



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROGÍA
"MANUEL VELASCO SUAREZ"

EVALUACIÓN DE RESULTADOS TRAS RADIOCIROGÍA
ESTEREOTÁCTICA Y RADIOTERAPIA ESTEREOTÁCTICA
FRACCIONADA CON ACELERADOR LINEAL EN
PACIENTES CON ADENOMA HIPOFISIARIO PRODUCTOR
DE HORMONA DE CRECIMIENTO

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL GRADO DE:
NEUROCIROJANO

PRESENTA:
DR. CARLOS ALFONSO RODRÍGUEZ ÁLVAREZ

TUTOR DE TESIS: DR. MIGUEL ANGEL CELIS
LÓPEZ



MÉXICO, D.F.

2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

COAUTORES

Dr. Miguel Angel Celis
Jefe de la Unidad de Radioneurocirugía
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
"Manuel Velasco Suárez"

M. en C. Mariana Hernández-Bojórquez
Física Médica. Unidad de Radioneurocirugía
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
"Manuel Velasco Suárez"

Dra. Lesly Aminta Portocarrero-Ortíz
Endocrinóloga Adscrita a la Consulta Externa
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
"Manuel Velasco Suárez"

Dr. Sergio Moreno-Jiménez
Neurocirujano Adscrito. Unidad de Radioneurocirugía
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
"Manuel Velasco Suárez"

M. en C. José Manuel Lárraga-Gutiérrez
Físico Médico. Unidad de Radioneurocirugía
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
"Manuel Velasco Suárez"

M. en C. Amanda García-Garduño
Física Médica. Unidad de Radioneurocirugía
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
"Manuel Velasco Suárez"

Dr. Ricardo Fernando Colín Piana
Director de Enseñanza

Dr. Sergio Gómez-Llata Andrade
Subdirector de Neurocirugía
Profesor Titular del Curso de Neurocirugía

Dr. Miguel Ángel Celis López
Jefe de la Unidad de Radioneurocirugía
Tutor de Tesis

Dr. Carlos Alfonso Rodríguez Álvarez
Residente de Neurocirugía
Sustentante

TABLA DE CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS.....	5
RESUMEN.....	7
1) MARCO TEÓRICO E INTRODUCCIÓN.....	8
2) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
3) HIPÓTESIS	16
4) OBJETIVO	16
5) JUSTIFICACIÓN.....	16
6) METODOLOGÍA	16
7) RESULTADOS.....	20
8) DISCUSIÓN.....	30
9) CONCLUSIONES.....	36
10) REFERENCIAS.....	37

AGRADECIMIENTOS

Existe un sabio proverbio Árabe que reza: "Si lo que vas a decir no es mas bello que el silencio: No lo digas", y cuán bello es nunca olvidar los hombros de aquellos sobre los que nos hemos parado para llegar a ser lo que somos y a ver lo que hemos visto. Tratar de enunciar a todas las personas que han contribuido en nuestros logros puede escapar a la memoria, pero siempre su obra está cristalizada en lo que hacemos cada día...

A mis padres, Oralia y Mario, los escultores de mi espíritu, sus vidas son maestras de la mía. El amor que me han dado son mi fuerza y mi alegría. Les debo más que tanto, TODO. A mi hermana Diana, compañera primera en ésta aventura de la vida. A mi familia.

A mis amigos y compañeros (y jefe) de la Unidad de Radioneurocirugía del INNN MVS que en una u otra forma contribuyeron en la realización del presente trabajo: Dr. Miguel A. Celis, Alejandra Ibarra, Marianita Hernández, Sergio Moreno, Claudia Mónica Segura, Axa Gutiérrez, Amanda García y José Manuel Lárraga y todo el equipo de la Unidad, gracias!

