

RECOMENDACIONES SOBRE EL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO RADIOLÓGICO DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS HIPOFISARIOS

RESUMEN

Los tumores neuroendocrinos hipofisarios (TNEH) constituyen un grupo heterogéneo de tumores cuya incidencia ha experimentado un aumento progresivo a la que han contribuido técnicas de imagen más sensibles y mayor experiencia en neurorradiología en este ámbito. Aunque la mayoría de los TNEH son indolentes, algunos presentan un comportamiento agresivo, y puede aparecer recurrencia tras la extirpación quirúrgica. Los cambios introducidos por la clasificación de la OMS en 2017 y las controversias terminológicas con relación a los tumores neuroendocrinos hacen necesario actualizar las recomendaciones para el diagnóstico, manejo pre- y postoperatorio y seguimiento de respuesta al tratamiento de los TNEH. Este documento multidisciplinar, iniciativa del área de Neuroendocrinología de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), se centra en los estudios neurorradiológicos de imagen médica para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de los TNEH. Se describen los requisitos básicos y aspectos que deben cubrir los estudios con resonancia magnética nuclear, y se propone un informe mínimo de radiología que ayude al clínico en sus decisiones terapéuticas. Este trabajo complementa así el consenso entre el Área de Neuroendocrinología de la SEEN y de la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP) para el estudio anatomopatológico de los TNEH.

ABSTRACT

Pituitary neuroendocrine tumours (PitNETs) constitute a heterogeneous group of tumours whose incidence has increased progressively, to which more sensitive imaging techniques and greater experience in neuroradiology in this field have contributed. Although most PitNETs are indolent, some exhibit aggressive behaviour, and recurrence may occur after surgical removal. The changes introduced by the WHO classification in 2017 and the terminological controversies related to neuroendocrine tumours warrant an update of the guidelines for the diagnosis, pre- and postoperative management, and follow-up of response to treatment of PitNETs. This multidisciplinary document, an initiative of the Neuroendocrinology area of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition (SEEN), focuses on the neuroimaging studies for the diagnosis, prognosis and follow-up of PitNETs. The basic requirements and aspects that nuclear magnetic resonance studies should include are described, and a minimum radiology report is proposed to

help the clinician in their therapeutic decisions. This work complements the consensus published by the Neuroendocrinology Area of the SEEN and the Spanish Society of Pathological Anatomy (SEAP) in collaboration that included the recommendations for the anatomopathological study of PitNETs.

Palabras clave: tumores neuroendocrinos; neurorradiología; diagnóstico; seguimiento; pronóstico; recomendaciones

Contenido

1	Introducción	4
2	La resonancia magnética (RM) como prueba de imagen de elección en el estudio y seguimiento de los TNEH	5
2.1	Indicaciones de la resonancia magnética en el diagnóstico de los TNEH	5
2.1.1	Indicaciones de otras técnicas de imagen médica	5
2.2	Requisitos de la RM para el diagnóstico y seguimiento de los TNEH	6
2.3	Protocolo básico de resonancia magnética para la exploración de la neurohipófisis y el estudio de TNEH.....	7
3	Estructura y contenido del informe de radiología de una RM hipofisaria	7
3.1	Estudio morfológico	7
3.2	Origen de la lesión hipofisaria.....	8
3.3	Caracterización de la lesión.....	8
3.4	Tamaño de la lesión	8
3.5	Extensión y relación con estructuras vecinas.....	9
3.6	Comparación con estudios previos de RM.....	9
4	Pruebas adicionales y estadiaje de un TNEH agresivo	9
5	Pruebas de imagen en la planificación quirúrgica de los TNEH	10
5.1	Evaluación prequirúrgica.....	10
5.1.1	Datos de RM para planificación quirúrgica para microadenomas	10
5.1.2	Datos de RM para la planificación quirúrgica de macroadenomas	11
5.1.3	Utilidad de la tomografía axial computarizada en la planificación quirúrgica....	11
5.1.4	Predicción de la remisión postquirúrgica.....	12
5.2	Evaluación intraoperatoria mediante RM.....	12
5.3	Evaluación postquirúrgica mediante RM	12
5.3.1	Seguimiento radiológico de TNEH no funcionantes.....	13
6	Pruebas de imagen en la planificación del tratamiento con radioterapia	13
7	Utilidad de la RM en el pronóstico de los TNEH y seguimiento de respuesta al tratamiento	14
7.1	La RM en el pronóstico.....	14
7.2	Criterios morfológicos para determinar la respuesta al tratamiento radioterápico ..	15
7.3	Predicción de la respuesta al tratamiento con ASS en la acromegalia	15
7.4	Predicción de la respuesta al tratamiento con agonistas dopaminérgicos en la acromegalia.....	16
7.5	Predicción de la respuesta al tratamiento con agonistas dopaminérgicos en los prolactinomas.....	16
8	Perspectivas futuras en pruebas de imagen hipofisaria	17
8.1	Nuevas técnicas en RM	17
8.2	Medicina nuclear fusionada o corregistrada con RM	17
9	REFERENCIAS.....	18

1 Introducción

Los tumores neuroendocrinos hipofisarios (TNEH) constituyen un grupo heterogéneo de tumores en términos radiológicos, histológicos y clínicos¹. En los últimos años, se ha registrado un aumento progresivo de su incidencia, justificada por un aumento de mayor experiencia en el reconocimiento neurorradiológico experto y por el desarrollo de técnicas de imagen más sensibles^{2, 3}. Los TNEH constituyen un 15%-25 % de las neoplasias intracraneales^{1, 4-7} y los más frecuentes son los adenohipofisarios (85%-90% de los casos). No obstante, en la región selar también es posible encontrar otro tipo de lesiones, como las metástasis de múltiples orígenes, las neoplasias mesenquimales, meníngeas o de origen neural y también quistes y procesos inflamatorios⁴⁻⁷. Se estima que el 15% de la población presentaría un tumor hallado por neuroimagen o anatomía patológica. Los TNEH con repercusión clínica representan 1 de cada 1000⁸⁻¹⁰.

Aunque la mayoría de los TNEH son indolentes, con un crecimiento lento y una respuesta óptima al tratamiento, algunos presentan un comportamiento agresivo (entre un 5% y un 15% según las series¹¹), caracterizado por la invasión local, la resistencia al tratamiento y, muy raramente, la aparición de metástasis¹². Además, en algunos pacientes, a pesar de su extirpación quirúrgica, se produce recurrencia¹³. Por todo ello, la terminología para definir a este grupo de tumores ha sido objeto de debate; desde 2016, el término TNEH ha sustituido al tradicional concepto de adenoma hipofisario¹. En cuanto a su clasificación, la más reciente, llevada a cabo por la OMS 2017, agrupa a los TNEH de acuerdo con el perfil de hormonas hipofisarias y de factores de transcripción que expresan⁶. Esta clasificación ha facilitado una aproximación diferente a su diagnóstico patológico^{14, 15} y ha permitido establecer una clasificación más precisa de los tumores, reduciendo drásticamente el porcentaje de aquellos que son nulos¹⁶⁻¹⁸.

Los recientes cambios introducidos por la clasificación de la OMS en 2017⁶ y las controversias terminológicas con relación a los tumores neuroendocrinos, hacen necesario revisar las pautas para el diagnóstico, manejo pre- y postoperatorio y seguimiento de respuesta al tratamiento de los TNEH. Recientemente se ha elaborado un consenso entre el Área de conocimiento de Neuroendocrinología de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) y de la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP) para el estudio anatomopatológico de los TNEH¹⁵. De forma complementaria, este documento multidisciplinar iniciativa del área de Neuroendocrinología de la SEEN se centra en los estudios neurorradiológicos de imagen médica para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de los TNEH.

2 La resonancia magnética (RM) como prueba de imagen de elección en el estudio y seguimiento de los TNEH

En la actualidad, la RM se considera la prueba de referencia en el diagnóstico por imagen de las enfermedades de la región hipotalámica-hipofisaria^{8, 19-21}. Con su mayor resolución de contraste y la posibilidad de obtener imágenes multiplanares, permite identificar las estructuras normales, diagnosticar lesiones, planificar el tratamiento quirúrgico, realizar el seguimiento de la patología hipofisaria y evaluar la respuesta al tratamiento⁸.

2.1 Indicaciones de la resonancia magnética en el diagnóstico de los TNEH

Son indicaciones de RM para el diagnóstico diversas entidades en las que se sospeche una alteración anatómica o funcional de la hipófisis. Entre estas, estarían la hiper o hipofunción de la adenohipófisis, disfunción de la neurohipófisis, sospecha de compresión de estructuras adyacentes en la región selar, aparición de defectos del campo visual temporal o parálisis asociada a los pares craneales III, IV y VI.

2.1.1 Indicaciones de otras técnicas de imagen médica

2.1.1.1 Tomografía axial computarizada (TC)

La TC fue la técnica empleada para el estudio de la región hipofisaria antes del desarrollo de la RM, pero esta última la ha desplazado por su mayor capacidad de resolución de contraste, evitando la presencia de artefactos de endurecimiento de haz en la región de la silla turca y la exposición a radiación ionizante de la TC¹⁹. Por lo tanto, hoy día, la TC se utiliza para el diagnóstico primario solo cuando la RM está contraindicada (p. ej. algunos pacientes con marcapasos, cuerpos extraños metálicos oculares, implantes cocleares u obesidad que impida técnicamente utilizar la RM), y de forma complementaria a la RM para el diagnóstico diferencial de los meningiomas, craneofaringiomas y germinomas, pues permite identificar calcificaciones u osificaciones características de estos tumores. También se utiliza la TC para valorar la integridad ósea de la base del cráneo y para la planificación quirúrgica.

2.1.1.2 Tomografía por emisión de positrones (PET) con ¹¹C-metionina

La PET/TC ¹¹C-metionina (MET) es una técnica sensible y complementaria a la RM para la detección de adenomas hipofisarios y/o tejido residual tras cirugía hipofisaria. La principal

ventaja de la MET frente a la ^{18}F -fluorodesoxiglucosa (FDG) radica en su mejor ratio de captación hipófisis/cerebro²².

Esta modalidad tiene una mayor sensibilidad, sobre todo en microadenomas recurrentes²². Puede aportar información cuando la RM o la FDG son negativas, especialmente en los microadenomas^{23,24}. Su tasa de detección es mayor que la de la RM en determinados TNEH²⁵, y también es útil para valorar la respuesta al tratamiento con análogos de la somatostatina en estos tumores²³.

2.1.1.3 Cateterismo de senos petrosos

El cateterismo de senos petrosos se emplea en el diagnóstico de la enfermedad de Cushing, cuando la imagen en la RM no es concluyente o en adenomas de diámetro inferior a 6 mm^{26,27}. Aunque alcanza sensibilidades superiores al 90% para establecer el origen hipofisario de la enfermedad, es una técnica invasiva y no es tan específica en demostrar la lateralización del tumor en una mitad u otra de la adenohipófisis²⁸.

2.2 Requisitos de la RM para el diagnóstico y seguimiento de los TNEH

2.2.1.1 Consideraciones sobre la potencia de los equipos de RM

La hipófisis no suele medir más de 8 mm de longitud, y los microadenomas pueden ser muy pequeños, llegando a no superar el milímetro de diámetro. Por ello, es imprescindible que las imágenes sean de una buena resolución espacial, y óptima resolución de contraste, es decir, que tengan adecuadas relaciones señal-ruido y contraste –señal, respectivamente.

