



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
“FERNANDO CABIESES MOLINA”
CARRERA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**

**“CORRELACIÓN ENTRE DOSIS DE RADIOTERAPIA Y EFECTOS
ENDOCRINOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON TUMORES
DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN UNA CLÍNICA PRIVADA,
PERIODO 2003-2018”**

**Trabajo académico para optar el título de
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA**

**Presentado por:
Marilu Gemma Vivanco Vasquez**

**Asesor:
Carlos Ivan Priale Zevallos**

**LIMA-PERÚ
2019**

II. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Los tumores de la infancia tienen diferente origen de inicio con respecto a los adultos, estos tienen periodos de latencia más cortos, son frecuentemente más agresivos y de rápido crecimiento, con exposición a carcinógenos y generalmente son sensibles a los tratamientos. La mayoría de tumores se presentan esporádicamente, en familias con una historia débil de cáncer; sin embargo, 10%-15% de los casos tiene una asociación genética o congénita que predispone a una alta probabilidad de desarrollar la neoplasia. Los tumores sólidos representan un tercio de los 14 000 casos diagnosticados cada año en pacientes menores de 20 años en los Estados Unidos (x). El manejo de los tumores sólidos es complejo y requiere múltiples especialidades incluyendo cirugía, radiología, patología, radioterapia, oncología y medicina física. El control local del tumor puede ser logrado con el uso de cirugía, radioterapia o ambos. El uso de quimioterapia neoadyuvante ofrece la ventaja teórica de disminuir el riesgo de diseminación micro metastásica, así como el tamaño del tumor primario y por tanto limitando la extensión de la cirugía y la dosis de radiación. A su vez la administración de quimioterapia pre operatoria facilita la evaluación de respuesta fisiopatológica en el espécimen resecado quirúrgicamente, dando información pronóstica y terapéutica. La cirugía juega un rol dual en el manejo de los tumores sólidos debido a que provee tejido para el diagnóstico mediante el estudio biológico y además, funciona como mecanismo para remoción del tumor primario. Así mismo funciona también para la remoción de tumor residual en el curso de la enfermedad, dando información importante acerca de la necesidad de quimioterapia o radioterapia adicional.

De lo expuesto planteamos la siguiente pregunta:

¿Cuál es la correlación entre la dosis de radioterapia en el hipotálamo y la glándula pituitaria, y el desarrollo de disfunción endocrina, en pacientes pediátricos con tumores cerebrales en el servicio de Pediatría de una clínica privada durante el periodo 2003- 2018?

III. INTRODUCCIÓN

La disfunción endocrina es un efecto tardío común experimentado por niños y adultos con tumores cerebrales que requieren tratamiento con radioterapia (RT) y está asociado con morbilidad significativa e incremento de los costos para los sobrevivientes. La endocrinopatía resulta de la lesión del hipotálamo y la pituitaria, con disminución de la producción de hormona del crecimiento (GH), hormona estimulante de tiroides (TSH), hormona adrenocorticotropa (ACTH) y gonadotrofinas (hormona luteinizante, hormona foliculoestimulante). La cohorte más grande de sobrevivida de niños con tumores cerebrales tratados con quimioterapia y radioterapia (media de seguimiento de 27.3 años), muestra una incidencia acumulada de déficit hormonal de GH, tirotropina, ACTH, gonadotrofinas de 72.4%, 11.6%, 5.2% y 24.4% respectivamente, en tanto los resultados a largo plazo de estos pacientes mejoran, los efectos colaterales tardíos del tratamiento se incrementan, así como los costos (1). La radioterapia craneal es la principal causa de daño en el hipotálamo y glándula pituitaria, y déficit hormonal en niños con tumores cerebrales. Hay evidencia que el hipotálamo es más radiosensible que la pituitaria y sufre injuria con bajas dosis de radiación. Con dosis < 50 Gy el lugar primario dañado de radiación es el hipotálamo, usualmente produce deficiencia aislada de GH, mientras altas dosis > 50 Gy puede producir daño de la pituitaria anterior que contribuye a múltiples déficits de la pituitaria. La deficiencia de GH después de radioterapia craneal se evidencia en niños con leucemia y tumores cerebrales, con incidencia relacionada a dosis de radiación de 25 a 50% después de 8 a 14.4 Gy de irradiación total corporal, 0 a 66% después de 18 a 24 Gy de radioterapia craneana y 80 a 90% después > 30 Gy (b2). Merchant realizó la medición de secreción de GH en hipotálamo irradiado con dosis pediátrica

en paciente con tumor cerebral encontrando un riesgo de daño en 50% a los 5 años después de 16.1 Gy. Laughton encontró una incidencia de déficit de GH en 93%, en niños con diagnóstico de tumores embrionarios cerebrales luego del tratamiento con radiación craneoespinal (2); este estudio también reportó déficit de tirotrópina, con una incidencia acumulada a los 4 años de 44% después > 42Gy versus 11% después de < 42 Gy (3). Sin embargo, no hay datos cuantitativos prospectivos que defina la radiación dosis respuesta para hipotálamo y pituitaria con respecto TSH, ACTH y deficiencia de gonadotropina. La radioterapia con protón frecuentemente es empleada para el tratamiento de niños con tumor cerebral, la administración de protones tiene menos dosis de penetrancia comparado con la terapia de fotón, esto reduce la exposición de estructuras normales a la radiación, incluyendo el hipotálamo y pituitaria, con efectos tóxicos disminuidos.

1. Antecedentes

Mailhot et al, realiza un estudio de radioterapia cerebral con protón (menor dosis de penetrancia comparado a la radioterapia con fotón) en pacientes pediátricos, presenta un estudio de cohorte, para valorar costo y efectividad. La evaluación se realizó al año, 4 y 12 años, con evaluaciones anuales. El estudio encuentra menores eventos adversos dependientes del hipotálamo, esto se refleja en menor costo de los procesos asistenciales; aunque, en algunos escenarios es desventajoso económicamente. El estudio concluye que los niños con tumores cerebrales tienen menores costos y menores eventos adversos cuando se emplea la terapia con protones.