A mis Maestros, los Doctores Sergio Gómez-Llata Andrade (nuestro guía en las tierras neuromentales y ejemplo de disciplina), Juan Luis Gómez-Amador (nuestro hermano mayor), Nicasio Arriada-Mendicoa, Miguel Angel Ramos-Peek, Rogelio Revuelta-Gutiérrez (siempre brindándonos consejo), Guillermo García-Ramos, Mario Alonso-Vanegas, Edgar Natal-Vera, Armando Magallanes-Molina y Camerino Vazquez (mis primeros maestros de neurociencias), Humberto Mateos, Daniel Rembao, Arturo Violante, Bruno Estañol, Ignacio Ruiz, Alfredo Gómez-Aviña, Teresa Corona, Ricardo Colin Piana, Carlo Pane, José Luis Soto, Eduardo Briceño, Julio Sotelo, Mario Castañeda, Antonio Cuellar, Rodolfo Ondarza, Jesús Ramírez-Bermúdez, Lesly Aminta Portocarrero, Aurora Pérez, Oscar Suárez, Matilde Valencia-Flores, Enrique Barrios, Olivia Vales, Enrique Barrios, Christian de Jesús Torres Ortiz; todos maestros quienes ven nuestros defectos más de los que a veces no gusta (así es como crecemos). Gracias por compartir sus enseñanzas y experiencias.

Al cuerpo de enfermería del INNN MVS, por su apoyo, trabajo y amistad durante todo este tiempo. Al personal del Archivo Clínico del INNN MVS por su apoyo y compañía durante meses de revisión de expedientes. Al laboratorio de hormonas del INNN MVS, por el arduo trabajo que hace posibles trabajos como éste. A los pacientes y sus familiares, por la confianza depositada, por la experiencia adquirida y por permitirme vivir para servir.

A mis compañeros y hermanos Enrique Dávalos, Ildelfonso Muñoz y Alejandro Miranda con quienes he compartido desde hace 5 años esta etapa de mi vida. A mis compañeros y amigos residentes (algunos ya adscritos) del INNN MVS que han constituido una segunda familia Ulises García, Ricardo Flores, Laliana Fernández, Elvira Castro, Erik de la Cruz (De La Croix), Ángel Torrontegui, Nelson Navarro, Enrique De Obieta, Julio Gordillo, Miguel Angel López, Jorge Jaramillo, Víctor García, Cuautémoc García, Héctor Gómez, Víctor Moreno (Mi General), Eduardo Galván, Alfonso Arellano, Gerardo Ali y Nieves Eva, Ernesto Ledesma (El Bambino), Juan Barges, Richar Párraga, Daniel Millán, Roberto García, Samuel Romero, Gabo Castillo, Rodrigo Mercado, Jorge Santos, Sebastián López y Diana, Nacho Reyes, Temuchino López e Ingrid Alanis, Vladimir Figueroa, Rabindranath García, Ricardo Díaz, José Rosado, Gustavo Melo, Ruy Salinas, Julio César Fernández, Michael Herbas, Javier Avendaño, Francisco Ponce, Rubén Martínez, Mónica Rodríguez, Wendy Leal, Alfredo Miranda, Manuel Hernández, Jorge Paz, Velia Rodríguez, Jaime Bravo, Alfredo Vega, Adolfo Leyva, Vanesa Jennifer Alatraste, Francisco Nente, José Antonio Gómez, Hugo Trejo, Alexis Palacios, Rafa Ruvalcaba, Claudio García (Chino), Pepe Flores, Elmer López, Maritè Palma, Oscar Silva, Erika León, Víctor Alcocer, Sandra Cardona, Areli Osorio, Álvaro Moreno, Fabián Dolores (Dr. Pain), Rogelio Ramos, Clara García, Juan Calleja, Odette Villegas, Héctor Blanco, Oscar Zorro, Luis Aguilar, Luis Bermúdez, Graciela Cárdenas, Gina Arrambide, Luis Alberto García, Alberto González, Silvia González, Liliana Romero, Liz Soto, Mariana Espíndola, y tantos más que siempre me han acompañado y brindado su amistad, gracias por existir.

A las Instituciones en que he tenido la oportunidad y privilegio de formarme: La Facultad de Medicina "Miguel Alemán Valdés" de la Universidad Veracruzana, el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", el Hospital General de Colima, el Hospital General "Dr. Manuel Gea González" y el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velazco Suárez".