La primera consideración a la hora de realizar un estudio de RM de hipófisis en un equipo de 1,5T o en uno de 3T es la disponibilidad de cada centro. Aunque en los últimos años ha aumentado el número de equipos de 3T, éstos siguen siendo minoritarios, por lo que sus indicaciones deben ser cuidadosamente delimitadas. Usar un equipo con campo mayor puede ser útil si hay sospecha de microadenoma y la exploración con 1,5T no excluye esta posibilidad²⁹. También es útil para evaluar con mayor precisión diferencias sutiles entre el tejido normal y anormal, así como la predicción de la invasión de las estructuras adyacentes y la evaluación del tallo hipofisario^{29,30}. No obstante, los equipos de alto campo plantean dificultades técnicas, al ser más sensibles a artefactos, especialmente de susceptibilidad, por lo que deben de estar adecuadamente ajustados, y plantean mayores limitaciones en algunos pacientes.

2.2.1.2 *Uso de contraste en la resonancia magnética*

Se utiliza contraste de gadolinio para la RM tanto en el diagnóstico como en el seguimiento de las lesiones hipofisarias. No obstante, en los últimos años ha surgido preocupación por el depósito de contraste, en especial de compuestos lineales, en el parénquima encefálico. Por este motivo, se han emitido informes oficiales sobre su uso y restricciones³¹.

Las guías de práctica clínica para TNEH recomiendan un seguimiento neurorradiológico en rangos entre los 3 y los 12 meses para los tumores agresivos⁸, y no se han posicionado con respecto a los no agresivos. Es necesario que los clínicos sean conscientes de la necesidad de minimizar la exposición de los pacientes al contraste de gadolinio³², adecuando el intervalo de los estudios a cada situación clínica, evitando el uso de contraste cuando no sea necesario^{20, 33}.

2.3 Protocolo básico de resonancia magnética para la exploración de la neurohipófisis y el estudio de TNEH

Se puede dividir el protocolo de RM de hipófisis en tres partes^{21, 34}, que se describen en la **Tabla 1**.

3 Estructura y contenido del informe de radiología de una RM hipofisaria

Un informe de estudio inicial de RM por sospecha de TNEH debe de incluir toda la información relevante para definir la lesión. En la **Tabla 2** se presenta una propuesta de informe básico basado en los siguientes puntos.

3.1 Estudio morfológico

El primer objetivo es determinar si existe o no una alteración en la anatomía normal de la hipófisis. De esta manera se debe tener en cuenta: el volumen y morfología de la silla, el tamaño, señal y forma de la glándula, el contenido supraselar (tallo, quiasma y suelo del III ventrículo), y los senos cavernosos (**Figura 1A**).

Hay que recordar que el tamaño hipofisario es mayor en neonatos y en mujeres, especialmente en período puberal, o durante la gestación y el posparto, donde la forma de la hipófisis con borde superior convexo no debe confundirse con un adenoma hipofisario. En algunos casos, las deficiencias glandulares primarias también pueden asociarse a crecimiento fisiológico de la glándula hipofisaria, por ejemplo en el caso del hipotiroidismo primario³⁵. Por tanto, ante una

alteración anatómica debe evaluarse si se trata de una variante de la normalidad o una lesión³⁶ (**Figura 1B**).

3.2 Origen de la lesión hipofisaria

Para el diagnóstico diferencial es necesario determinar el origen de la lesión hipofisaria, para lo que se pueden seguir las pautas mostradas en la **Figura 1C**.

3.3 Caracterización de la lesión

Para caracterizar las lesiones se requiere de al menos las secuencias morfológicas potenciadas en T1 y en T2 en las que se describirán las características de señal en las diferentes potenciaciones de la lesión hipofisaria en comparación con la glándula sana, y/o con el lóbulo temporal adyacente. Estas características permiten una cierta aproximación a la caracterización histológica/tisular de las lesiones para diferenciar las lesiones sólidas, de las quísticas y de las mixtas, intentado además conocer el contenido de las lesiones quísticas (proteínico, hemorrágico, colesterol, etc). En este sentido, para la caracterización también se utiliza la captación de contraste.

La imagen de dinámica T1 o *Dynamic Contrast Enhanced MR* (DCE) de las siglas en inglés se emplea para valorar la vascularización y grado de permeabilidad de los tejidos. En la patología hipofisaria se ha empleado para diferenciar el tejido hipofisario normal de los adenomas hipofisarios. Como el tejido hipofisario está más vascularizado que los adenomas, las curvas de captación en el tiempo del tejido hipofisario normal muestran un pico de realce mayor y más rápido con una pendiente más pronunciada, comparativamente con los adenomas³⁷ (**Tabla 1**).

Incluir secuencias coronales en T2 puede ayudar a identificar microprolactinomas (hiperintensos en T2) evitando el uso de contraste. También, los adenomas corticotropos silentes pueden tener patrón microquístico en T2, y es importante su identificación porque son más agresivos. Finalmente, en acromegalia, ofrece información para predecir la respuesta a análogos³³.

3.4 Tamaño de la lesión

El tamaño se debe definir midiendo los tres ejes del espacio (anteroposterior (A), craneocaudal (B), y transversal (C), y estos datos son los mínimos a incluir en el informe. Para el cálculo del volumen se puede emplear la fórmula geométrica; $Vol = \frac{A \times B \times C}{2}$, con la limitación que asumimos la esfericidad de la lesión³⁸. También se puede llevar a cabo un análisis volumétrico

3D con un software específico, y aunque es una opción más laboriosa permite definir mejor adenomas irregulares o lobulados. Sin embargo, aunque esta última aproximación es más exacta y sería de especial interés en el seguimiento posquirúrgico todavía no se aplica de rutina en la práctica clínica y se utiliza más en estudios de investigación. Ambos métodos se han comparado³⁸ y se ven limitados por la variabilidad intra e interobservador en la delimitación de las lesiones, especialmente cuando la diferencia de intensidad de los adenomas con respecto al parénquima normal es escasa.

Además, es importante utilizar siempre el mismo método de cálculo de volumen para poder estimar correctamente los cambios evolutivos.

3.5 Extensión y relación con estructuras vecinas

En el informe se debe de describir la extensión de la lesión y su relación con las estructuras vecinas, considerando las clasificaciones establecidas que se resumen en la **Tabla 3**.

3.6 Comparación con estudios previos de RM

Si no se trata del primer estudio de diagnóstico, el estudio se debe de obtener utilizando el mismo protocolo y configuración que el original o los previos¹⁹. Idealmente se realizará en el mismo equipo de RM, disponiendo de las imágenes almacenadas en el sistema PACS (*Picture Archiving and Communication System*) del centro. En el informe se deberá comparar con estudios previos y poner en contexto el estudio actual^{19, 21, 39}

- Contexto clínico del caso: diagnóstico inicial y tratamiento realizado
- Comparación con los estudios radiológicos previos, tanto con el estudio del diagnóstico como con el de seguimiento.
- Si se ha llevado a cabo cirugía, considerar los cambios propios de la intervención, tanto en el postoperatorio inmediato como en controles posteriores.
- Identificar posibles restos tumorales o recidiva (tejido que se comporte como la lesión inicial del estudio diagnóstico)
- Describir posibles complicaciones: fístulas de líquido cefalorraquídeo, hemorragias, ...

4 Pruebas adicionales y estadiaje de un TNEH agresivo

Si se sospecha que un TNEH es agresivo, se debe de realizar una correcta estadificación de la enfermedad. Es necesario investigar la posible presencia de metástasis ante datos como el

crecimiento acelerado, tumor invasivo, crecimiento a pesar de tratamientos adecuados y falta de coherencia entre los síntomas, los datos bioquímicos y los hallazgos radiológicos⁴⁰. Las principales localizaciones de metástasis son la médula espinal, las cadenas ganglionares cervicales y, menos frecuentemente, el hígado, hueso y pulmón. Para este estudio, las opciones de imagen son la PET y la TC de cuerpo completo. La FDG-PET tiene mayor sensibilidad en la estadificación de diversos procesos oncológicos frente al TC de cuerpo completo. El TNEH agresivo presenta alta avidéz por la FDG, por lo que debería considerarse como técnica de imagen para el despistaje de enfermedad a distancia. En el caso de metástasis confirmadas, la PET con ⁶⁸Ga-DOTATATE puede ser útil para valorar la expresividad de los receptores de la somatostatina⁴¹ y evaluar el tratamiento alternativo con análogos marcados con ¹⁷⁷Lu⁴².

5 Pruebas de imagen en la planificación quirúrgica de los TNEH

5.1 Evaluación prequirúrgica

Los propósitos del estudio neurorradiológico de los adenomas hipofisarios en este contexto son los ya descritos: identificar la lesión y definir las relaciones espaciales del tumor con las estructuras circundantes. Entre ellas, destacan el efecto sobre los nervios ópticos/quiasma, la extensión en senos cavernosos y su relación con la arteria carótida interna adyacente, la extensión paraselar, y la invasión de base de cráneo/foramina ovales, apófisis clinoides, planum esfenoidal, clivus, y senos esfenoidales. Además del estudio básico de RM antes descrito (Tabla 2), es útil contar con secuencias complementarias como la angiografía por RM^{43, 44}, especialmente ante la sospecha de una posible naturaleza vascular de la lesión selar, o de estenosis de la arteria carótida interna adyacente.

5.1.1 Datos de RM para planificación quirúrgica para microadenomas

Los microadenomas hipofisarios son las neoplasias intraselares más comunes y su diagnóstico se basa en la presencia de hallazgos indirectos y directos. Los hallazgos indirectos son: a) el desplazamiento lateral del tallo hipofisario; b) la alteración morfológica del contorno superior (diafragma selar) y c) la irregularidad o convexidad focal del suelo selar. Los hallazgos directos son la identificación de lesiones redondeadas u ovaladas, de señal diferente al resto del parénquima glandular en secuencias basales o de menor captación de contraste, comparativamente con el resto de la adenohipófisis. Los microadenomas pueden mostrar hiperintensidad en las imágenes ponderadas en T1, debido a su mayor contenido proteínico, o a la hemorragia de una parte o de toda la lesión.

En el caso de los microadenomas, es relevante determinar la lateralización, es decir, la localización precisa en una de las dos mitades del lóbulo anterior, si se pretende conservar la mitad sana hipofisaria para mantener la funcionalidad.

5.1.2 Datos de RM para la planificación quirúrgica de macroadenomas

Los macroadenomas hipofisarios generalmente se extienden fuera de la silla turca. Para la planificación es necesario aclarar la conformación de la lesión, su consistencia (firme, quística, necrótica o hemorrágica) y sus relaciones con las estructuras anatómicas circundantes. El tumor generalmente se extiende en sentido craneal, tendiendo a comprimir el quiasma óptico; puede permanecer subdiafragmático o romper el diafragma selar. Se debe describir la posición del adenoma cuando se extiende en la región supraselar. El adenoma también puede extenderse hacia abajo, hacia el seno esfenoidal, o lateralmente hacia el seno cavernoso ⁴⁵. Es de máxima importancia valorar si el seno cavernoso está comprimido o invadido (**Tabla 3**) o si hay invasión del tercer ventrículo, y planificar el abordaje (sea transfenoidal o transcraneal). Igualmente, resulta fundamental para el neurocirujano poder saber a priori si existe invasión de la adventicia de la arteria carótida interna adyacente, pues en este caso, si la resección es agresiva, puede desgarrar la carótida y producirse un sangrado arterial masivo.