(4)

Follin et al, evalúa los niños con leucemia linfoblástica aguda que recibieron radioterapia holocraneal. La radioterapia cerebral predispone a insuficiencia endocrina, complicaciones metabólicas y morbilidad cardiovascular. Los grupos sobrevivientes con leucemia, fueron tratados principalmente con 24 Gy y la mayoría de estos pacientes sufren de déficit de GH; aunque no es común otros déficits, los estudios demuestran otros déficits asociados. (5)

Ralph et al, realiza un estudio acerca de la dosis de radiación craneal y sus efectos en el hipotálamo y la glándula pituitaria en niños y adultos jóvenes (<26 años) con tumor cerebral. Tratados con radioterapia de protón en tres estudios prospectivos (2003 a 2016). La deficiencia de hormonas se determinó clínica y laboratorialmente. Se reclutaron 189 pacientes, con una media de seguimiento de 4.4 años (rango 0.1-13.3 años). 130 pacientes con meduloblastoma fueron tratados con irradiación craneoespinal (CSI) y boost; la mayoría del resto recibieron radioterapia en el área comprometida (n=56), comúnmente para ependimoma (n=26, 13,8%) y bajo grado

de glioma. La tasa actuarial de deficiencia de cualquier hormona, hormona del crecimiento, hormona tiroidea, hormona adrenocorticotropa, deficiencia de gonadotropinas fueron 48.8%, 37.4%, 20.5%, 6.9% y 4.1% respectivamente. Edad de inicio de radioterapia, tiempo de intervalo desde el tratamiento y dosis media del hipotálamo o hipófisis estuvieron correlacionados con la incidencia incrementada de deficiencia. El estudio concluye que existe relación entre la dosis de radioterapia y el déficit de hormonas dependientes del hipotálamo y la glándula pituitaria, en niños tratados con tumores cerebrales (6).

Chemaitilly et al, evalúa la prevalencia de factores de riesgo para deficiencia de hormonas dependientes del hipotálamo y de la glándula adenohipófisis, después de radioterapia craneal en niños sobrevivientes con cáncer, valora el impacto de las deficiencias no tratadas, realiza un estudio de cohorte retrospectivo en 748 participantes (394 hombres; media de edad 34.2 años, rango 19.4 a 59.6 años), con un tiempo de seguimiento de 27.3 años (rango 10.8- 47.7 años). La prevalencia puntual estimada fue de 46.5% para hormona del crecimiento (GHD), 10.8% para déficit de hormona gonadotrofica (LH/FSHD), 7.5% para déficit de hormona estimulante de tiroides (TSHD) y 4% para el déficit de hormona liberadora de ACTH (ACTHD). GHD y LH/FSHD no fueron tratados en 99.7% y 78.5% respectivamente. Sexo masculino y obesidad fue asociado con LH/FSHD. Dosis de radioterapia menores a 22 Gy y dosis de 22 a 29.9 fueron asociados significativamente a GHD; dosis de 22Gy fue asociado con LH/FSHD, dosis de 30 Gy fue asociado con TSHD y ACTHD. GHD no tratada se asoció con masa muscular disminuida y tolerancia al ejercicio, LH/FSHD fue asociado con hipertensión, dislipidemia, baja densidad ósea y debilidad muscular. El estudio concluye que el déficit de la pituitaria anterior es común después de

la radioterapia craneal, se requiere monitoreo para el reemplazo hormonal oportuno y mejorar la calidad de vida de este grupo de pacientes (7).

Greenberger et al evalúa los gliomas de bajo grado en infantes, con indicación de radioterapia como tratamiento definitivo, con radioterapia con protón. Describe 32 casos pediátricos, durante el periodo 1995-2007. 16 pacientes recibieron al menos un régimen de quimioterapia antes de la radioterapia definitiva. La media de dosis de radiación fue 52.2 Gy (48.6-54 Gy). La media de tratamiento fue de 11 años rango (2.7-21.5), con una de seguimiento de 7.6 años rango (3.2-18.2 años). La sobrevivida libre de enfermedad a los 6 y 8 años fue de 89.7% y 82.8%, con una sobrevivida global a los 8 años de 100%. Los test que evaluaron el área neuro-cognitiva no evidenció alteración. La incidencia de endocrinopatía se correlacionó con una media de dosis > 40 Gy al hipotálamo, pituitaria o quiasma óptico. El estudio concluye que la radioterapia con protón de gliomas de bajo grado está asociada con buenos resultados clínicos, a pesar del compromiso del lóbulo temporal izquierdo, hipocampo y eje hipotálamo-pituitario (8)

Yocket al realiza una comparación entre la radioterapia tradicional con fotón, versus la radioterapia con protón, la cual irradia menos tejido normal y podría reducir los efectos tóxicos y los resultados. Se evalúa pacientes con meduloblastoma. Se realiza un estudio no randomizado, se enrola pacientes entre 3 a 21 años, quienes tuvieron radiación craneoespinal de 18 a 36 Gy, se evaluó la ototoxicidad en 3 años. Se enrolan 59 pacientes del 2003 al 2009. Todos recibieron quimioterapia, la media de seguimiento fue de 7 años. 4(9%) tuvieron ototoxicidad. Luego de un seguimiento de 5.2 años se evidenció disminución de la velocidad de comprensión verbal. El

principal déficit fue de la hormona del crecimiento (55%) a los cinco años. La sobrevida libre de enfermedad fue de 83% a los 3 años, y la sobrevida global a los cinco años fue de 83%. El estudio concluye que la radioterapia con protón resulta en toxicidad aceptable y tiene similares resultados de sobrevida con radioterapia convencional (9).