A mis amigas y compañeras de la Unidad de Somnología del INCMNSZ, María Rosales, Alejandra Castaño, Josefina Montes, Vicky y Montse, con quienes inicié mi camino en la investigación.

A mis amigos y siempre hermanos Lázaro Cruz Ferretti, Chucho Hernández, Jorge Vázquez, Erika Castillo y la familia Castillo-Gutiérrez, Manuel Mora, Leopoldo Soriano. A mis compañeros y amigos Iván Amaro, Alejandro Trujillo (Abeja), Cristóbal Ramírez (Semos), José Manuel Viveros, Emilio Jarillo, Sandra Guerrero, Paty Cid, Magda Aguilar, Roxana, Gerardo Alfaro, Luis González (Bond), Víctor Hayakawa, Marcia y Marcial Pérez, Sergio Iván Valdés, Mayra Martínez, Blanca Duffy, María Luisa García, Vanessa Martínez, Luisa García Gomar. A Sandra Rivas y la familia Rivas-Guerrero por su apoyo y compañía. A Alicia Gabriela y Doña Peyo, Emma López, Erik Pasaye, Rosa María Mojica, Rudy, Edna, Rebeca, Silvia y Adriana: Carolina García, Jenny Edith y la familia García-Tapia, Israel Bobadilla, Marcelo Bueno, Luis Budar, José Luis Suárez, Alejandro Barrat, Liliana Santos, Lissette Muñoz, Rosa Jiménez, Rosalba Reyes, Paolita, Paty Vázquez y Ana María Autrán, Manuel Chión, Reyna Vázquez, Balam y Dora.

A todos ustedes y a las personas que han enriquecido este momento en el que me ha tocado vivir, gracias!.

"... Y entonces, un día, llegó una criatura cuyo material genético no era muy diferente de las estructuras moleculares reproductoras de cualquier otra clase de organismos del planeta, que dicha criatura llamó Tierra. Pero era capaz de reflexionar sobre el misterio de su origen, de estudiar el extraño y tortuoso sendero por el cual había surgido desde la materia estelar. Era el material del Cosmos contemplándose a sí mismo. Consideró la enigmática y problemática cuestión de su futuro. Se llamó a sí mismo humano. Y ansió regresar a las estrellas..."

Carl Sagan

RESUMEN

Los adenomas hipofisarios constituyen el 20% de los tumores intracraneales. La principal causa de acromegalia son los adenomas hipofisarios productores de hormona de crecimiento (GH). Las modalidades de tratamiento incluyen adenomectomía y el uso de medicamentos y radiación.

Objetivo. Analizar la evolución clínica, visual, hormonal e imagenológica de los pacientes con adenoma hipofisario productor de GH tratados con radiocirugía estereotáctica (RCE) o radioterapia estereotáctica fraccionada (RTEF) usando un acelerador lineal dedicado. **Métodos.** Analizamos en forma retrospectiva la evolución de 77 pacientes tratados mediante un acelerador lineal dedicado. A 56 pacientes se les realizó RCE (16 sin cirugía previa y 40 con cirugía previa). A 20 se les administró RTEF (6 sin cirugía previa y 14 con cirugía previa). **Resultados.** Se tuvo control tumoral en el 98.2 y 90% de los pacientes que recibieron RCE y RTEF respectivamente. El 30.4 y 15% de los pacientes que recibieron RCE y RTEF respectivamente, desarrollaron niveles de GH < 2.5 ng/mL en algún momento de su evolución. Sólo 5.36% de los pacientes que recibieron RCE mostró niveles de GH < 1 ng/mL en algún momento de su evolución y ninguno de los pacientes que recibieron RTEF disminuyó sus cifras de GH a éste mismo nivel. Desarrollaron déficit hormonal nuevo 36 y 27.8% de los pacientes que recibieron RCE y RTEF respectivamente. **Conclusiones.** La RCE y RTEF deben ser consideradas modalidades complementarias de tratamiento para pacientes con acromegalia. La cirugía sigue siendo el tratamiento primario en el manejo de estas lesiones. Los efectos benéficos y adversos de la RCE y RTEF tienen aparición tardía por lo que el seguimiento debe prolongado. Se debe complementar el tratamiento con el uso de fármacos que disminuyan la producción de GH.