Una de las vías frecuentes para abordarlo quirúrgicamente es la endoscopia nasal. Por ello, es conveniente describir la posición según cuatro regiones establecidas por dos planos virtuales: uno pasa a través de la superficie inferior del quiasma y los cuerpos mamilares y el otro a través del margen posterior del quiasma y el *dorsum sellae*. Las regiones resultantes son la supraquiasmática, la subquiasmática, la retroselar y la ventricular.

5.1.3 Utilidad de la tomografía axial computarizada en la planificación quirúrgica

En casos seleccionados se usará la TC para proporcionar más detalles sobre la presencia de componentes calcificados de la lesión y lograr una definición precisa de los límites óseos. Si el abordaje quirúrgico elegido es el transesfenoidal, la TC ofrecerá información relevante sobre el grado de neumatización del seno esfenoidal; si es transcraneal (por ejemplo, supraorbitario) obtendremos información sobre el grado de neumatización del seno frontal. Asimismo, la TC permite una visión general detallada del mapa óseo de las fosas nasales, senos paranasales y base del cráneo. Permite el estudio de las marcas anatómicas referenciadas en la cirugía endoscópica nasosinusal (cornetes nasales, apófisis unciformes...) y del grado de neumatización e integridad y posicionamiento de las paredes óseas de los senos esfenoidal y frontal.

5.1.4 Predicción de la remisión postquirúrgica

El factor clave para la predecir la remisión postquirúrgica es el grado de invasión del seno cavernoso ^{46, 47}. Se ha descrito recientemente la importancia de la diferenciación dentro del grado 3 de Knosp entre los grados 3A y 3B (**Tabla 3**) para predecir el éxito de la cirugía, siendo significativamente menor en el grado 3B⁴⁷⁻⁴⁹. Con este objetivo de poder predecir la remisión postquirúrgica y la recurrencia, podrían ser de utilidad las secuencias de difusión (DWI) y el coeficiente de difusión aparente (CDA)⁵⁰.

5.2 Evaluación intraoperatoria mediante RM

La RM intraoperatoria (RMi) está descrita desde 1994⁵¹, Sin embargo, su implementación en la práctica clínica es todavía muy baja y la literatura al respecto es controvertida. En una revisión reciente⁵² sobre las modalidades de RMi (bajo campo, alto campo y neuronavegación) se citan ventajas como la mejor visualización del seno cavernoso, la información en tiempo real para el cirujano y por ello la posibilidad de aumentar la tasa de resección tumoral completa y preservación de glándula sana, entre otras cuestiones. Por otro lado, la duración de la cirugía y el coste aumentan.

5.3 Evaluación postquirúrgica mediante RM

No existe un consenso claro con respecto al momento óptimo para realizar el estudio de RM posquirúrgica^{53, 54}. La RM postquirúrgica inmediata (dentro de la primera semana tras cirugía) sirve para detectar restos tumorales durante el seguimiento evolutivo, sirviendo de base para los controles de RM posteriores^{58, 62, 63}. Es útil para diagnosticar posibles complicaciones y para valorar la glándula normal, y el grado de resección de la lesión^{21, 55} (**Figura 2, panel superior**). Se pueden tener en cuenta estas referencias:

- Si la intensidad de señal y la captación de contraste son similares a los de la lesión en el estudio prequirúrgico, dicho tejido es sospechoso de resto tumoral.
- Cuando la captación de contraste es lineal y periférica, es más probable que corresponda a cambios posquirúrgicos⁵⁶. El conocimiento de las características radiológicas de los materiales implantados en la región selar es también muy importante, ya que algunos materiales, como la grasa, pueden identificarse hasta años después de la cirugía, y en cambio otros, como los materiales hemostáticos, solo durante unas semanas después de la cirugía. Por otro lado, es importante tener en cuenta que la disposición y las características de la grasa que se usa para taponar el defecto

quirúrgico de la cirugía transesfenoidal, varía entre el estudio inmediatamente postquirúrgico y los controles posteriores.

- En el estudio dinámico, la identificación en la sospecha de resto tumoral de un grosor de captación >3,9 mm se relaciona con restos tumorales con una sensibilidad de 89% y especificidad de 97 %⁵⁷.

5.3.1 Seguimiento radiológico de TNEH no funcionantes

En el control postoperatorio tardío, y sobre todo en los TNEH no funcionantes, la RM se suele realizar entre el tercero y sexto mes tras la intervención^{21,58}. Aunque en el control postquirúrgico inmediato es posible orientar sobre si se ha logrado resección parcial o completa, no es hasta 4-6 meses después de la cirugía que se reabsorben los materiales del lecho quirúrgico y que se puede valorar claramente el grado de resección tumoral. En los TNEH funcionantes no es necesario el control radiológico de rutina si se confirma remisión hormonal y no se sospecha complicaciones o recidiva. En la **Figura 2 (panel inferior)** se esquematiza un protocolo de seguimiento postquirúrgico para TNEH no funcionantes. La existencia de restos tumorales tras la cirugía, sobre todo invadiendo los senos cavernosos, es el factor que más define el riesgo de recurrencia y tras analizar las distintas series, se calcula que esta recurrencia aparece en un 47% de los casos si existen restos vs 15% si no existen⁵⁸. Las variables que se relacionan con menor tasa de recurrencias son la edad avanzada y la mayor extensión de la resección tumoral⁵⁹.

No existen marcadores específicos de recurrencia en los TNEH no funcionantes. El 85% de las recurrencias suelen darse en los primeros 5 años. Entre los pacientes no sometidos a radioterapia, el 20% sufren recurrencia antes de los 5 años y más del 50% a los 10 años⁶⁰. También son frecuentes las recurrencias tardías, por lo que debe realizarse el seguimiento con imagen RM a largo plazo al menos hasta que se hayan dilucidado otros métodos fiables que predigan la recurrencia del tumor⁶⁰.

6 Pruebas de imagen en la planificación del tratamiento con radioterapia

Las secuencias volumétricas potenciadas en T1 con contraste aportan precisión a la hora de contornear los adenomas y los órganos de riesgo que los rodean, fundamentalmente el quiasma y los nervios ópticos. En radioterapia, y tras cirugía que requiera de injertos de grasa abdominal, las secuencias con supresión grasa pueden ser de utilidad para la definición del adenoma residual^{61, 62}. Se han de obtener reconstrucciones en plano axial, ya que la mayoría de los planificadores de radioterapia solo manejan este plano para poder realizar un registro rígido o

deformable entre la RMN de planificación y el TC de planificación. Este último será necesario en la mayoría de los casos (excepto en las unidades GammaKnife o MR-LINAC) para el cálculo de la dosis. En pacientes a los que no se les puede realizar una RMN, una TC con reconstrucción de cortes cada 1-2 mm y adición de contraste yodado es la prueba de elección⁶².

Por el momento, el uso de la imagen metabólica en la planificación de la radioterapia para el tratamiento del adenoma de hipófisis es experimental, con diversas técnicas en estudio⁶³⁻⁶⁶.

7 Utilidad de la RM en el pronóstico de los TNEH y seguimiento de respuesta al tratamiento

7.1 La RM en el pronóstico

Un marcador de agresividad de un TNEH es la invasión. No obstante, para considerar un adenoma agresivo, además debe de presentar una recurrencia temprana (6-12 meses tras cirugía) y un crecimiento tumoral rápido, unido a resistencia a tratamiento convencional^{40,67}. En cualquier caso, la definición de un TNEH agresivo se alcanza en combinación con el diagnóstico histopatológico utilizando los indicadores de proliferación⁶⁷ y los teragnósticos⁶⁸.

La mayor parte de los trabajos que relacionan el aspecto radiológico y las características histológicas y moleculares de agresividad se han hecho con referencia a la acromegalia⁶⁹⁻⁷⁴. Se ha descrito según estas relaciones distintos subtipos de TNEH productores de GH⁷⁰. En esta patología, la hipointensidad de señal en T2 se ha relacionado con otras características tumorales, histológicas (patrón densamente granuloso) y clínicas (como la mejor respuesta de los análogos de somatostatina) y, por lo tanto, con su pronóstico^{69,71-73}. La expresión de SSTR3 (receptor de la somatostatina 3) y DRD5 (receptor D5 de dopamina) se asocian a extensión extraselar y/o supraselar. Además, la expresión de DRD5 es mayor en los adenomas hiperintensos en T2 y su expresión se relaciona directamente con los grados de Knosp y con el diámetro tumoral⁶⁹. Por otro lado, la ausencia de la hiperseñal normal en T1 de la neurohipófisis, en la RMN prequirúrgica, es predictora de diabetes insípida postquirúrgica⁷⁴.

En un reciente metanálisis que incluía tumores de varias estirpes, de los cuales un 9.5% eran neuroendocrinos y un 2% hipofisarios, se relaciona el coeficiente de difusión aparente (ADC; *Apparent Diffusion Coefficient*) con el grado de proliferación celular y con características histopatológicas como la expresión de diferentes receptores, el polimorfismo nuclear y el potencial de proliferación (especialmente MIB-1, ki67), lo que ayudaría a planificar el abordaje quirúrgico y predecir el comportamiento tumoral⁷⁵. Se ha descrito una fuerte correlación entre

valores bajos de ADC y MIB-1 (Ki67), demostrando el potencial de la imagen en difusión como biomarcador de los anteriormente conocidos como adenomas atípicos y proliferativos⁷⁶.

7.2 Criterios morfológicos para determinar la respuesta al tratamiento radioterápico

El parámetro que clásicamente ha ofrecido información sobre la respuesta al tratamiento es el tamaño de la lesión⁷⁷. Dado que se trata de tumores de lento crecimiento, se ha considerado una respuesta favorable la disminución del tamaño e incluso la estabilidad. Por ello, es importante que además de las características tumorales se recoja también la reducción, estabilidad o aumento de volumen. Cuando el paciente ha recibido tratamiento con radioterapia, el aumento de la señal en la imagen potenciada en T2 se considera un criterio de respuesta favorable al tratamiento. Por otro lado, la pérdida de señal en T2 (hiposeñal) en el seguimiento de los adenomas debe ser valorada con cautela, pues puede reflejar una transformación a un tumor más fibroso y/ o más celular (degeneración maligna)⁷⁷.

En adenomas mayores de 3 cm se han evaluado las diferencias entre la medición previa a radioterapia y tras ésta, mediante un cálculo de volumen utilizando los 3 diámetros. Los resultados apoyan realizar análisis volumétrico 3D en lugar de 2 dimensiones para la medición de los adenomas grandes o gigantes⁷⁸. La volumetría en 3D es más sensible a los cambios de tamaño, pero su obtención es más compleja⁷⁹.