Peter et al realiza un estudio epidemiológico de la prevalencia de hipotiroidismo secundario a la radiación recibida, para ello realiza la revisión de una base de datos poblacional de Estados Unidos y Canadá, de 14 364 niños e infantes sobrevivientes de cáncer diagnosticados entre 1970 y 1986 y seguidos hasta el 2009. Se evidenció hipotiroidismo en 1193 sobrevivientes, 777 (65%) presentaron la enfermedad después de más de cinco años del diagnóstico de cáncer. Las neoplasias asociadas a hipotiroidismo fueron Linfoma de Hodgking (32.3%; 95% IC 29.5-34.9) y tumores del sistema nervioso central (17.7% 95% IC 15.2-20.4), se evidencia este evento adverso cuando la dosis de radioterapia era > 16 Gy. El riesgo fue mayor con la edad de exposición y el tiempo desde la exposición. El hipotiroidismo se asoció con el tratamiento con Bleomicina y Nitrosourea (OR 3.0; 95% IC 1.6-7.3) ($p < 0.01$). El estudio concluye que el hipotiroidismo se presenta en pacientes con cáncer que recibieron radioterapia por lesión del eje hipotálamo e hipófisis (10)

2. Planteamiento del problema

Los tumores del sistema nervioso central representan la segunda neoplasia más frecuente en niños e infantes (11). Específicamente los gliomas de bajo grado, son los más diagnosticados en niños, representando un 35% (12), actualmente la tasa de supervivencia alcanza el 80% a los cinco años debido al progreso en el diagnóstico y tratamiento de niños con tumores cerebrales (13). Aunque el enfoque quirúrgico representa el Gold estándar en el manejo terapéutico de estos pacientes, la radioterapia puede ser seleccionada cuando el tumor tiene localización central y apariencia multifocal. El campo de radiación puede incluir el tumor o el cerebro en su totalidad y la médula espinal, se puede emplear una dosis de aumento (14). Los tumores de la infancia más frecuentemente tratados con radioterapia (la mayoría combinado con cirugía) son: ependimomas, tumores del plexo coroideo, astrocitoma, tumores intra embrionarios e intracraneales (incluyendo oligodendrogliomas, gliomas mixtos tumores neuroepiteliales de origen incierto), otras neoplasias intra espinales (incluyendo adenomas pituitarios y carcinomas, craneofaringiomas, tumores del parénquima pineal, tumores neurogliales, meningiomas). Excepto para tumores primarios cerebrales, la radioterapia también es administrada para el manejo de tumores de cabeza y cuello, nasofaríngeos, tumores de base de cráneo o profilácticamente en caso de leucemia linfoblástica aguda e irradiación total antes del trasplante de médula ósea. Los tumores cerebrales producen una clínica de efecto de masa (el crecimiento del tumor comprime las estructuras vecinas) y depende de la localización del tumor. La cefalea es el síntoma más frecuente, suele ser de inicio matutino y aparece con vómitos súbitos, puede aparecer convulsiones u otros síntomas neurológicos, por esta razón en las cefaleas de nueva aparición se debe plantear la

tomografía cerebral, considerar la exploración del fondo de ojo, para descartar edema de papila; una vez identificada la lesión se requiere una resonancia magnética cerebral, que podría orientar en el diagnóstico y su grado de agresividad. Existen tumores que pueden invadir el neuro eje, que implica diseminación a través del líquido cefalorraquídeo, como el meduloblastoma; en este caso se requiere una punción lumbar, para evaluar compromiso del mismo. Una vez diagnosticado el tumor cerebral, se requiere planificar el manejo, un problema de los tumores cerebrales es que las células pueden encontrarse hasta 4cm lejos del foco diagnosticado por imagen, esto dificulta el margen de sección libre que se requiere para el manejo de estos pacientes. La principal opción terapéutica es la cirugía, que requiere resección más amplia posible, factor pronóstico importante para la sobrevida.

La radioterapia anti tumoral consiste en la administración de radiación ionizante en un volumen del cuerpo para erradicar o despoblar células tumorales, sin sobrepasar los límites tolerables para los tejidos normales. La radioterapia generalmente se emplea en la etapa post operatoria, la irradiación comprende el volumen tumoral con un margen de 3cm, dosis totales hasta 60 Gy, en tumores de bajo grado, en seis semanas de tratamiento. Para tumores de alto grado, se emplean 60 Gy, para disminuir los efectos colaterales de la radioterapia se debe espaciar la dosis de radiación lo máximo posible.

La radioterapia emplea radiaciones ionizantes o forma parte del tratamiento complementario del manejo del cáncer; para ello requiere la implementación de una unidad con infraestructura y recursos humanos especializados. El objetivo de la radioterapia se basa en un aumento del control local del tumor (es decir, evitar que se produzca una recidiva del tumor una vez ha sido eliminado), y, en consecuencia,

conseguir un aumento de supervivencia. La radioterapia puede ser curativa o paliativa. La radioterapia curativa puede ser radical o exclusiva y complementaria; tiene aplicación como alternativa a la cirugía, actualmente se emplea en tumores de cabeza y cuello, pulmón o próstata. La radioterapia complementaria se administra además de la cirugía, esta puede ser pre operatoria o neoadyuvante y la post operatoria o adyuvante. La radioterapia pre operatoria, se emplea en conjunto con la quimioterapia, es el tratamiento estándar en tumores localmente avanzados (cánceres de cabeza y cuello, pulmón, esófago, cérvix uterino, recto); esto permite reducir el tumor y facilitar la cirugía. La radioterapia post operatoria o adyuvante, es el tratamiento complementario como en el cáncer de mama, esto permite disminuir los índices de recidivas locales. La radioterapia paliativa: Tiene como objetivo mejorar o aliviar los síntomas provocados por el tumor o por las metástasis, se emplean para aliviar el dolor, para descomprimir un tumor o detener el sangrado.