1) MARCO TEÓRICO E INTRODUCCIÓN

Los adenomas hipofisarios constituyen el 20% de los tumores intracraneales [1-5] y es probable que hasta un 20% de la población general tenga un adenoma hipofisario (AH) [2,3]. El curso natural de adenomas hipofisarios no funcionantes encontrados incidentalmente, ha mostrado que en 4 años, su tamaño puede incrementarse en 40% de los casos, volviéndose sintomático en 20% [6] y con presencia de apoplejía hipofisaria en 9.5% a los 5 años de seguimiento [6]. Estos hallazgos justifican dar tratamiento a estas lesiones en forma temprana. Los adenomas hipofisarios son tumores benignos, pero complejos que requieren múltiples modalidades de tratamiento [7-9].

La Organización Mundial de la Salud ha aprobado una clasificación basada en (1) presentación clínica y actividad secretoria, (2) tamaño e invasividad, (3) características histológicas, (4) perfil inmunohistoquímico y (5) características ultraestructurales en la microscopía electrónica [4]. Los adenomas que miden ≤ 10 mm de diámetro son considerados microadenomas y aquellos > 10 mm macroadenomas [4,10]. La nomenclatura tradicional describe a los adenomas como hiperfuncionantes (asociados con una variedad de síndromes clínicos dependiendo de las hormonas que son secretadas) y como no funcionantes. Los tres adenomas hiperfuncionantes más frecuentes son el adenoma secretor de prolactina (PRL), el secretor de hormona de crecimiento (GH) y el secretor de corticotropina (ACTH). Menos común es el adenoma hipersecretor de hormona estimulante del tiroides (TSH). Los adenomas hipofisarios no funcionales (AHNF) representan un grupo de adenomas que incluyen aquellos productores de glucoproteínas [subunidad- α de tirotrófina (TSH), hormona folículo estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH)], el adenoma de células nulas y el oncocitoma [10]. En una serie quirúrgica de 3093 casos intervenidos por vía transesfenoidal (TE) los AHNFs dieron cuenta del 34.7% y el resto se dividieron como: adenoma GH 17.4%, adenoma PRL 28.7%, adenoma ACTH 15.8%, adenoma ACTH post-adrenalectomía 2.1% y adenoma TSH 1.3% [4,10].

En este trabajo, nos enfocaremos a la segunda causa más frecuente de adenomas hiperfuncionantes. La acromegalia es causada por adenomas hipofisarios en una gran mayoría de los casos (99%) [11], y es un síndrome clínico asociado con riesgos significativos de morbilidad y mortalidad [5,12-15]. Sin tratamiento, el porcentaje de mortalidad es mayor que el de controles pareados por edad y la muerte ocurre por complicaciones como hipertensión, cardiopatía, diabetes, trastornos pulmonares y tumores malignos asociados (cáncer de colon) [5,11,14,16,17].

La adecuada evaluación de un paciente en quien se sospecha acromegalia debe incluir un examen clínico general, neurológico, endocrinológico, otorrinolaringológico y neurooftalmológico; además de estudios paraclínicos como imagen de resonancia magnética (IRM), tomografía computada (TC) y estudios bioquímicos. Los niveles de GH se encuentran elevados en la acromegalia pero fluctúan significativamente [5,18]. La evaluación bioquímica incluye mediciones de la concentración sérica de factor de crecimiento insulinoide I (IGF-I) y GH y el estudio de la regulación neurosecretora de GH a través de una prueba dinámica [15,19-21]. La prueba de la curva de tolerancia a la glucosa (PTG) es definitiva para el diagnóstico de acromegalia aunque hay situaciones en las que puede dar falsos positivos [15,19-21]; un resultado positivo es la ausencia de supresión de GH a < 1 ng/mL tras ingerir 50-100 g de glucosa [5,15,18-21]. Un nivel de GH > 5 ng/mL sugiere acromegalia [18]. El nivel sérico de IGF-I es una prueba endocrinológica más práctica para acromegalia y su interpretación debe ser ajustada de acuerdo a edad y sexo [15,19-21].