7.3 Predicción de la respuesta al tratamiento con ASS en la acromegalia

La hipointensidad del TNEH en secuencias T2 se ha asociado con la presencia patrón densamente granulado⁸⁰, así como con una respuesta significativamente mejor a análogos de somatostatina (ASS) tras la cirugía⁷³. Además, la reducción de la GH con el tratamiento también es significativamente mayor⁸¹⁻⁸³, con mayor reducción de la producción de la GH y del tamaño tumoral cuanto mayor la hipointensidad detectada⁸⁴. La hipointensidad en T2 también se correlaciona mayor reducción de GH tras test de octreótido, y menor tamaño e invasividad en el diagnóstico⁸²⁻⁸⁴. No obstante, se desconoce la razón de la mejor respuesta a los ASS de los adenomas hipointensos³³.

Es importante por ello establecer cómo definir la intensidad en T2, y puede realizarse de dos formas:

- Comparándola con la glándula hipofisaria sana, siempre que esta pueda discriminarse bien ⁸⁴.
- O comparándola con el lóbulo temporal adyacente (sustancia blanca y gris cerebrales: **Figura 3**) ^{78, 80, 84 80, 84}. Será hipointensa cuando la señal de la RM sea igual o menor que la de la sustancia blanca y menor que la de la sustancia gris; hiperintensa cuando la señal es igual o mayor que la de la sustancia gris, e isointensa cuando la señal esté entre las de sustancia blanca y gris. Potorac et al. ⁸⁴ proponen que como las características de los iso e hiperintensos son similares se podrían agrupar en 2 categorías; hipointensos y no hipointensos (iso e hiperintensos).
- Puede ser una comparación cualitativa o cuantitativa (utilizando las medidas de la región de interés (ROI) del TNEH, sustancia blanca y gris; Figura 3) Metodológicamente se ha descrito una buena correlación entre el uso de ROI y la valoración visual directa ^{33, 84}.

Otro parámetro radiológico es la homogeneidad/heterogeneidad del tumor. Los adenomas más homogéneos tienen mayores niveles de GH en el diagnóstico, pero no se correlaciona con la reducción de GH o el volumen o la invasividad del adenoma ^{82, 83}.

7.4 Predicción de la respuesta al tratamiento con agonistas dopaminérgicos en la acromegalia

Aunque los agonistas dopaminérgicos (AD) están indicados en casos con IGF-1 discretamente elevada ⁸⁵, no existe en la literatura evidencia de que la intensidad en T2 sea capaz de predecir la respuesta a AD. Sin embargo, se sugiere que, en caso de tumores escasamente granulados, con escasa expresión de SSTR2 e hiperintensos en T2 con IGF1 discretamente elevada, el tratamiento a considerar serían los AD ⁸⁵.

7.5 Predicción de la respuesta al tratamiento con agonistas dopaminérgicos en los prolactinomas

Los prolactinomas suelen ser hipointensos y ocasionalmente isointensos en T1, pero raramente hiperintensos (hemorragia o contenido proteico). En T2, el 80% de los prolactinomas son hiperintensos, aunque con diferencias según el sexo. La heterogeneidad en T2 es más frecuente en hombres con áreas de necrosis focal o hemorragia antigua, y la heterogeneidad se relaciona con peor respuesta a AD. En hombres jóvenes los prolactinomas suelen ser más grandes e

invasivos, tienen cifras de PRL más elevadas y peor respuesta a AD, comparados con los homogéneos⁸⁶.

También son más frecuentes en hombres los adenomas hipointensos en T2, posiblemente debido al depósito de material amiloide en estos tumores⁸⁷⁻⁸⁹. Se ha sugerido que la hipointensidad en T2 se relacionaría con resistencia a AD, aunque la evidencia es controvertida^{86-88, 90}

Respecto a la respuesta al tratamiento con cabergolina, es fundamental la estandarización del informe reportando si existe reducción volumétrica del prolactinoma a los 3 meses como criterio de buena respuesta a largo plazo⁹¹.

Se ha descrito que los cambios precoces en la intensidad en T2 tras el tratamiento con cabergolina pueden predecir una respuesta favorable de regresión y casi desaparición del tumor⁹².

Los prolactinomas quísticos, más frecuentes en mujeres, son menos secretores de PRL⁸⁶ y se han considerado clásicamente como resistentes. Sin embargo, se ha demostrado que pueden ser tratados eficazmente con AD, con normalización de PRL en 18/22 casos y reducción media de volumen del 83,5% en 20/22 casos⁹³.

Una vez alcanzados niveles de PRL controlados, no es necesario el seguimiento rutinario con RMN^{94, 95}.

8 Perspectivas futuras en pruebas de imagen hipofisaria

8.1 Nuevas técnicas en RM

Además de la angiografía por RM, secuencia que ya se ha implementado en la práctica para la planificación quirúrgica, se han investigado otras secuencias con potencial utilidad en el estudio de los TNEH. En la **Tabla 4** se resume el uso experimental y potencial de dichas secuencias.

8.2 Medicina nuclear fusionada o corregistrada con RM

Una de las ventajas que tiene el estudio metabólico de la hipófisis es la afinidad variable por los distintos radiotrazadores. Esto permite combinar diferentes estudios para evaluar la hipófisis y guiar al clínico en las decisiones terapéuticas. La aparición de la PET/RM permite aunar la sensibilidad de las pruebas metabólicas con la resolución anatómica de la RM en un único

estudio, pero estos equipos no tienen apenas disponibilidad en la clínica habitual por su novedad y precio, por lo que lo más habitual es el empleo de *software* de correregistro.

La combinación de FDG y ^{68}Ga -DOTATE es de especial utilidad en pacientes con cambios estructurales importantes tras intervenciones previas⁶⁶. En condiciones normales, la hipófisis no muestra avidéz significativa por la FDG, pero los adenomas hipofisarios sí, incluso si son benignos. En el caso del DOTATE, tanto en tejido sano como en patológico de la hipófisis presentan avidéz. La combinación de los dos estudios puede permitir diferenciar entre adenoma hipofisario (FDG+/DOTATE+) y tejido hipofisario normal (FDG-/DOTATE+)⁶⁶. Si bien pueden emplearse métodos semicuantitativos (ratio FDG/DOTATE) para diferenciar entre tejido sano y patológico, no hay valores estandarizados en la actualidad.

Otro trazador útil en la valoración de los TNEH en un correregistro con metionina (MET). Permite diferenciar tumor activo de fibrosis, sangrado, quistes... Además, su mejor ratio de captación entre tumor/cerebro permite una mejor delineación de las lesiones y resolución. Presenta una mejor sensibilidad que la FDG para la detección de tumor residual, sobre todo en pacientes con microadenomas recurrentes²². No obstante, la FDG es altamente específica y, si un estudio es FDG positivo, es muy probable que ese paciente presente tejido tumoral residual⁹⁶. En casos en los que la RM no es capaz de diferenciar entre tejido tumoral y cicatriz, el correregistro con estas técnicas metabólicas es muy útil. La principal limitación de la MET es su corta vida media, por lo que es preciso un ciclotrón en el propio centro. Actualmente se están desarrollando trazadores con ^{18}F -metionina, con resultados prometedores.

9 REFERENCIAS

1. Asa SL, Casar-Borota O, Chanson P, Delgrange E, Earls P, Ezzat S, et al. From pituitary adenoma to pituitary neuroendocrine tumor (PitNET): an International Pituitary Pathology Club proposal. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24:C5-c8. 10.1530/erc-17-0004
2. Iglesias P, Arcano K, Trivino V, Garcia-Sancho P, Diez JJ, Villabona C, et al. Prevalence, Clinical Features, and Natural History of Incidental Clinically Non-Functioning Pituitary Adenomas. *Horm Metab Res*. 2017;49:654-9. 10.1055/s-0043-115645
3. Tjornstrand A, Gunnarsson K, Evert M, Holmberg E, Ragnarsson O, Rosen T, et al. The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001-2011. *Eur J Endocrinol*. 2014;171:519-26. 10.1530/eje-14-0144
4. Asa SL. Tumors of the Pituitary Gland. In: Rosai J, editor. *Atlas of Tumor Pathology (AFIP) third series*. Washington, D. C.: Armed Forces Institute of Pathology; 1998.
5. Asa SL. Practical pituitary pathology: what does the pathologist need to know? *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132:1231-40. 10.1043/1543-2165(2008)132[1231:pppwdt]2.0.co;2

6. Lloyd R, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. IARC, editor. Geneva: World Health Organization; 2017.
7. Saeger W, Lüdecke DK, Buchfelder M, Fahlbusch R, Quabbe HJ, Petersenn S. Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. *Eur J Endocrinol.* 2007;156:203-16. 10.1530/eje.1.02326
8. Raverot G, Burman P, McCormack A, Heaney A, Petersenn S, Popovic V, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. *Eur J Endocrinol.* 2018;178:G1-G24. 10.1530/EJE-17-0796
9. Karavitaki N. Prevalence and incidence of pituitary adenomas. *Ann Endocrinol (Paris).* 2012;73:79-80. 10.1016/j.ando.2012.03.039
10. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72:377-82. 10.1111/j.1365-2265.2009.03667.x
11. Dekkers OM, Karavitaki N, Pereira AM. The epidemiology of aggressive pituitary tumors (and its challenges). *Rev Endocr Metab Disord.* 2020;21:209-12. 10.1007/s11154-020-09556-7
12. Osamura RY GA, Korbonits M, Kovacs K, Lopes MBS, Matsuno A & Trouillas J. Pituitary adenoma. World Health Organization Classification of Tumours of Endocrine Organs. Lyon: IARC, 2017. 2017. p. 14-8.
13. Guaraldi F, Zoli M, Righi A, Gibertoni D, Marino Picciola V, Faustini-Fustini M, et al. A practical algorithm to predict postsurgical recurrence and progression of pituitary neuroendocrine tumours (PitNET)s. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2020;93:36-43. 10.1111/cen.14197
14. Villa C, Vasiljevic A, Jaffrain-Rea ML, Ansorge O, Asioli S, Barresi V, et al. A standardised diagnostic approach to pituitary neuroendocrine tumours (PitNETs): a European Pituitary Pathology Group (EPPG) proposal. *Virchows Arch.* 2019;475:687-92. 10.1007/s00428-019-02655-0
15. Picó A, Aranda-López I, Sesmilo G, Toldos-González Ó, Japón MA, Luque RM, et al. Recommendations on the pathological report of pituitary tumors. A consensus of experts of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition and the Spanish Society of Pathology. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2021;68:196-207. 10.1016/j.endinu.2020.10.004
16. Drummond J, Roncaroli F, Grossman AB, Korbonits M. Clinical and Pathological Aspects of Silent Pituitary Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:2473-89. 10.1210/jc.2018-00688
17. Mete O, Gomez-Hernandez K, Kucharczyk W, Ridout R, Zadeh G, Gentili F, et al. Silent subtype 3 pituitary adenomas are not always silent and represent poorly differentiated monomorphous plurihormonal Pit-1 lineage adenomas. *Mod Pathol.* 2016;29:131-42. 10.1038/modpathol.2015.151
18. Nishioka H, Inoshita N, Mete O, Asa SL, Hayashi K, Takeshita A, et al. The Complementary Role of Transcription Factors in the Accurate Diagnosis of Clinically Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *Endocr Pathol.* 2015;26:349-55. 10.1007/s12022-015-9398-z
19. Bonneville JF. Magnetic Resonance Imaging of Pituitary Tumors. *Front Horm Res.* 2016;45:97-120. 10.1159/000442327