Las modalidades de la radioterapia, comprende la teleterapia, donde la fuente de radiación está alejada del paciente y braquiterapia o terapia de contacto, donde la fuente de radiación está en contacto con el tumor. A su vez dependiendo de la tasa de dosis: Baja tasa de dosis: oscila entre 0.4-2 Gy/hr, la tasa media de dosis oscila entre 2-12 Gy/hr, y la tasa alta de dosis > 12 Gy/hr. La administración de la radioterapia con tasa baja de dosis es más lenta y de alta dosis más rápido. Un parámetro que permite optimizar el tratamiento con radioterapia es la alteración del fraccionamiento (dosis por sesión). La dosis estándar es de 2Gy por sesión, hasta llegar a una dosis promedio entre 30 Gy en tratamientos paliativos, donde se administra pocas sesiones, hasta 80 Gy en tratamientos radicales. En los tratamientos radica-

les se realizan generalmente entre 25 y 35 sesiones, los 5 días laborales de la semana, durando el tratamiento entre 5 y 7 semanas. En el hipo fraccionamiento, la dosis por sesión es > 2 Gy, menos sesiones y menor dosis total. En tratamientos paliativos, se usa para hacer una destrucción rápida celular, sin tener en cuenta la toxicidad tardía que es debida fundamentalmente a la dosis por sesión, esta modalidad se emplea para hacer una destrucción celular rápida, en los tratamientos paliativos en los que la supervivencia es baja, la toxicidad tardía no es una prioridad. En el hiperfraccionamiento, la dosis por sesión es < 2 Gy, más sesiones y dosis total, la dosis total puede llegar hasta 80 Gy, al aumentar la dosis total, aumenta la toxicidad aguda en este tipo de fraccionamiento; pero reduce la toxicidad tardía ya que disminuimos la dosis por sesión. Dentro de los eventos adversos de la radiación ionizante tenemos las agudas, en un tiempo menor de seis meses, las cuales son reversibles, irreversibles con secuelas, inflamación, edema, hemorragia y las tardías, en un tiempo mayor a seis meses, son irreversibles y dejan secuelas como fibrosis y atrofia. Entre los efectos de la radioterapia debido a radiación en tumores del sistema nervioso central, tenemos náuseas, vómitos, dermatitis, alopecia irreversible en la zona irradiada, otitis, retinopatía, cataratas y neuropatía óptica, en los tumores cercanos al quiasma óptico, déficits hormonales, en tumores cercanos a la hipófisis, mucositis, esofagitis y fatiga en irradiaciones craneoespinales, retraso del crecimiento y maduración en niños.

El esquema de radioterapia para el manejo de los tumores del sistema nervioso central incluye dosis > 30 Gy (usualmente entre 50- 60 Gy), mientras la irradiación profiláctica para leucemia linfática aguda (ALL) varia de 18 a 24 Gy (13). Cuando el

eje hipotálamo hipófisis es comprendido en el campo de radiación, se pueden presentar múltiples disturbios endocrinos debido a su radio sensibilidad.

La falla del eje hipotálamo hipófisis, puede ser explicado por efecto directo de la radiación en el ADN de las células pituitarias y del hipotálamo, causando daño irreparable y disminución de la funcionalidad; además, las células de la neuroglia degeneran y se asocia a daño vascular, pérdida endotelial, disrupción de la barrera hemato-encefálica, edema, hipoxia, inflamación de los vasos vasorum, trombosis, hemorragia y ruptura, subsecuente fibrosis y engrosamiento de la membrana basal (15)

Casi 43% de los niños tratados con radioterapia cerebral desarrollarán al menos una deficiencia endocrina, consecuentemente se requieren programas de seguimiento para los infantes sobrevivientes. La dosis total de radiación, tamaño de la fracción, número de fracciones, determina el daño biológico del eje hipotálamo hipófisis que resulta en la aparición de anormalidades en la secreción hormonal por la pituitaria anterior. La disfunción del eje hipotálamo es más vulnerable cuando se emplea el esquema hipofraccionado (grandes tamaños de fracciones en un corto periodo de tiempo) en vez de esquemas con pequeño tamaño de fracción y periodo de duración prolongado (16). El déficit de GH se evidencia luego de 10 Gy de radiación (17), más comúnmente la deficiencia de GH se evidencia luego de la profilaxis para leucemia linfoblástica aguda (12-24Gy), probablemente luego de 3-5 años, después de irradiación con 30 a 60 Gy; pero la deficiencia es más evidente con dosis bajas, luego de radioterapia del eje hipotálamo hipófisis (18). Respecto de las hormonas luteínicas, se evidencia pubertad precoz, especialmente en niñas tratadas con dosis bajas (18-24 Gy), así como en dosis intermedias (25-50 Gy). El déficit

de gonadotropina puede presentarse subsecuentemente incluso después de bajas dosis de radiación, se ha reportado hasta 30% de déficit de gonadotropinas en niños con altas dosis de radiación (>30 Gy) (19). El eje hipotálamo hipófisis adrenal es más resistente que el de GH y gónadas a la radiación, incluso con altas dosis se han evidenciado anormalidades menores, incluso de largos periodos de seguimiento (20,21). El eje hipotálamo hipófisis tiroides también es resistente al daño inducido por radiación, sólo 6% desarrollan déficit de TSH, relacionada a radiación. En pacientes que requieren a su vez la quimioterapia complementaria, es un factor a tener en cuenta en la injuria del eje hipotálamo hipófisis (22); más aún como en la leucemia linfática aguda, donde se administra quimioterapia intratecal (23); aunque, no todos los estudios coinciden en este punto, actualmente es un tema de controversia, no se reporta secuelas o daños permanentes en pacientes con quimioterapia y radioterapia del sistema nervioso central (24,25)