Modalidades de tratamiento

La cirugía es el "estándar de oro" para el manejo de éstas lesiones [1,5,7,9,12,13,22], sobre todo en pacientes con macroadenomas que se presentan con síntomas agudos y signos de compromiso en la vía visual o con presión intracraneal elevada [1,5,16,22,23]. Existen indicaciones similares en pacientes con microadenomas productores de hormonas que causan problemas severos refractarios al tratamiento médico. Así, la cirugía ofrece las ventajas de confirmación patológica, descompresión inmediata del aparato óptico y reducción rápida de la hipersecreción hormonal [5]. La remoción quirúrgica TE no se está, sin embargo, exenta de riesgos. Los porcentajes de complicación incluyen 1% de mortalidad, 3.4% de morbilidad mayor (pérdida visual [1.8%], oftalmoplejia e ictus), 4.6% de morbilidad menor (sinusitis, diabetes insípida y perforación del septum nasal), 3.9% de fístula de líquido cefalorraquídeo y 3-19.4% de hipopituitarismo iatrógeno [2,24].

La adenomectomía microquirúrgica por abordaje TE, es la modalidad de tratamiento de primera línea más común para acromegalia [13]. La cirugía sola proporciona un porcentaje de cura del 31 al 80% [12,16,25]; sin embargo, el resultado depende de la experiencia del cirujano y de las características del tumor [25]. La cirugía repetida normaliza los parámetros endocrinos en 15-50% de los casos [13,16,26,27], y se le considera como poco exitosa [28]. La radioterapia (RT) y farmacoterapia con análogos de somatostatina son opciones no quirúrgicas adyuvantes [11,25]. El objetivo del tratamiento es "curar" la enfermedad, restaurando la expectativa de vida normal [5,12,14-16,25,29]; y se define actualmente por niveles de GH suprimidos a <1 ng/mL durante una PTG y niveles de IGF-I normales (≈ 50 mIU/L en un adulto) [2,5,13,15,18-21,25]. Es importante mencionar que la eficacia de la RT parece ser menor en pacientes con acromegalia que reciben análogos de somatostatina al momento de la misma [17]; algunos autores sugieren no dar medicamento 2 semanas antes y hasta 6 semanas después de la RCE [2,13,17,30,31]. Y a los pacientes que reciben la forma de acción prolongada de octreótido, la última inyección debería administrarse 4 meses antes [17]. El mecanismo por el cual los medicamentos que disminuyen la secreción hormonal evitan su normalización tras RCE es desconocido, pero se supone que alteran el ciclo celular y así disminuyen la radiosensibilidad de la célula tumoral [2,30]. El octreótido como tratamiento primario o secundario, restaura los niveles normales de GH e IGF-I en 20-53% de los casos [16,13,25,32]; pero no perpetúa la remisión de la hipersecreción al discontinuar su uso [16] y está asociado con efectos adversos gastrointestinales, incluyendo el desarrollo de cálculos biliares [25]. Dentro del tratamiento farmacológico también se cuenta con el Pegvisomant [5,13,25,32,33]. Este nuevo agente se une en forma competitiva al receptor de GH, bloqueando la producción de IGF-I [5,25]. El Pegvisomant es altamente efectivo para normalizar las cifras de IGF-I y reducir los signos y síntomas de la acromegalia, aun en pacientes resistentes a tratamientos previos. Se ha probado que es seguro y bien tolerado y no tiene efectos en la movilidad de la vesícula biliar [5,25]. La RT en pacientes acromegálicos normaliza los niveles de GH en arriba de 83% de los casos y de IGF-I en 16-60%. Pero tales resultados sólo son alcanzados tras un intervalo de 5-15 años [13,16,34].