20. Bashari WA, Senanayake R, Fernández-Pombo A, Gillett D, Koulouri O, Powlson AS, et al. Modern imaging of pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33:101278. 10.1016/j.beem.2019.05.002
21. Raverot G, Assié G, Cotton F, Cogne M, Boulin A, Dherbomez M, et al. Biological and radiological exploration and management of non-functioning pituitary adenoma. *Ann Endocrinol (Paris).* 2015;76:201-9. 10.1016/j.ando.2015.04.005
22. Feng Z, He D, Mao Z, Wang Z, Zhu Y, Zhang X, et al. Utility of 11C-Methionine and 18F-FDG PET/CT in Patients With Functioning Pituitary Adenomas. *Clin Nucl Med.* 2016;41:e130-4. 10.1097/RLU.0000000000001085
23. Koulouri O, Hoole AC, English P, Allinson K, Antoun N, Cheow H, et al. Localisation of an occult thyrotropinoma with (11)C-methionine PET-CT before and after somatostatin analogue therapy. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4:1050. 10.1016/S2213-8587(16)30311-4
24. Koulouri O, Steuwe A, Gillett D, Hoole AC, Powlson AS, Donnelly NA, et al. A role for 11C-methionine PET imaging in ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2015;173:M107-20. 10.1530/EJE-15-0616
25. Tang BN, Levivier M, Heureux M, Wikler D, Massager N, Devriendt D, et al. 11C-methionine PET for the diagnosis and management of recurrent pituitary adenomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006;33:169-78. 10.1007/s00259-005-1882-0
26. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:2807-31. 10.1210/jc.2015-1818
27. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1526-40. 10.1210/jc.2008-0125
28. Bonelli FS, Huston III J, Carpenter PC, Erickson D, Young Jr. WF, Meyer FB. Adrenocorticotrophic hormone-dependent Cushing's Syndrome: Sensitivity and Specificity of Inferior Petrosal Sinus Sampling. *American Journal of Neuroradiology.* 2000;21:690-6.
29. Pinker K, Ba-Ssalamah A, Wolfsberger S, Mlynarik V, Knosp E, Trattnig S. The value of high-field MRI (3T) in the assessment of sellar lesions. *Eur J Radiol.* 2005;54:327-34. 10.1016/j.ejrad.2004.08.006
30. Satogami N, Miki Y, Koyama T, Kataoka M, Togashi K. Normal pituitary stalk: high-resolution MR imaging at 3T. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31:355-9. 10.3174/ajnr.A1836
31. European Medicines Agency. EMA's final opinion confirms restrictions on use of linear gadolinium agents in body scans 2017. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/gadolinium-article-31-referral-prac-confirms-restrictions-use-linear-gadolinium-agents_en.pdf. <https://www.ema.europa.eu/en/news/emas-final-opinion-confirms-restrictions-use-linear-gadolinium-agents-body-scans>.
32. Nachtigall LB, Karavitaki N, Kiseljak-Vassiliades K, Ghalib L, Fukuoka H, Syro LV, et al. Physicians' awareness of gadolinium retention and MRI timing practices in the longitudinal management of pituitary tumors: a "Pituitary Society" survey. *Pituitary.* 2019;22:37-45. 10.1007/s11102-018-0924-0
33. Bonneville JF. A plea for the T2W MR sequence for pituitary imaging. *Pituitary.* 2019;22:195-7. 10.1007/s11102-018-0928-9

34. Pressman BD. Pituitary Imaging. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46:713-40. 10.1016/j.ecl.2017.04.012
35. Cao J, Lei T, Chen F, Zhang C, Ma C, Huang H. Primary hypothyroidism in a child leads to pituitary hyperplasia: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2018;97:e12703. 10.1097/md.0000000000012703
36. Turcu AF, Erickson BJ, Lin E, Guadalix S, Schwartz K, Scheithauer BW, et al. Pituitary stalk lesions: the Mayo Clinic experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:1812-8. 10.1210/jc.2012-4171
37. Sen R, Sen C, Pack J, Block KT, Golfinos JG, Prabhu V, et al. Role of High-Resolution Dynamic Contrast-Enhanced MRI with Golden-Angle Radial Sparse Parallel Reconstruction to Identify the Normal Pituitary Gland in Patients with Macroadenomas. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2017;38:1117-21. 10.3174/ajnr.A5244
38. Chuang C-C, Lin S-Y, Pai P-C, Yan J-L, Toh C-H, Lee S-T, et al. Different Volumetric Measurement Methods for Pituitary Adenomas and Their Crucial Clinical Significance. *Sci Rep.* 2017;7:40792. 10.1038/srep40792
39. Ouyang T, Rothfus WE, Ng JM, Challinor SM. Imaging of the pituitary. *Radiol Clin North Am.* 2011;49:549-71, vii. 10.1016/j.rcl.2011.02.012
40. Raverot GaJE. Diagnosis and clinical management of aggressive pituitary tumors. In: Huhtaniemi I, editor. *Encyclopedia of Endocrine Diseases: Elsevier Science; 2018.*
41. Garmes HM, Carvalheira JBC, Reis F, Queiroz LS, Fabbro MD, Souza VFP, et al. Pituitary carcinoma: A case report and discussion of potential value of combined use of Ga-68 DOTATATE and F-18 FDG PET/CT scan to better choose therapy. *Surg Neurol Int.* 2017;8:162. 10.4103/sni.sni_498_16
42. Novruzov F, Aliyev JA, Jaunmuktane Z, Bomanji JB, Kayani I. The use of (68)Ga DOTATATE PET/CT for diagnostic assessment and monitoring of (177)Lu DOTATATE therapy in pituitary carcinoma. *Clin Nucl Med.* 2015;40:47-9. 10.1097/rlu.0000000000000589
43. Manara R, Maffei P, Citton V, Rizzati S, Bommarito G, Ermani M, et al. Increased Rate of Intracranial Saccular Aneurysms in Acromegaly: An MR Angiography Study and Review of the Literature. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2011;96:1292-300. 10.1210/jc.2010-2721
44. Linn J, Peters F, Lummel N, Schankin C, Rachinger W, Brueckmann H, et al. Detailed imaging of the normal anatomy and pathologic conditions of the cavernous region at 3 Tesla using a contrast-enhanced MR angiography. *Neuroradiology.* 2011;53:947-54. 10.1007/s00234-011-0837-3
45. Hardy J, Vezina JL. Transsphenoidal neurosurgery of intracranial neoplasm. *Adv Neurol.* 1976;15:261-73.
46. 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;33:610-7; discussion 7-8. 10.1227/00006123-199310000-00008
47. Micko AS, Wohrer A, Wolfsberger S, Knosp E. Invasion of the cavernous sinus space in pituitary adenomas: endoscopic verification and its correlation with an MRI-based classification. *J Neurosurg.* 2015;122:803-11. 10.3171/2014.12.JNS141083

48. Anik I, Cabuk B, Gokbel A, Selek A, Cetinarslan B, Anik Y, et al. Endoscopic Transsphenoidal Approach for Acromegaly with Remission Rates in 401 Patients: 2010 Consensus Criteria. *World Neurosurg.* 2017;108:278-90. 10.1016/j.wneu.2017.08.182
49. Brochier S, Galland F, Kujas M, Parker F, Gaillard S, Raftopoulos C, et al. Factors predicting relapse of nonfunctioning pituitary macroadenomas after neurosurgery: a study of 142 patients. *Eur J Endocrinol.* 2010;163:193-200. 10.1530/EJE-10-0255
50. Galm BP, Martinez-Salazar EL, Swearingen B, Torriani M, Klibanski A, Bredella MA, et al. MRI texture analysis as a predictor of tumor recurrence or progression in patients with clinically non-functioning pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol.* 2018;179:191-8. 10.1530/EJE-18-0291
51. Black PM, Moriarty T, Alexander E, 3rd, Stieg P, Woodard EJ, Gleason PL, et al. Development and implementation of intraoperative magnetic resonance imaging and its neurosurgical applications. *Neurosurgery.* 1997;41:831-42; discussion 42-5. 10.1097/00006123-199710000-00013
52. Buchfelder M, Schlaffer SM. Intraoperative Magnetic Resonance Imaging for Pituitary Adenomas. *Front Horm Res.* 2016;45:121-32. 10.1159/000442328
53. Yoon PH, Kim DI, Jeon P, Lee SI, Lee SK, Kim SH. Pituitary adenomas: early postoperative MR imaging after transsphenoidal resection. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001;22:1097-104.
54. Kiliç T, Ekinçi G, Seker A, Elmaci I, Erzen C, Pamir MN. Determining optimal MRI follow-up after transsphenoidal surgery for pituitary adenoma: scan at 24 hours postsurgery provides reliable information. *Acta Neurochir (Wien).* 2001;143:1103-26. 10.1007/s007010100002
55. Taberner Lopez E, Vano Molina M, Calatayud Gregori J, Jornet Sanz M, Jornet Fayos J, Pastor Del Campo A, et al. Assessment of the extent of pituitary macroadenomas resection in immediate postoperative MRI. *Radiologia.* 2018;60:64-72. 10.1016/j.rx.2017.10.008
56. Stofko DL, Nickles T, Sun H, Dehdashti AR. The value of immediate postoperative MR imaging following endoscopic endonasal pituitary surgery. *Acta Neurochir (Wien).* 2014;156:133-40; discussion 40. 10.1007/s00701-013-1834-6
57. Kim HY, Kim ST, Kim HJ, Jeon P, Byun HS, Kim YK, et al. Differentiation of postoperative changes and residual tumors in dynamic contrast-enhanced sella MRI after transsphenoidal resection of pituitary adenoma. *Medicine (Baltimore).* 2019;98:e16089. 10.1097/md.00000000000016089
58. Cortet-Rudelli C, Bonneville JF, Borson-Chazot F, Clavier L, Coche Dequeant B, Desailly R, et al. Post-surgical management of non-functioning pituitary adenoma. *Ann Endocrinol (Paris).* 2015;76:228-38. 10.1016/j.ando.2015.04.003
59. Hughes JD, Koeller K, Rinaldo L, Erickson D, Bancos I, Meyer FB, et al. Beyond Gross Total and Subtotal: Does Volumetric Resection Matter in Nonfunctioning Pituitary Macroadenomas? *World Neurosurg.* 2018;116:e733-e7. 10.1016/j.wneu.2018.05.077
60. Wass JA, Reddy R, Karavitaki N. The postoperative monitoring of nonfunctioning pituitary adenomas. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7:431-4. 10.1038/nrendo.2011.54
61. Brada M, Jankowska P. Radiotherapy for pituitary adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008;37:263-75, xi. 10.1016/j.ecl.2007.10.005
62. Minniti G, Osti MF, Niyazi M. Target delineation and optimal radiosurgical dose for pituitary tumors. *Radiat Oncol.* 2016;11:135. 10.1186/s13014-016-0710-y