IV. JUSTIFICACIÓN

Durante su estancia hospitalaria los niños y adolescentes que reciben radioterapia cerebral, sufren los efectos adversos debido al compromiso del hipotálamo y la glándula pituitaria anterior. Este grupo poblacional, si bien, cuenta con mayor tiempo de sobrevida, debido a los avances de la medicina, también se evidencian eventos adversos del manejo a largo plazo. Nuestro centro es un lugar de referencia para el manejo de los pacientes con cáncer cerebral primario o secundario, los cuales son sometidos a terapia complementaria con radioterapia. Según la literatura existe déficit endocrinológico, principalmente de hormona de crecimiento; aunque pueden presentarse el déficit de otras hormonas. El presente estudio evalúa el efecto de la radioterapia en los niños con radioterapia craneal en la función endocrina; esto permitirá generar información local acerca de este tema y podrá realizar el contraste con otras realidades, así como sugerirá opciones para evitar un problema real en este tipo de población pediátrica.

V. OBJETIVO E HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

1. Objetivos

1.1. *Objetivo General*

Determinar la relación entre la dosis de radioterapia y la alteración de la función endocrina, en pacientes pediátricos con tumor cerebral en una clínica local, durante el periodo 2003-2018.

1.2. *Objetivos Específicos*

- Describir los principales tipos de tumores cerebrales que requieren radioterapia cerebral en pacientes pediátricos con tumor cerebral en una clínica local, durante el periodo 2003-2018
- Determinar la relación entre la dosis de radioterapia y el déficit de hormona del crecimiento de los pacientes pediátricos con tumor cerebral en una clínica local, durante el periodo 2003-2018
- Determinar la relación entre la dosis de radioterapia y el déficit de hormona TSH, ACTH y deficiencia de gonadotrofina, de los pacientes pediátricos con tumor cerebral en una clínica local, durante el periodo 2003-2018
- Describir el manejo del déficit hormonal de los pacientes pediátricos que recibieron radioterapia cerebral en una clínica local, durante el periodo 2003-2018

2. Hipótesis de investigación

De lo expuesto presentamos la siguiente hipótesis:

2.1. *Hipótesis nula*

H0: No existe relación entre la dosis de radioterapia y alteración de la función endocrina, en pacientes pediátricos con tumor cerebral en una clínica local, durante el periodo 2003 - 2018

2.2. *Hipótesis alterna*

H1: Existe relación entre la dosis de radioterapia y alteración de la función endocrina, en pacientes pediátricos con tumor cerebral en una clínica local, durante el periodo 2003 - 2018

VI. MATERIALES Y MÉTODOS

1. Diseño

Diseño de Investigación

Estudio Observacional, prospectivo de cohortes

2. Población y Muestra

2.1. *Población*

La población comprende todos los pacientes pediátricos con tumores cerebrales primarios o secundarios que fueron sometidos a radioterapia post operatoria en la Clínica Angloamericana, durante el periodo 2003-2018.

2.2. *Muestra*

Todos los pacientes atendidos en el servicio de pediatría con diagnóstico de tumor cerebral, que fueron sometidos a radioterapia y cirugía en la Clínica Angloamericana. Se determinarán dos grupos, el primero el de casos, que son los pacientes con déficit endocrino luego del seguimiento y los controles, los pacientes que no presentan déficit endocrino luego de la exposición a radiación en el eje hipotálamo hipófisis.

3. Criterios Inclusión y Exclusión

3.1. *Criterios de Inclusión*

- Paciente con firma de consentimiento informado
- Paciente pediátrico
- Paciente sometido a cirugía previa a la radioterapia
- Paciente con dosaje de hormonas, previo a la cirugía y radioterapia

3.2. Criterios de Exclusión

- Paciente con endocrinopatía previa al inicio del estudio
- Paciente que no firma el consentimiento informado
- Paciente con progresión de enfermedad
- Paciente sin dosaje hormonal previo a la cirugía y radioterapia.
- Tumores en el eje gonadotrópico e hipotalámico

4. Variables

4.1. Variable Independiente

Radioterapia post operatoria en pacientes con tumores del sistema nervioso central.

4.2. Variable Dependiente

Déficit endocrino (GH, TSH, ACTH) secundario a radioterapia.

5. Operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Indicadores	Escala	Criterios de medición	Instrumento
Tumores primarios del sistema nervioso central	Tumores que se desarrollan en células del sistema nervioso central	Tumor del Sistema nervioso central	Cualitativa	Porcentaje	Nominal		Ficha de recolección
Tumores secundarios del sistema nervioso central	Tumores que hacen metástasis al sistema nervioso central	Metástasis de Leucemia linfática aguda	Cualitativa	Porcentaje	Nominal		Ficha de recolección
Esquema de radioterapia	Radioterapia para el manejo de tumores primarios o secundarios del sistema nervioso central	Dosis en Grey de radioterapia post operatoria para tumores primarios o secundarios	Cuantitativa	Gy	Continua		Ficha de recolección
Déficit hormonal endocrino secundario a radioterapia del eje hipotálamo/hipófisis	Niveles séricos disminuidos de GH, TSH, ACTH, posterior a la administración de radioterapia	Niveles séricos de GH, TSH, ACTH, posterior a la administración de radioterapia, medidos cada cinco años	Cuantitativa	UI/ml	Continua		Ficha de recolección
Quimioterapia post operatoria	Quimioterapia neoadyuvante como parte del manejo del tumor cerebral	Esquema de quimioterapia	Cualitativa	Dosis de esquema de quimioterapia	Ordinal		Ficha de recolección