Los porcentajes de remisión bioquímica tras cirugía TE [12,16] varían en función del tamaño de la lesión, de 80% en los pacientes con microadenomas y de 50% en aquellos con macroadenomas [13,35,36]. La RT ha jugado un papel importante en el manejo de los adenomas hipofisarios debido a que el porcentaje de recurrencia que sigue a la cirugía sola es relativamente elevado (20% tras 5 años y 40% tras 10 años de seguimiento) [12,18,29,37-40]; ha reducido estos porcentajes a 6% tras 10 años y a 12% en 20 años [18,41]. El efecto biológico de la radiación en los tumores hipofisarios se considera una combinación de los efectos citotóxico y vasculares tardíos [42]. Los efectos

benéficos así como los colaterales negativos de la RT, han sido documentados en muchos estudios con seguimiento de 20 años o más. La RT para adenomas hipofisarios está asociada con ciertos efectos secundarios que incluyen neuropatía óptica, deterioro de la función hipofisaria, necrosis mesial temporal y desarrollo de tumor maligno dentro del campo de la radiación [7,38,40]. Los reportes indican que la incidencia de afección visual (daño a las vías visuales) y oncogénesis inducidas por radiación es de 1-3% y 2% respectivamente [40,43-46]. La complicación más frecuente es el hipopituitarismo inducido por radiación, en casos en los que el campo de irradiación contiene al eje hipotálamo-hipofisario (EHH) [13]. Estudios prospectivos han mostrado un incremento significativo en muertes debidas a causas circulatorias, respiratorias y cerebrovasculares, duplicando el riesgo de muerte [40,47,48]. Esta complicación inicia después de un año de administrada la RTF y con el paso del tiempo se establecen déficit hormonales adicionales [38,49], todos ellos atribuibles a disfunción hipotalámica primaria. La severidad, incidencia y velocidad de inicio del hipopituitarismo que sigue a la irradiación del EHH dependen del tiempo postirradiación, dosis total y la fracción de la dosis de radiación a la cual estas estructuras han sido expuestas [38]. La literatura concerniente a la RT convencional indica que a 10 años la irradiación induce deficiencia tiroidea en 35-78% de los pacientes, deficiencia de glucocorticoides en 22-82% y disfunción gonadal en 22-80% [13,50-53]. Se reporta hipopituitarismo al menos parcial en 50% de los pacientes a 10 años de seguimiento y en 75% a los 15 años [8,13,54]. Aunque la incidencia de los efectos colaterales mencionados ha sido reducida por las técnicas modernas de imagen, la mejoría en los equipos de radiación, y los cambios en las estrategias de tratamiento; los efectos adversos ocurren aún en un número significativo [38,49]. Del mismo modo, la RTEF, aunque más segura y eficiente, lleva a deficiencia hipofisaria en 28.5% y 35% de los casos a los 4 y 8 años respectivamente [31].

Radiocirugía Estereotáctica

La RCE administra una dosis biológicamente efectiva mayor al tumor que la RTF [5,16,37,55,56] y ofrece la ventaja de reducir el daño indeseado a las estructuras circunvecinas debido a su dosis liberada altamente conformal, asociada con una importante caída de la dosis fuera del volumen del objetivo [37]. Se lleva a cabo usando tres tipos generales de dispositivos: el ciclotrón, que genera partículas pesadas tales como iones de Helio y protones; el acelerador lineal (LINAC por sus siglas en Inglés), que genera haces de rayos-X polienergéticos; y el Gamma Knife (GK), que genera rayos gamma a partir de 201 fuentes de ⁶⁰Co [2,17]. La mayoría de los estudios publicados en los últimos 15 años con respecto a la RCE para adenomas hipofisarios son de centros que usan GK [17].

La experiencia en RCE con GK para adenomas hipofisarios ha permitido definir algunas características de la tolerancia a la radiación para la función hipofisaria [50,57,58]. En un estudio prospectivo en 163 pacientes con adenomas hipofisarios sometidos a RCE con GK se hizo un seguimiento de 12-60 meses (mediana 24 meses). En dicho estudio hubo hipopituitarismo parcial o completo en 3.7% de los pacientes y un paciente (0.6%) desarrolló hemianopsia homónima [59]. En un análisis retrospectivo de la misma población [60], se compararon dos grupos de pacientes: un subgrupo (n=46) estuvo constituido por aquellos que desarrollaron empeoramiento de la función hipofisaria y el otro subgrupo (n=33) por los que mantuvieron una función hipofisaria normal. No se observó empeoramiento postirradiación en las funciones gonadotrópicas ni tirotrópicas cuando la dosis media a la hipófisis no excedió 15 Gy; y para la función adrenocorticotrópica los 18 Gy [51,60].