63. Koulouri O, Kandasamy N, Hoole AC, Gillett D, Heard S, Powlson AS, et al. Successful treatment of residual pituitary adenoma in persistent acromegaly following localisation by 11C-methionine PET co-registered with MRI. *Eur J Endocrinol*. 2016;175:485-98. 10.1530/EJE-16-0639
64. d'Amico A, Stapor-Fudzinska M, Tarnawski R. CyberKnife radiosurgery planning of a secreting pituitary adenoma performed with (6)(8)Ga DOTATATE PET and MRI. *Clin Nucl Med*. 2014;39:1043-4. 10.1097/RLU.0000000000000535
65. Taku N, Koulouri O, Scoffings D, Gurnell M, Burnet N. The use of (11)carbon methionine positron emission tomography (PET) imaging to enhance radiotherapy planning in the treatment of a giant, invasive pituitary adenoma. *BJR Case Rep*. 2017;3:20160098. 10.1259/bjrcr.20160098
66. Wang H, Hou B, Lu L, Feng M, Zang J, Yao S, et al. PET/MRI in the Diagnosis of Hormone-Producing Pituitary Microadenoma: A Prospective Pilot Study. *J Nucl Med*. 2018;59:523-8. 10.2967/jnumed.117.191916
67. Trouillas J, Roy P, Sturm N, Dantony E, Cortet-Rudelli C, Viennet G, et al. A new prognostic clinicopathological classification of pituitary adenomas: a multicentric case-control study of 410 patients with 8 years post-operative follow-up. *Acta Neuropathol*. 2013;126:123-35. 10.1007/s00401-013-1084-y
68. Vasiljevic A, Jouanneau E, Trouillas J, Raverot G. Clinicopathological prognostic and theranostic markers in pituitary tumors. *Minerva Endocrinol*. 2016;41:377-89.
69. Alhambra-Exposito MR, Ibanez-Costa A, Moreno-Moreno P, Rivero-Cortes E, Vazquez-Borrego MC, Blanco-Acevedo C, et al. Association between radiological parameters and clinical and molecular characteristics in human somatotropinomas. *Sci Rep*. 2018;8:6173. 10.1038/s41598-018-24260-y
70. Cuevas-Ramos D, Carmichael JD, Cooper O, Bonert VS, Gertych A, Mamelak AN, et al. A Structural and Functional Acromegaly Classification. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100:122-31. 10.1210/jc.2014-2468
71. Puig Domingo M. Treatment of acromegaly in the era of personalized and predictive medicine. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83:3-14. 10.1111/cen.12731
72. Puig-Domingo M, Marazuela M. Precision medicine in the treatment of acromegaly. *Minerva Endocrinol*. 2019;44:169-75. 10.23736/s0391-1977.18.02937-1
73. Puig-Domingo M, Resmini E, Gomez-Anson B, Nicolau J, Mora M, Palomera E, et al. Magnetic resonance imaging as a predictor of response to somatostatin analogs in acromegaly after surgical failure. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:4973-8. 10.1210/jc.2010-0573
74. Wang S, Lin K, Xiao D, Wei L, Zhao L. The Relationship Between Posterior Pituitary Bright Spot on Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Postoperative Diabetes Insipidus for Pituitary Adenoma Patients. *Med Sci Monit*. 2018;24:6579-86. 10.12659/MSM.908349
75. Surov A, Meyer HJ, Wienke A. Associations between apparent diffusion coefficient (ADC) and KI 67 in different tumors: a meta-analysis. Part 1: ADCmean. *Oncotarget*. 2017;8:75434-44. 10.18632/oncotarget.20406
76. Tamrazi B, Pekmezci M, Aboian M, Tihan T, Glastonbury CM. Apparent diffusion coefficient and pituitary macroadenomas: pre-operative assessment of tumor atypia. *Pituitary*. 2017;20:195-200. 10.1007/s11102-016-0759-5

77. Bonneville J-F. The Pituitary Gland After Radiation Therapy. MRI of the Pituitary Gland. Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 205-9.
78. Azab WA, Nasim K, Abdelnabi EA, Yousef W, Najibullah M, Khan T, et al. Endoscopic Endonasal Excision of Large and Giant Pituitary Adenomas: Radiological and Intraoperative Correlates of the Extent of Resection. *World Neurosurg.* 2019;126:e793-e802. 10.1016/j.wneu.2019.02.151
79. Kopp C, Theodorou M, Poullos N, Jacob V, Astner ST, Molls M, et al. Tumor shrinkage assessed by volumetric MRI in long-term follow-up after fractionated stereotactic radiotherapy of nonfunctioning pituitary adenoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82:1262-7. 10.1016/j.ijrobp.2011.02.053
80. Hagiwara A, Inoue Y, Wakasa K, Haba T, Tashiro T, Miyamoto T. Comparison of growth hormone-producing and non-growth hormone-producing pituitary adenomas: imaging characteristics and pathologic correlation. *Radiology.* 2003;228:533-8. 10.1148/radiol.2282020695
81. Heck A, Ringstad G, Fougner SL, Casar-Borota O, Nome T, Ramm-Pettersen J, et al. Intensity of pituitary adenoma on T2-weighted magnetic resonance imaging predicts the response to octreotide treatment in newly diagnosed acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77:72-8. 10.1111/j.1365-2265.2011.04286.x
82. Heck A, Emblem KE, Casar-Borota O, Bollerslev J, Ringstad G. Quantitative analyses of T2-weighted MRI as a potential marker for response to somatostatin analogs in newly diagnosed acromegaly. *Endocrine.* 2016;52:333-43. 10.1007/s12020-015-0766-8
83. Heck A, Emblem KE, Casar-Borota O, Ringstad G, Bollerslev J. MRI T2 characteristics in somatotroph adenomas following somatostatin analog treatment in acromegaly. *Endocrine.* 2016;53:327-30. 10.1007/s12020-015-0816-2
84. Potorac I, Petrossians P, Daly AF, Alexopoulou O, Borot S, Sahnoun-Fathallah M, et al. T2-weighted MRI signal predicts hormone and tumor responses to somatostatin analogs in acromegaly. *Endocr Relat Cancer.* 2016;23:871-81. 10.1530/ERC-16-0356
85. Ezzat S, Caspar-Bell GM, Chik CL, Denis MC, Domingue ME, Imran SA, et al. Predictive Markers for Postsurgical Medical Management of Acromegaly: A Systematic Review and Consensus Treatment Guideline. *Endocr Pract.* 2019;25:379-93. 10.4158/EP-2018-0500
86. Burlacu MC, Maiter D, Duprez T, Delgrange E. T2-weighted magnetic resonance imaging characterization of prolactinomas and association with their response to dopamine agonists. *Endocrine.* 2019;63:323-31. 10.1007/s12020-018-1765-3
87. Kreutz J, Vroonen L, Cattin F, Petrossians P, Thiry A, Rostomyan L, et al. Intensity of prolactinoma on T2-weighted magnetic resonance imaging: towards another gender difference. *Neuroradiology.* 2015;57:679-84. 10.1007/s00234-015-1519-3
88. Levine SN, Ishaq S, Nanda A, Wilson JD, Gonzalez-Toledo E. Occurrence of extensive spherical amyloid deposits in a prolactin-secreting pituitary macroadenoma: a radiologic-pathologic correlation. *Ann Diagn Pathol.* 2013;17:361-6. 10.1016/j.anndiagpath.2013.03.001
89. Varlamov EV, Hinojosa-Amaya JM, Fleseriu M. Magnetic resonance imaging in the management of prolactinomas; a review of the evidence. *Pituitary.* 2020;23:16-26. 10.1007/s11102-019-01001-6

90. Dogansen SC, Yalin GY, Tanrikulu S, Tekin S, Nizam N, Bilgic B, et al. Clinicopathological significance of baseline T2-weighted signal intensity in functional pituitary adenomas. *Pituitary*. 2018;21:347-54. 10.1007/s11102-018-0877-3
91. Biagetti B, Sarria-Estrada S, Ng-Wong YK, Martinez-Saez E, Casteràs A, Cordero Asanza E, et al. Shrinkage by the third month predicts long-term response of macroprolactinoma after cabergoline. *Eur J Endocrinol*. 2021;185:587-95. 10.1530/eje-21-0561
92. Kurosaki M, Kambe A, Watanabe T, Fujii S, Ogawa T. Serial 3 T magnetic resonance imaging during cabergoline treatment of macroprolactinomas. *Neurol Res*. 2015;37:341-6. 10.1179/1743132814Y.0000000457
93. Faje A, Chunharojrith P, Nancy J, Biller BMK, Swearingen B, Klibanski A. Dopamine Agonists Can Reduce Cystic Prolactinomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;101:3709-15. 10.1210/jc.2016-2008
94. Eroukhmanoff J, Tejedor I, Potorac I, Cuny T, Bonneville JF, Dufour H, et al. MRI follow-up is unnecessary in patients with macroprolactinomas and long-term normal prolactin levels on dopamine agonist treatment. *Eur J Endocrinol*. 2017;176:323-8. 10.1530/EJE-16-0897
95. Alkabbani AG, Mon SY, Hatipoglu B, Kennedy L, Faiman C, Weil RJ, et al. Is a stable or decreasing prolactin level in a patient with prolactinoma a surrogate marker for lack of tumor growth? *Pituitary*. 2014;17:97-102. 10.1007/s11102-013-0473-5
96. Rodriguez-Barcelo S, Gutierrez-Cardo A, Dominguez-Paez M, Medina-Imbroda J, Romero-Moreno L, Arraez-Sanchez M. Clinical usefulness of coregistered 11C-methionine positron emission tomography/3-T magnetic resonance imaging at the follow-up of acromegaly. *World Neurosurg*. 2014;82:468-73. 10.1016/j.wneu.2013.11.011
97. Seriola S, Doglietto F, Fiorindi A, Biroli A, Mattavelli D, Buffoli B, et al. Pituitary Adenomas and Invasiveness from Anatomico-Surgical, Radiological, and Histological Perspectives: A Systematic Literature Review. *Cancers*. 2019;11:1936.
98. Batista D, Courkoutsakis NA, Oldfield EH, Griffin KJ, Keil M, Patronas NJ, et al. Detection of adrenocorticotropin-secreting pituitary adenomas by magnetic resonance imaging in children and adolescents with cushing disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:5134-40. 10.1210/jc.2004-1778
99. Patronas N, Bulakbasi N, Stratakis CA, Lafferty A, Oldfield EH, Doppman J, et al. Spoiled gradient recalled acquisition in the steady state technique is superior to conventional postcontrast spin echo technique for magnetic resonance imaging detection of adrenocorticotropin-secreting pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:1565-9. 10.1210/jc.2002-021438
100. Grober Y, Grober H, Wintermark M, Jane JA, Oldfield EH. Comparison of MRI techniques for detecting microadenomas in Cushing's disease. *J Neurosurg*. 2018;128:1051-7. 10.3171/2017.3.JNS163122
101. Chatain GP, Patronas N, Smirniotopoulos JG, Piazza M, Benzo S, Ray-Chaudhury A, et al. Potential utility of FLAIR in MRI-negative Cushing's disease. *J Neurosurg*. 2018;129:620-8. 10.3171/2017.4.JNS17234
102. Rogg JM, Tung GA, Anderson G, Cortez S. Pituitary apoplexy: early detection with diffusion-weighted MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002;23:1240-5.
103. Kunii N, Abe T, Kawamo M, Tanioka D, Izumiyama H, Moritani T. Rathke's cleft cysts: differentiation from other cystic lesions in the pituitary fossa by use of single-shot fast spin-echo

diffusion-weighted MR imaging. *Acta Neurochir (Wien)*. 2007;149:759-69. 10.1007/s00701-007-1234-x