6. Procedimiento

Los pacientes sometidos a cirugía y radioterapia en el servicio de pediatría de la Clínica Angloamericana, son sometidos a controles posteriores, para el manejo de complicaciones secundarias al tratamiento, entre las más importantes el déficit de hormonas del eje hipotálamo hipófisis; para la evaluación hormonal comprende un examen físico, medidas de peso y talla, estudio de laboratorio como TSH, T4 libre, factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) - 1 con o sin proteínas fijadoras de IGF (BP) – 3, cortisol de la mañana, hormona folículo estimulante, hormona luteinizante y niveles estradiol o testosterona (dependiendo del sexo), y valoración de la edad ósea a través de la radiografía de mano y muñeca. Esta evaluación se realizará anualmente. Una vez diagnosticado el déficit hormonal, se plantea el manejo correspondiente. Se elaborará una ficha de recolección de datos, para la recolección de información. A su vez los pacientes firmarán un consentimiento informado para ser incluidos en el estudio.

7. Técnicas de procesamiento de datos

Una vez recolectados los datos, de la ficha de recolección de datos, estos serán ingresados a la base de datos SPSS 23.0, según sea casos o controles, este proceso estará a cargo de un digitador. Los datos ingresados se procesarán según periodo de seguimiento y al final del proceso de estudio según el cronograma establecido.

8. Técnicas de análisis e interpretación de la información

La incidencia de deficiencia de hormona de crecimiento será estimada usando el método de Kaplan Meier, con el tiempo calculado desde el inicio de radiación. La medición del Long-Rank se realizará para determinar la significancia estadística. La correlación entre la dosis del eje hipotálamo hipofisis será realizada por el test de regresión cuadrado de Pearson. Para la determinación del riesgo se empleó el modelo de Cox.

9. Procedimiento de ética

El presente estudio será sometido al Comité de Ética de la Universidad Científica del Sur. Luego se solicitará permiso a la Clínica Angloamericana para la ejecución del presente estudio, presentado el proyecto a la Jefatura Institucional y posterior proceso de aprobación.

Se diseñará un consentimiento informado, donde se especificará el compromiso de confidencialidad por parte del equipo de investigación, el cual será firmado por el paciente y el investigador principal.

VII. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El presente estudio tiene el sesgo de selección; por cuanto depende de la voluntad del paciente, los pacientes que no acepten ser incluidos disminuirán el tamaño muestral de la cohorte. De otro lado los resultados serán generalizados para los pacientes de nuestro centro; por cuanto es sólo una parte de los pacientes de la población que recibe el manejo para tumores cerebrales.

VIII. CRONOGRAMA DE TRABAJO

Actividad/Mes 2019	Agosto	Setiembre	Octubre	Noviembre
Elaboración del proyecto de investigación				
Presentación y aprobación del proyecto de Investigación				
Trabajo de campo				
Análisis de resultados				
Redacción de reporte				
Presentación de resultados				
Elaboración de Informe Final				
Sustentación				

IX. PRESUPUESTO

La elaboración y ejecución del presente estudio de investigación será autofinanciado

A continuación, se detallan los costos:

1. Recursos humanos

Investigador	3000.0
Estadístico	2000.0
Digitador	1000.0
Sub total	6000.0

2. Materiales

Impresiones	200.0
Refrigerios	800.0
Transporte	500.0
Sub total	1500.0
Total	7 500.00 soles

X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Chemaitilly W, Li Z, Huang S, et al: Anterior hypopituitarism in adult survivors of childhood cancers treated with cranial radiotherapy: A report from the St Jude Lifetime Cohort study. *J Clin Oncol* 33: 492-500, 2015.
- 2.- Chemaitilly W, Armstrong GT, Gajjar A, et al: Hypothalamic-pituitary axis dysfunction in survivors of childhood CNS tumors: Importance of systematic follow-up and early endocrine consultation. *J Clin Oncol* 34:4315-4319, 2016
- 3.- Cecilia Follin, Eva Marie Erfurth, Long-Term Effect of Cranial Radiotherapy on Pituitary-Hypothalamus Area in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors. *Curr. Treat. Options in Oncol.* (2016) 17: 50
- 4 .- Mailhot Vega R, Kim J, Hollander A, Hattangadi-Gluth J, Michalski J, Tarbell NJ, Yock TI, Bussiere M, MacDonald SM. Cost effectiveness of proton versus photon radiation therapy with respect to the risk of growth hormone deficiency in children. *Cancer.* 2015 May 15;121(10):1694-702.
- 5.- Follin C, Erfurth EM. Long-Term Effect of Cranial Radiotherapy on Pituitary-Hypothalamus Area in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors. *Curr Treat Options Oncol.* 2016 Sep;17(9):50.
- 6.- Ralph E. Vatner, Andrzej Niemierko, Madhusmita Misra, Elizabeth A. Weyman, Claire P. Goebel, David H. Ebb, et al. Endocrine Deficiency As a Function of Radiation Dose to the Hypothalamus and Pituitary in Pediatric and Young Adult Patients With Brain Tumors. *J Clin Oncol* 36:2854-2862.

7.- Wassim Chemaitilly, Zhenghong Li, Sujuan Huang, Kirsten K. Ness, Karen L. Clark, et al. Endocrine Deficiency As a Function of Radiation Dose to the Hypothalamus and Pituitary in Pediatric and Young Adult Patients With Brain Tumors. *J Clin Oncol* 2018 36:2854-2862.

8.- Greenberger BA, Pulsifer MB, Ebb DH, MacDonald SM, Jones RM, Butler WE, Huang MS, Marcus KJ, Oberg JA, Tarbell NJ, Yock TI. Clinical outcomes and late endocrine, neurocognitive, and visual profiles of proton radiation for pediatric low-grade gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Aug 1;89(5):1060-1068.

