ha sido publicado²⁸.

Las limitaciones de nuestro estudio incluyen el sesgo institucional, su naturaleza retrospectiva no aleatorizada, la heterogeneidad de las herramientas diagnósticas y de las conductas terapéuticas instituidas y la pérdida del seguimiento de un grupo de pacientes. Respecto de los datos quirúrgicos, no incluimos la volumetría del remanente tumoral, ni dividimos a los pacientes en grupos acorde a la experiencia del cirujano

en patología hipofisaria. Las fortalezas son el elevado número de pacientes con una patología poco frecuente, seguidos en un centro especializado y con un abordaje focalizado en el riesgo de progresión tumoral.

En conclusión, los pacientes con ACNF abarcan un amplio espectro que incluye a aquellos con tumores incidentales que podrían ser vigilados y en el extremo opuesto a pacientes con adenomas agresivos, con baja probabilidad de resección quirúrgica completa y alto riesgo de progresión. En estos últimos se impone la necesidad de un abordaje interdisciplinario. En base a nuestros hallazgos, en los pacientes con remanente tumoral postoperatorio e índice de proliferación elevado se debería considerar especialmente la realización de tratamientos complementarios (recirugía, terapia farmacológica o radioterapia), ya que éstos han demostrado una mayor tasa de progresión tumoral. La disponibilidad futura de mejores biomarcadores permitirá una mejor comprensión del comportamiento biológico de estos tumores y la adaptación de las estrategias terapéuticas de acuerdo al pronóstico.

Agradecimientos

Al Dr. José Gomez Escalante por el análisis del índice de proliferación Ki-67 y al Dr. Mauricio Farez por el apoyo en el análisis estadístico.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

- Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA & Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006; 91:4769-4775.
- Fernandez A, Karavitaki N & Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clinical Endocrinology* 2010; 72:377-382.
- Hardy J. Transsphenoidal surgery of hypersecreting pituitary tumors. In: Kohler PO, Ross GT editors. *Diagnosis and treatment of pituitary tumors*. Int. Congress Series No. 303. Amsterdam: Excerpta Medica; 1973:179-198.
- Hardy J. Transsphenoidal microsurgery of the normal and pathological pituitary. *Clinical Neurosurgery*. 1969:185-217. *Proceedings of the Congress of Neurological Surgeons, 1968*. Baltimore: Williams and Wilkins.
- Knosp E, Steiner E, Kitz K & Matula C. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurgery*. 1993; 33(4):610-617.
- Lopes M. The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary. *Acta Neuropathol*. 2017.
- Trouillas J, Roy P, Sturm N, Dantony E, Cortet-Rudelli C, Viennet G, Bonneville JF, Assaker R, Auger C, Brue T, Cornelius A, Dufour H, Jouanneau E, François P, Galland F, Mougel F, Chapuis F, Villeneuve L, Maurage CA, Figarella-Branger D, Raverot G. A new prognostic clinic-pathological classification of pituitary adenomas: a multicentric case-control study of 410 patients with 8 years post-operative follow-up. *Acta Neuropathologica* 2013; 126:123-135.
- Sylvia L. Asa & Shereen Ezzat Aggressive Pituitary Tumors or Localized Pituitary Carcinomas: Defining Pituitary Tumors, Expert Review of Endocrinology & Metabolism. 2016; 11(2):149-162.
- Chinezu R, Fomekong F, Lasolle H, Trouillas J, Vasiljevic A, Raverot G, Jouanneau E. Risks and Benefits of Endoscopic Transsphenoidal Surgery for Nonfunctioning Pituitary Adenomas in Patients of the Ninth Decade. *World Neurosurg*. 2017; 106:315-321.
- Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer*. 2004 Aug 1; 101(3):613-9.
- Iglesias P, Arcano K, Triviño V, García-Sancho P, Díez JJ, Córdido F, Villabona C. Non-functioning pituitary adenoma underwent surgery: A multicenter retrospective study over the last four decades (1977-2015). *Eur J Intern Med*. 2017 Jun;41:62-67.
- Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, Molitch ME, Montori VM, Post KD, Vance ML. Endocrine Society. Pituitary incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(4):894-904.
- Chanson P, Raverot G, Castinetti F, Cortet-Rudelli C, Galland F, Salenave S; French Endocrinology Society non-functioning pituitary adenoma work-group. Management of clinically nonfunctioning pituitary adenoma. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2015; 76(3):239-247.
- Murad MH, Fernández-Balsells MM, Barwise A., Gallegos-Orozco JF, Paul A, Lane MA, Lampropoulos JF, Natividad I, Perestelo-Pérez L, Ponce de León-Lovatón PG, Albuquerque FN, Carey J, Erwin PJ, Montori VM. Outcomes of surgical treatment for nonfunctioning pituitary adenomas: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010 Dec; 73(6):777-91.
- Losa M, Mortini P, Barzaghi R, Ribotto P, Terreni MR, Marzoli SB, Pieralli S, Giovanelli M. Early results of surgery in patients with nonfunctioning pituitary adenoma and analysis of the risk of tumor recurrence. *J Neurosurg*. 2008 Mar; 108(3):525-32.
- Raverot G, Jouanneau E, Trouillas J. Clinico-pathological classification and molecular markers of pituitary tumours for personalized therapeutic strategies. *European Journal of Endocrinology* 2014; 170:121-132.
- Katznelson L, Oppenheim DS, Coughlin JF, Kliman B, Schoenfeld DA & Klibanski A. Chronic somatostatin analog administration in patients with alpha-subunit-secreting pituitary tumours. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1992; 75:1318-1325.
- Merola B, Colao A, Ferone D, Sella A, Di Sarno A, Marzullo P, Biondi B, Spaziante R, Rossi E, Lombardi G. Effects of a chronic treatment with octreotide in patients with functionless pituitary adenomas. *Hormone Research* 1993; 40:149-155.
- Andersen M, Bjerre P, Schroder HD, Edal A, Hoiland-Carlson PF, Pedersen PH, Hagen C. In vivo secretory potential and the effect of combination therapy with octreotide and cabergoline in patients with clinically non-functioning pituitary adenomas. *Clinical Endocrinology* 2001; 54:23-30.
- Boelaert K & Gittoes NJ. Radiotherapy for non-functioning pituitary adenomas. *European Journal of Endocrinology* 2001; 144:569-575.
- Gittoes NJ, Bates AS, Tse W, Bullivant B, Sheppard MC, Clayton RN & Stewart PM. Radiotherapy for non-functioning pituitary tumours. *Clinical Endocrinology* 1998; 48:331-337.
- Woolons AC, Hunn MK, Rajapakse YR, Toomath R, Hamilton DA, Conaglen JV, Balakrishnan V. Non-functioning pituitary adenomas: indications for postoperative radiotherapy. *Clinical Endocrinology* 2000; 53:713-717.
- Gittoes NJ. Radiotherapy for non-functioning pituitary tumours- when and under what circumstances? *Pituitary* 2003; 6:103-108.
- Ding D, Starke RM and Sheehan JP. Treatment Paradigms for Pituitary Adenomas: Defining the Roles of Radiosurgery and Radiation Therapy. *Journal of Neuro-Oncology* 2013; 117:445-457.
- Williams Tratado de ENDOCRINOLOGÍA. 11a edición. Henry M. Kronenberg, MD, Shlomo Melmed, MD, FRCP, Kenneth S. Polonsky, MD, P. Reed Larsen, MD, FACP, FRCP, | ELSEVIER SAUNDERS 2009.
- Greenman Y, Cooper O, Yaish I, Robenshtok E, Sagiv N, Jonas-Kimchi T, Yuan X, Gertych A, Shimon I, Ram Z, Melmed S, Stern N. Treatment of clinically nonfunctioning pituitary adenomas with dopamine agonists. *Eur J Endocrinol*. 2016 Jul; 175(1):63-72.
- Ceccato F, Regazzo D, Barbot M, Denaro L, Emanuelli E, Borsetto D, Rolma G, Alessio L, Gardiman MP, Lombardi G, Albiger N, D'Avella D, Scaroni C. Early recognition of aggressive pituitary adenomas: a single-centre experience. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017 Nov 23.
- Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R, Samuels MH. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Nov; 101(11):3888-3921.
- Smans L and Zelissen P. Is Diagnosis and Subclassification of Adrenal Insufficiency as Easy as It Looks? *Horm Res. Basel*. 2016; 46:146-158.
- Ferrante E, Ferraroni M, Castrignanò T, Menicatti L, Anagni M, Reimondo G, Del Monte P, Bernasconi D, Loli P, Faustini-