104. Khant ZA, Azuma M, Kadota Y, Hattori Y, Takeshima H, Yokogami K, et al. Evaluation of pituitary structures and lesions with turbo spin-echo diffusion-weighted imaging. *J Neurol Sci*. 2019;405:116390. 10.1016/j.jns.2019.07.008

105. Snow RB, Lavyne MH, Lee BC, Morgello S, Patterson RH, Jr. Craniotomy versus transsphenoidal excision of large pituitary tumors: the usefulness of magnetic resonance imaging in guiding the operative approach. *Neurosurgery*. 1986;19:59-64. 10.1227/00006123-198607000-00008

106. Iuchi T, Saeki N, Tanaka M, Sunami K, Yamaura A. MRI prediction of fibrous pituitary adenomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 1998;140:779-86. 10.1007/s007010050179

107. Yu CS, Li KC, Xuan Y, Ji XM, Qin W. Diffusion tensor tractography in patients with cerebral tumors: A helpful technique for neurosurgical planning and postoperative assessment. *Eur J Radiol*. 2005;56:197-204. 10.1016/j.ejrad.2005.04.010

108. Salmela MB, Cauley KA, Nickerson JP, Koski CJ, Filippi CG. Magnetic resonance diffusion tensor imaging (MRDTI) and tractography in children with septo-optic dysplasia. *Pediatric Radiology*. 2010;40:708-13. 10.1007/s00247-009-1478-0

109. Anik I, Anik Y, Cabuk B, Caklili M, Pirhan D, Ozturk O, et al. Visual Outcome of an Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Approach in Pituitary Macroadenomas: Quantitative Assessment with Diffusion Tensor Imaging Early and Long-Term Results. *World Neurosurg*. 2018;112:e691-e701. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.01.134>

110. Doai M, Tonami H, Matoba M, Tachibana O, Iizuka H, Nakada S, et al. Pituitary macroadenoma: Accuracy of apparent diffusion coefficient magnetic resonance imaging in grading tumor aggressiveness. *Neuroradiol J*. 2019;32:86-91. 10.1177/1971400919825696

111. Pierallini A, Caramia F, Falcone C, Tinelli E, Paonessa A, Ciddio AB, et al. Pituitary macroadenomas: preoperative evaluation of consistency with diffusion-weighted MR imaging--initial experience. *Radiology*. 2006;239:223-31. 10.1148/radiol.2383042204

112. Wang M, Liu H, Wei X, Liu C, Liang T, Zhang X, et al. Application of Reduced-FOV Diffusion-Weighted Imaging in Evaluation of Normal Pituitary Glands and Pituitary Macroadenomas. *American Journal of Neuroradiology*. 2018;39:1499-504. 10.3174/ajnr.A5735

113. Yiping L, Ji X, Daoying G, Bo Y. Prediction of the consistency of pituitary adenoma: A comparative study on diffusion-weighted imaging and pathological results. *J Neuroradiol*. 2016;43:186-94. 10.1016/j.neurad.2015.09.003

114. Mahmoud OM, Tominaga A, Amatya VJ, Ohtaki M, Sugiyama K, Sakoguchi T, et al. Role of PROPELLER diffusion-weighted imaging and apparent diffusion coefficient in the evaluation of pituitary adenomas. *Eur J Radiol*. 2011;80:412-7. 10.1016/j.ejrad.2010.05.023

115. Sanei Taheri M, Kimia F, Mehrnahad M, Saligheh Rad H, Haghightakhah H, Moradi A, et al. Accuracy of diffusion-weighted imaging-magnetic resonance in differentiating functional from non-functional pituitary macro-adenoma and classification of tumor consistency. *Neuroradiol J*. 2019;32:74-85. 10.1177/1971400918809825

116. Suzuki C, Maeda M, Hori K, Kozuka Y, Sakuma H, Taki W, et al. Apparent diffusion coefficient of pituitary macroadenoma evaluated with line-scan diffusion-weighted imaging. *J Neuroradiol*. 2007;34:228-35. 10.1016/j.neurad.2007.06.007

117. Boxerman JL, Rogg JM, Donahue JE, Machan JT, Goldman MA, Doberstein CE. Preoperative MRI evaluation of pituitary macroadenoma: imaging features predictive of successful transsphenoidal surgery. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;195:720-8. 10.2214/AJR.09.4128
118. Hassan HA, Bessar MA, Herzallah IR, Laury AM, Arnaout MM, Basha MAA. Diagnostic value of early postoperative MRI and diffusion-weighted imaging following trans-sphenoidal resection of non-functioning pituitary macroadenomas. *Clin Radiol.* 2018;73:535-41. 10.1016/j.crad.2017.12.007
119. Ma Z, He W, Zhao Y, Yuan J, Zhang Q, Wu Y, et al. Predictive value of PWI for blood supply and T1-spin echo MRI for consistency of pituitary adenoma. *Neuroradiology.* 2016;58:51-7. 10.1007/s00234-015-1591-8
120. Bladowska J, Zimny A, Guziński M, Hałoń A, Tabakow P, Czyż M, et al. Usefulness of perfusion weighted magnetic resonance imaging with signal-intensity curves analysis in the differential diagnosis of sellar and parasellar tumors: Preliminary report. *Eur J Radiol.* 2013;82:1292-8. 10.1016/j.ejrad.2013.01.033
121. Hakyemez B, Yildirim N, Erdoğan C, Kocaeli H, Korfali E, Parlak M. Meningiomas with conventional MRI findings resembling intraaxial tumors: can perfusion-weighted MRI be helpful in differentiation? *Neuroradiology.* 2006;48:695-702. 10.1007/s00234-006-0115-y
122. Pinzariu O, Georgescu B, Georgescu CE. Metabolomics-A Promising Approach to Pituitary Adenomas. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:814. 10.3389/fendo.2018.00814
123. Chernov MF, Kawamata T, Amano K, Ono Y, Suzuki T, Nakamura R, et al. Possible role of single-voxel 1H-MRS in differential diagnosis of suprasellar tumors. *J Neurooncol.* 2009;91:191-8. 10.1007/s11060-008-9698-y
124. Einstien A, Virani RA. Clinical Relevance of Single-Voxel (1)H MRS Metabolites in Discriminating Suprasellar Tumors. *J Clin Diagn Res.* 2016;10:TC01-4. 10.7860/JCDR/2016/17988.8078
125. Bou-Ayache JM, Delman BN. Advances in Imaging of the Pediatric Pituitary Gland. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2016;45:443-52. 10.1016/j.ecl.2016.02.004
126. Chapman PR, Singhal A, Gaddamanugu S, Prattipati V. Neuroimaging of the Pituitary Gland: Practical Anatomy and Pathology. *Radiol Clin North Am.* 2020;58:1115-33. 10.1016/j.rcl.2020.07.009
127. Hu J, Yan J, Zheng X, Zhang Y, Ran Q, Tang X, et al. Magnetic resonance spectroscopy may serve as a presurgical predictor of somatostatin analog therapy response in patients with growth hormone-secreting pituitary macroadenomas. *J Endocrinol Invest.* 2019;42:443-51. 10.1007/s40618-018-0939-4
128. Hughes JD, Fattahi N, Van Gompel J, Arani A, Ehman R, Huston J. Magnetic resonance elastography detects tumoral consistency in pituitary macroadenomas. *Pituitary.* 2016;19:286-92. 10.1007/s11102-016-0706-5
129. Sakai N, Takehara Y, Yamashita S, Ohishi N, Kawaji H, Sameshima T, et al. Shear Stiffness of 4 Common Intracranial Tumors Measured Using MR Elastography: Comparison with Intraoperative Consistency Grading. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016;37:1851-9. 10.3174/ajnr.A4832
130. Lang M, Habboub G, Moon D, Bandyopadhyay A, Silva D, Kennedy L, et al. Comparison of Constructive Interference in Steady-State and T1-Weighted MRI Sequence at Detecting

Pituitary Adenomas in Cushing's Disease Patients. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2018;79:593-8. 10.1055/s-0038-1642032

131. Yamamoto J, Kakeda S, Shimajiri S, Takahashi M, Watanabe K, Kai Y, et al. Tumor Consistency of Pituitary Macroadenomas: Predictive Analysis on the Basis of Imaging Features with Contrast-Enhanced 3D FIESTA at 3T. *American Journal of Neuroradiology*. 2014;35:297-303. 10.3174/ajnr.A3667

132. Watanabe K, Kakeda S, Yamamoto J, Watanabe R, Nishimura J, Ohnari N, et al. Delineation of optic nerves and chiasm in close proximity to large suprasellar tumors with contrast-enhanced FIESTA MR imaging. *Radiology*. 2012;264:852-8. 10.1148/radiol.12111363

Tablas

Tabla 1. Protocolo básico de resonancia magnética para la exploración de neurohipófisis y estudio de TNEH

Estudio	Adquisición	Metodología	Objetivo
Estudio morfológico	De rutina, se realizan secuencias en plano sagital y coronal y muy ocasionalmente axial. con secuencia spin echo potenciada en T1.31 y en T217, 31 sin contraste	<p>Secuencia de cortes finos con alta resolución espacial y un buen ratio señal/ruido.</p> <ul style="list-style-type: none"> • El corte debe ser fino, con un grosor entre 2 y 3 milímetros. Puede reducirse a 1 mm o 1,5 mm en equipos de 3 T • Campo de visión pequeño, de entre 140 y 160 mm 	<ul style="list-style-type: none"> • Identificar las estructuras normales o patológicas, su relación con estructuras vecinas, y conocer si son sólidas, quísticas, con componente graso, hemorrágico o proteico. • Distinguir las zonas con gran contenido de agua libre por ser hiperintensas (ventrículos, cisternas basales o las lesiones quísticas). • Delimitar los vasos intracraneales (carótidas o el polígono de Willis), hipointensos por el flujo rápido de la sangre. • Identificación de contenido hemorrágico (p. ej. señal hipointensa en T2 en la hipófisis). • Muy útil si el uso de contraste de gadolinio está contraindicado.
Estudio dinámico	Serie de imágenes coronales potenciadas en T1 durante la fase arterial de administración de gadolinio	<ul style="list-style-type: none"> • Se realiza un escaneo rápido repetitivo (baja resolución) con secuencias cíclicas de 10 min en coronal. • Durante la primera secuencia se administra un bolo de 10 ml a 2,5 ml/s + bolo de 20 ml de suero fisiológico. • Las sucesivas permiten comprobar como aumenta la intensidad de señal de la glándula en el tiempo. 	<ul style="list-style-type: none"> • Identificar un microadenoma por un realce más lento que el resto del tejido hipofisario. La hipófisis y el tallo hipofisario carecen de barrera hematoencefálica lo que hace que tengan un realce rápido y progresivo que comienza en la parte superior de la glándula y se extiende al resto.
Estudio postcontraste	Cortes sagitales y coronales <i>spin eco</i> potenciados en T1		<ul style="list-style-type: none"> • Observar el realce homogéneo normal que debe aparecer en la fase tardía tras administrar gadolinio.