9.- Yock TI, Yeap BY, Ebb DH, Weyman E, Eaton BR, Sherry NA, Jones RM, MacDonald SM, Pulsifer MB, Lavalley B, Abrams AN, Huang MS, Marcus KJ, Tarbell NJ. Long-term toxic effects of proton radiotherapy for paediatric medulloblastoma: a phase 2 single-arm study. *Lancet Oncol*. 2016 Mar; 17 (3): 287-98

10.- Peter D. Inskipa,i, Lene H.S. Veigaa,b, Alina V. Brennera, Alice J. Sigurdsona,i, Evgenia Ostroumovaa,c, Eric J. Chowd, Marilyn Stovalle,i, et al. Hypothyroidism Following Radiation Therapy for Childhood Cancer: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Radiat Res*. 2018 August; 190(2): 117–132.

11.- Ramanauskiene E, Labanauskas L, Verkauskiene R et al. Early development of endocrine and metabolic consequences after treatment of central nervous system tumors in children. *Medicina (Kaunas,Lithuania)* 2014;50:275-280.

12.- Bergthold G, Bandopadhyay P, Bi WL et al. Pediatric low-grade gliomas: how modern biology reshapes the clinical field. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1845:294-307.

13.- Louloudenia Velentza, Maria Tolia, Charikleia Christakou, Michail Nikolaou, Ioannis Zerdes, Nikolaos Tsoukalas, et al. Addressing the post-irradiation hypothalamic-pituitary endocrine abnormalities of brain tumors in pediatric patients.

JBUON 2017; 22(5): 1240-1245.

14.- Güemes Hidalgo M, Muñoz Calvo MT, Fuente Blanco L et al. Endocrinological outcome in children and adolescents survivors of central nervous system tumors after a 5 year follow-up. An Pediatr (Barc) 2014; 80:357- 364.

15.- Murphy ES, Xie H, Merchant TE et al. Review of brain radiotherapy-induced vasculopathy. J Neurooncol 2015; 122:421-429.

16.- Darzy KH. Radiation-induced hypopituitarism after cancer therapy: who, how and when to test. Nat Clin Pract Endocrinol Metabol 2009; 5:88-99.

17.- Elizabeth Crowne, Helena Gleeson, Helen Benghiat, Paul Sanghera, Andrew Toogood. Effect of cancer treatment on hypothalamic–pituitary function. Lancet Diabetes Endocrinol 2015 April 12, 2015/ S2213-8587(15)

18.- Darzy KH, Pezzoli SS, Thorner MO, Shalet SM. The dynamics of growth hormone (GH) secretion in adult cancer survivors with severe GH deficiency acquired after brain irradiation in childhood for nonpituitary brain tumors: evidence for preserved pulsatility and diurnal variation with increased secretory disorderliness. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 2794–803

19.- Corsello SM, Barnabei A, Marchetti P, De Vecchis L, Salvatori R, Torino F. Endocrine side effects induced by immune checkpoint inhibitors. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: 1361–75

20.- Ho KK, and the 2007 GH Deficiency Consensus Workshop Participants. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: 695–700.

21.- Dunkel L, Quinton R. Transition in endocrinology: induction of puberty. *Eur J Endocrinol* 2014; 170: R229–39.

22.- Chung TT, Drake WM, Evanson J, et al. Tumour surveillance imaging in patients with extrapituitary tumours receiving growth hormone replacement. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 274–79.

23.- Höybye C, Christiansen JS. Growth hormone replacement in adults - current standards and new perspectives. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015; 29: 115–23.

24.- Patterson BC, Chen Y, Sklar CA, et al. Growth hormone exposure as a risk factor for the development of subsequent neoplasms of the central nervous system: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 2030–37.

25.- Wang ZF, Chen HL. Growth hormone treatment and risk of recurrence or development of secondary neoplasms in survivors of pediatric brain tumors. *J Clin Neurosci* 2014; 21: 2155–59.

XI. ANEXOS**ANEXO N°1: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Paciente: Sexo..... Edad..... Fecha.....

Diagnostico oncológico:

Tipo de tumor: Primario..... Secundario.....

Resonancia Magnética:

Compromete el eje hipotálamo hipófisis: Si..... No.....

Tratamiento:

Cirugía..... Radioterapia..... Quimioterapia.....

Dosis de radioterapia:

Niveles de hormonas basales al diagnóstico:

GH..... FHS..... ACTH..... LH, FSH

Niveles de hormonas al año de diagnóstico:

GH..... FHS..... ACTH..... LH, FSH.....

Evidencia clínica:

Niveles de hormonal a los cinco años de diagnóstico:

GH..... FHS..... ACTH..... LH, FSH.....

Evidencia clínica:

Niveles de hormonal a los diez años de diagnóstico:

GH..... FHS..... ACTH..... LH, FSH.....

Evidencia clínica:

Último control (fecha): Control..... Fallecido.....