- Fustini M, Borretta G, Terzolo M, Losa M, Morabito A, Spada A, Beck-Peccoz P, Lania AG. Non-functioning pituitary adenoma database: a useful resource to improve the clinical management of pituitary tumors. *Eur J Endocrinol.* 2006 Dec; 155(6):823-9.
31. O'Sullivan EP, Woods C, Glynn N, Behan LA, Crowley R, O'Kelly P, Smith D, Thompson CJ, Agha A. The natural history of surgically treated but radiotherapy-naïve nonfunctioning pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009 Nov; 71(5):709-14.
32. Molitch ME. Nonfunctioning pituitary tumors and pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008 Mar; 37(1):151-71.
33. Karavitaki N, Collison K, Halliday J, Byrne JV, Price P, Cudlip S, Wass JA. What is the natural history of nonoperated nonfunctioning pituitary adenomas? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007 Dec; 67(6):938-43.
34. Fernández-Balsells MM, Murad MH, Barwise A, Gallegos-Orozco JF, Paul A, Lane MA, Lampropulos JF, Natividad I, Perestelo-Pérez L, Ponce de León-Lovatón PG, Erwin PJ, Carey J, Montori VM. Natural history of nonfunctioning pituitary adenomas and incidentalomas: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Apr; 96(4):905-12.
35. Molitch ME. Pituitary tumours: pituitary incidentalomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009 Oct; 23(5):667-75.
36. Sheehan J, MD, Lee Ch, Bodach M, Tumialan LM, Oyesiku, NM, Patil CG, Litvack Z, Zada G, Aghi, MK. Management of Patients with Residual or Recurrent Nonfunctioning Pituitary Adenomas. Congress of Neurological Surgeons (CNS) and the Section on Tumors. 2016.
37. Nemergut EC, Zuo Z, Jane JA & Laws ER. Predictors of diabetes insipidus after transsphenoidal surgery: a review of 881 patients. *J Neurosurg.* 2005; 103:448-54.
38. Esquenazi Y, Essayed W, Singh H, Mauer E, Ahmed M, Christos PJ, Schwartz TH. Endoscopic Endonasal Versus Microscopic Transsphenoidal Surgery for Recurrent and/or Residual Pituitary Adenomas. *World Neurosurg.* 2017; 101:186-195.
39. Lucas JW, Bodach ME, Tumialan LM, Oyesiku NM, Patil CG, Litvack Z, Aghi MK, Zada, G. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Management of Patients with Nonfunctioning Pituitary Adenomas. Congress of Neurological Surgeons 2016.
40. Sanno N, Oyama K, Tahara S, Teramoto A. Clinical aspects of pituitary incidentalomas. *Nihon Rinsho.* 2004 May; 62(5):946-50.
41. Messerer M, Dubourg J, Raverot G, Bervini D, Berhouma M, George I, Chacko AG, Perrin G, Levivier M, Daniel RT, Trouillas J, Jouanneau E. Non-functioning pituitary macro-incidentalomas benefit from early surgery before becoming symptomatic. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013 Dec; 115(12):2514-20.
42. Ratnasingam J, Lenders N, Ong B, Boros S, Russell AW, Inder WJ, Ho KKY. Predictors for Secondary Therapy After Surgical Resection of Non-Functioning Pituitary Adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017 Jun 19.
43. Cortet-Rudelli C, Bonneville JF, Borson-Chazot F, Clavier L4, Coche Dequéant B, Desaillood R, Maiter D, Rohmer V, Sadoul JL, Sonnet E, Toussaint P, Chanson P. Post-surgical management of non-functioning pituitary adenoma. *Ann Endocrinol (Paris).* 2015 Jul; 76(3):228-38.
44. Sheehan JP, Starke RM, Mathieu D, Young B, Sneed PK, Chiang VL, Lee JY, Kano H, Park KJ, Niranjan A, Kondziolka D, Barnett GH, Rush S, Golfinos JG, Lunsford LD. Gamma Knife radiosurgery for the management of nonfunctioning pituitary adenomas: a multicenter study. *J Neurosurg.* 2013 Aug; 119(2):446-56.