Tabla 2. Contenido básico de un informe de resonancia magnética de hipófisis

Síntomas y signos y sospecha diagnóstica inicial*:	
-----------------------------------------------------------	--

Tipo de estudio y tratamiento previo (si procede)*

<input type="checkbox"/> Primer estudio para diagnóstico	
<input type="checkbox"/> Estudio de seguimiento:	Tratamiento previo:

1. Lesión hipofisaria o alteración estructural

<input type="checkbox"/> Lesión hipofisaria	<input type="checkbox"/> Alteración estructural
2. Origen de la lesión <input type="checkbox"/> Hipotálamo <input type="checkbox"/> Quiasma óptico <input type="checkbox"/> Tallo hipofisario <input type="checkbox"/> Seno cavernoso <input type="checkbox"/> Glándula hipofisaria <input type="checkbox"/> Meninges <input type="checkbox"/> Seno esfenoidal <input type="checkbox"/> Hueso	<input type="checkbox"/> Neurohipófisis ectópica <input type="checkbox"/> Alteración del tallo: <input type="checkbox"/> engrosamiento <input type="checkbox"/> forma de V <input type="checkbox"/> forma de Λ <input type="checkbox"/> Alteración de adenohipófisis <input type="checkbox"/> Alteración de señal de la neurohipófisis <input type="checkbox"/> Silla turca vacía

3. Caracterización de la señal de la lesión, incluida T2 respecto a lóbulo temporal

4. Tamaño de la lesión¹ $Vol = \frac{A \times B \times C}{2}$ (ejes anteroposterior (A), craneocaudal (B) y anterolateral (C))	
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

5. Extensión de la lesión y relación con estructuras vecinas

Extensión supraselar y relación con quiasma	
Extensión posterior con análisis del clivus	
Extensión a seno esfenoidal²	<input type="checkbox"/> Grado 0 <input type="checkbox"/> Grado 1 <input type="checkbox"/> Grado 2 <input type="checkbox"/> Grado 3 <input type="checkbox"/> Grado 4
Invasión de senos cavernosos³	<input type="checkbox"/> Grado 0 <input type="checkbox"/> Grado 1 <input type="checkbox"/> Grado 2 <input type="checkbox"/> Grado 3A <input type="checkbox"/> Grado 3 B <input type="checkbox"/> Grado 4

6. Descripción o características adicionales

7. Comparación con estudios previos (si aplica)

8. DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO MÁS PROBABLE

*Información mínima que debe aportar el clínico en la solicitud

¹ Chuang C-C, et al. Sci Rep. 2017;7(1):40792.

² Clasificación de Hardy. Hardy J, Vezina JL. Adv Neurol. 1976;15:261-73.

³ Grados de Knosp. Micko AS, et al. Journal of neurosurgery. 2015;122 (4): 803-11.

Tabla 3. Extensión y relación con estructuras vecinas

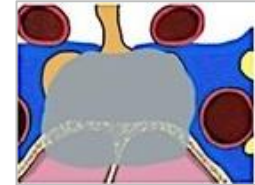
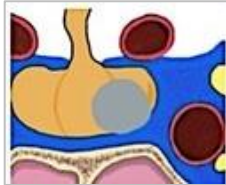
Extensión supraselar y relación con quiasma	Los síntomas visuales (hemianopsia o cuadrantanopsia bitemporal) se relacionan con la compresión del quiasma óptico. Se debe definir la distancia a quiasma y si contacta, comprime o desplaza.
----------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Extensión posterior con análisis del clivus

Extensión a seno esfenoidal	Se evalúa según los grados de Hardy, considerando invasivos los grados 3 y 4. <i>Imágenes de Seriola et al.⁹⁷ (licencia CC 4.0)</i>
------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Agrandamiento selar

Erosión selar



Grado 0: intacto con contorno normal

Grado 1: intacto con suelo abultado

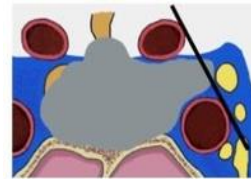
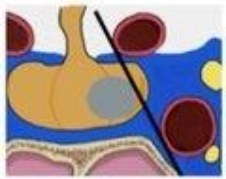
Grado 2: intacto con fosa agrandada

Grado 3: destrucción selar localizada

Grado 4: destrucción difusa

Invasión de senos cavernosos

Se describe según la clasificación de Knosp, considerando invasivos los grados 3 y 4. *Imágenes de Seriola et al.⁹⁷ (licencia CC 4.0)*



Grado 0: El tumor no invade el seno cavernoso. Todas las estructuras anatómicas intracavernosas están preservadas. El tumor no sobrepasa la línea tangencial que une la pared medial de la arteria carótida interna supracavernosa con la carótida interna intracavernosa.

Grado 1: El tumor sobrepasa la tangente medial, que une los dos bordes mediales de la carótida supra e intracavernosa, pero no sobrepasa la línea tangencial que une los dos centros de ambas carótidas. Los compartimientos venosos superior e inferior pueden estar obstruidos según el crecimiento de la lesión sea en sentido superior o inferior respectivamente.

Grado 2: El tumor se extiende por fuera de la línea intercarotídea, sin sobrepasar la tangente lateral de la carótida intra-supracavernosa.

Grado 3A: El tumor se extiende lateralmente a la línea tangencial lateral que une la porción carotídea supracavernosa con la intracavernosa. En el compartimento superior. Este grado tienen menor tasa de crecimiento que los 3B o los 4.

Grado 3B: El tumor se extiende lateralmente a la línea tangencial lateral que une la porción carotídea supracavernosa con la intracavernosa, en el compartimento inferior

Grado 4: La carótida está totalmente englobada por el tumor, estando todos los compartimientos venosos obliterados.

Tabla 4. Secuencias de RM que se han aplicado en la investigación de trastornos hipofisarios. (Adaptado de Bashari et al.²⁰)

Secuencia de RM	Características	Posibles aplicaciones
Angiografía por resonancia magnética (ARM)	Proporciona imágenes detalladas del sistema arterial.	<ul style="list-style-type: none"> - Detección de aneurismas intraselares⁴³ - Delimitación de nervios craneales en su segmento del seno cavernoso⁴⁴
3DGE	Mayor resolución de contraste y son una alternativa o un valor añadido al estudio dinámico. Adquisición volumétrica con vóxel de 1 mm	<ul style="list-style-type: none"> - Detección de los microadenomas más pequeños y no visibles en la imagen convencional⁹⁸⁻¹⁰⁰.
Recuperación de inversión de atenuación de fluidos (FLAIR)	Una secuencia de recuperación de inversión con un tiempo de inversión largo que elimina la señal del LCR que, por lo tanto, es más oscuro que brillante como normalmente se vería en las secuencias T2	<ul style="list-style-type: none"> - En la enfermedad de Cushing, el retardo de retirada del contraste de un microadenoma corticotropo puede detectarse como hiperintensidad FLAIR¹⁰¹
Difusión ponderada (DWI)	Mide la difusión de moléculas de agua en tejidos biológicos; más comúnmente utilizado para detectar edema citotóxico en el contexto de isquemia / infarto cerebral agudo	<ul style="list-style-type: none"> - Detección de apoplejía / infarto agudo de hipófisis¹⁰² - Distinguir lesiones quísticas intraselares / supraselares¹⁰³ - Distinguir entre adenoma y craneofaringioma¹⁰⁴ - Obtener información de consistencia para planificación quirúrgica^{105, 106}.
Tensor de difusión (DTI)	Una extensión de DWI que analiza la difusión direccional de moléculas de agua en tejido biológico.	<ul style="list-style-type: none"> - Tractografía del nervio óptico para planificación quirúrgica y predecir la probabilidad de recuperación visual después de la cirugía transesfenoidal¹⁰⁷⁻¹⁰⁹
Coeficiente de difusión aparente (ADC)	Un subtipo de DWI	<ul style="list-style-type: none"> - Su utilidad en la predicción de la consistencia del tumor para planificación quirúrgica es todavía controvertida¹¹⁰⁻¹¹⁷. - Valoración de agresividad, al determinar heterogeneidad del tumor (recurrencia y potencial proliferativo)¹¹⁰. - Diferenciar persistencia vs tejido inflamatorio/granulación en adenomas tratados con cirugía, de forma más precoz que la imagen morfológica¹¹⁸.
Perfusión ponderada (PWI)	Evalúa la perfusión tisular a nivel capilar	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluación de la vascularización del adenoma antes de la cirugía¹¹⁹. - Identificación de otras lesiones vasculares (ej. meningioma) que pueden confundirse^{120, 121}
Espectroscopia de resonancia magnética (MRS)	Proporciona información sobre la función metabólica mediante la medición de diferentes metabolitos (por ejemplo, N-acetilaspártato, compuestos de colina, creatina/fosfocreatina)	<ul style="list-style-type: none"> - Diferenciación de adenoma de una glándula normal¹²² - Diagnóstico diferencial de lesiones supraselares¹²³⁻¹²⁶. - Predicción de la respuesta de los tumores somatotropos a la terapia con análogos de la somatostatina¹²⁷
Elastografía por resonancia magnética (MRE)	Mide la propagación de ondas de corte a través del tejido de interés para proporcionar una estimación de la rigidez.	<ul style="list-style-type: none"> - Planificación quirúrgica estimando si es probable que un adenoma sea blando (y succionable), intermedio o firme (requiriendo legrado para la resección)^{128, 129}
Precesión libre equilibrada en estado estacionario (por ejemplo, CISS; FIESTA-C)	Contraste de imagen determinado por la relación T2 / T1 del tejido; en la práctica, con mucha agua (buen contraste entre el LCR y otras estructuras) pero también sensible al realce tras contraste	<ul style="list-style-type: none"> - Detección mejorada de adenoma en la enfermedad de Cushing¹³⁰ - Mejor evaluación de la invasión del seno cavernoso¹³⁰ - Predicción de la consistencia del adenoma¹³¹ - Mejoras en la delimitación de los nervios ópticos y el quiasma en los grandes tumores pituitarios¹³²

FIGURAS

Figura 1. Alteraciones morfológicas. A) Morfologías del tallo B) paneles superiores: neurohipófisis ectópica e hipoplasia del tallo y de la adenohipófisis; panel inferior izquierdo: diabetes insípida (ausencia de hiperseñal normal en T1 de la neurohipófisis). Paneles inferiores central y derecho: Silla turca vacía (corte coronal y sagital). C) Clasificación de lesiones selares y paraselares según su origen.

Figura 2. Sup.: Evolución adenoma hipofisario al 4.º mes de la cirugía. Inf.: Seguimiento radiológico con RM para TNEH no funcionantes. Traducido y adaptado de Cortet-Rudelli et al. 2015⁵⁸

Figura 3. Medida de región de interés (ROI) en porción sólida del adenoma, sustancia blanca y sustancia gris de lóbulo temporal. En este caso se trataría de un TNEH hipofisario hiperintenso en T2. Perim: perímetro; Area: Área; Avg: media; Dev: desviación estándar