ANEXO N°2: MATRIZ DE CONSISTENCIA

PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPOTESIS	VARIABLE	INDICADORES	METODOLOGIA
Correlación entre la dosis de radioterapia y efectos endocrinos de los tumores del sistema nervioso central en pacientes pediátricos en una clínica privada 2003-2018.	General: Determinar la relación entre la dosis de radioterapia y la función endocrina, en pacientes pediátricos con tumor cerebral en una clínica local, durante el periodo 2003-2018	Hipótesis Nula H0: No existe relación entre la dosis de radioterapia y la función endocrina, en pacientes pediátricos con tumor cerebral en una clínica local, durante el periodo 2003-2018	Variable Independiente: Radioterapia post operatoria en pacientes con tumores del sistema nervioso central	Cirugía + radioterapia complementaria. Dosis total y esquema en Gy	Estudio observacional prospectivo de cohortes. Se realizará una ficha para la recolección de datos, los datos serán procesados en el programa SPSS 23.0, se aplicará el estadístico Kaplan Meir, para el cálculo de la incidencia y el de Regresión de Cox, para el cálculo del riesgo.
	Específicos: -Describir los principales tipos de tumores cerebrales que requieren radioterapia cerebral en pacientes pediátricos con tumor cerebral en una clínica local, durante el periodo 2003-2018 -Determinar la relación entre la dosis de radioterapia y el déficit de hormona del crecimiento de los pacientes pediátricos con tumor cerebral en una clínica local, durante el periodo 2003-2018 -Determinar la relación entre la dosis de radioterapia y el déficit de hormona TSH, ACTH y deficiencia de gonadotrofina, de los pacientes pediátricos con tumor cerebral en una clínica local, durante el periodo 2003-2018 -Describir el manejo del déficit hormonal de los pacientes pediátricos que recibieron radioterapia cerebral en una clínica local, durante el periodo 2003-2018	Hipótesis alterna H1: Existe relación entre la dosis de radioterapia y la función endocrina, en pacientes pediátricos con tumor cerebral una clínica local, durante el periodo 2003-2018	Variable Dependiente: Déficit endocrino (GH, TSH, ACTH) secundario a radioterapia	Porcentaje de deficiencia de déficit hormonal	

ANEXO N°3:

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

“CORRELACIÓN ENTRE DOSIS DE RADIOTERAPIA Y EFECTOS ENDOCRINOS DE LOS TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS EN UNA CLÍNICA PRIVADA, PERIODO 2003-2018”

Yo, de edad, sexo..... Identificado con DNI N°..... (En caso de ser representante legal) Yo..... identificado con DNI N°..... (parentesco.....)

Declaro haber sido informado por el médico tratante identificado con CMP N°.....; de la utilización de los datos de mi historia clínica para EL ESTUDIO DE COHORTE. Así mismo, los médicos me han asegurado que se tomarán todas las medidas y precauciones para proteger la confidencialidad de los datos proporcionados, mi identidad, y la posibilidad de negarme a la utilización de los mismos. Los datos recolectados serán empleados exclusivamente con fines científicos, para el beneficio de los pacientes que presentan condiciones clínicas similares a mi persona.

De lo expuesto en forma consciente y voluntaria otorgo mi consentimiento para el manejo de mis datos.

.....
Firma del paciente o representante.	Firma del Médico Informante
Nombre y apellidos:	Nombre y apellidos
DNI N°:.....	CMP:.....

Lima...../...../..... Hora:.....

Yo, de edad, sexo..... Identificado con DNI N°..... (en caso de ser representante legal) Yo..... Identificado con DNI N°.....(parentesco)..... con el diagnóstico de:REVOCO mi decisión de PARTICIPAR DEL ESTUDIO.

.....
Firma del paciente o representante.	Firma del Médico Informante
Nombre y apellidos:	Nombre y apellidos
DNI N°:.....	CMP:.....

ANEXO N°4: APROBACIÓN ACADÉMICA DE PROYECTO DE TESIS



Lima, 14 de Setiembre de 2019

Aprobación de proyecto de investigación

*Universidad Científica del Sur
Facultad de Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina Humana*

Por medio del presente documento, la Carrera de Medicina Humana da por **APROBADO** el proyecto de investigación titulado: "CORRELACIÓN ENTRE DOSIS DE RADIOTERAPIA Y EFECTOS ENDOCRINOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN UNA CLÍNICA PRIVADA, PERIODO 2003-2018", realizado por **MARILÚ GEMMA VIVANCO VÁSQUEZ**, con la asesoría de **CARLOS PRIALE ZEVALLOS**, para obtener el título de **MÉDICO ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**. Dicha aprobación resulta de la evaluación de un comité independiente conformado por docentes o investigadores de la Carrera de Medicina Humana.

Atentamente,

Dr. Fernando Runzer Colmenares
Coordinador de Investigación
Universidad Científica del Sur
Facultad de Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina Humana

ANEXO N°5: APROBACIÓN ÉTICA DE PROYECTO DE TESIS

**COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA EN
INVESTIGACIÓN**

CIENTÍFICA
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

CONSTANCIA N° 206-CIEI-CIENTÍFICA-2019

El presidente del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Científica del Sur (CIEI-CIENTÍFICA) da constancia que el proyecto de investigación, cuyos datos se registran a continuación, ha sido **aprobado** por el CIEI-CIENTÍFICA.

Código de registro: **474-2019-PRE15**
Título: **Correlación entre dosis de radioterapia y efectos endocrinos en pacientes pediátricos con tumores del sistema nervioso central en una clínica privada, periodo 2003-2018**
Investigador(a): **Marilú Gemma Vivanco Vásquez**

La aprobación del proyecto de investigación implica que el documento presentado a evaluación cumple con los lineamientos de Universidad en materia de investigación y ética, los cuales se sustentan en la normativa internacional vigente.

En tal sentido, esta aprobación carecerá de valor si es que el proyecto de investigación arriba indicado es modificado de cualquier forma. Toda enmienda, añadido, eliminación o eventualidad (eventos adversos, etc.) posterior a la fecha de aprobación debe ser reportado al CIEI-CIENTÍFICA.

La vigencia de la aprobación de este documento es de dieciocho (18) meses (**hasta el 15 de abril del 2021**), periodo en el que puede desarrollarse el proyecto. Cualquier trámite para su renovación deberá ser enviado antes del término de la vigencia de este documento, debiendo suspenderse todo desarrollo hasta que la renovación sea aprobada.

Villa El Salvador, 16 de octubre de 2019



Méd. Fernando M. Runzer Colmenares
Presidente
Comité Institucional de Ética en Investigación

T. / (51) 610 6400
opción 2
www.cientifica.edu.pe

Campus
Panamericana Sur
Km 13 - Lima 42