En una amplia revisión de 35 estudios que involucró 1621 pacientes, se analizó la presencia de efectos adversos entre otras variables [2]. Con respecto a la presencia de *neuropatías craneales*,

hubo 16 casos de daño al aparato óptico. Las dosis asociadas a este daño variaron de 0.7-12 Gy. Se puede considerar que las dosis radioquirúrgicas definidas como límite superior seguro son de 8-10 Gy en la mayoría de las series [2]. Sin embargo, la tolerancia del aparato visual a la radiación puede variar de un individuo a otro debido a un daño preexistente secundario a fenómenos isquémicos (compresión tumoral, tratamientos previos), edad del paciente y otras co-morbilidades (por ejemplo, diabetes). Veintiún pacientes presentaron daño a *nervios craneales* del seno cavernoso, pero en la mitad fue transitorio. El daño a *estructuras vasculares* adyacentes es raro en pacientes sometidos a RCE habiéndose reportado 4 casos de estenosis nueva en el segmento cavernoso de la arteria carótida interna (ACI), de los cuales sólo 2 fueron sintomáticos [2]. Al respecto, Shin, et al. recomiendan que la dosis a la ACI debe restringirse a menos de 30 Gy [61]. Se encontraron 13 casos de *cambios parenquimatosos* consistentes con efecto post-radiación. Estos hallazgos se encontraron en las regiones temporales e hipotalámicas [2]. La incidencia de *hipopituitarismo* post-RCE varió ampliamente. Mientras que algunos grupos muestran una incidencia baja de disfunción hipofisaria por RCE que va desde el 0 al 36% [2]; un estudio de seguimiento a largo plazo (17 años en promedio) mostró que 2 de cada 3 pacientes desarrollaron insuficiencia en al menos uno de los ejes hormonales [2,49]. Sin embargo, muchos de estos pacientes fueron tratados utilizando técnicas antiguas de imagen y recibieron dosis mucho más altas que las usadas actualmente. Aunque la incidencia de neoplasias inducidas por RCE no se conoce exactamente, la revisión de la literatura indica que posiblemente fluctúe de 0-3 por 200 000 pacientes tratados [2,62]. Es importante mencionar la incidencia de efectos adversos adicionales a los ya mencionados y que son específicos del tratamiento radioquirúrgico; son aquellos de intensidad leve a moderada que ocurren en forma aguda (dentro de las primeras 2-3 semanas) después de RCE para cualquier tipo de lesión intracraneal. Tales efectos secundarios se presentan en un 75% de los pacientes e incluyen cefalea, complicaciones relacionadas con el sitio de colocación de la fijación esquelética, náusea/vómito y debilidad. Aparentemente, estos síntomas dependen de la dosis de radiación recibida y no se consideran graves [63].

Debido a su tamaño, naturaleza benigna, ausencia relativa de infiltración y localización, los adenomas hipofisarios se han vuelto una lesión favorecida por la RCE posoperatoria. En casos seleccionados, se ha usado el tratamiento radioquirúrgico como opción primaria [64]. Se ha visto que la RCE posoperatoria es efectiva en controlar el aumento de tamaño de un AH residual no productor [65]. Algunos pacientes con AH productor de GH pueden presentarse sólo con síntomas debidos a la endocrinopatía, debido a que los tumores son tan pequeños que no producen síntomas por efecto de masa. En situaciones en que la microcirugía pudiera considerarse no pertinente, la RCE puede ser ofrecida como tratamiento primario [7,64].

Actualmente se ha determinado que la RCE con GK tiene un papel útil en el tratamiento de adenomas hipofisarios residuales o recurrentes y que la incidencia de deterioro tardío del lóbulo hipofisario anterior es menor que aquella reportada para la RTF convencional; aunque el periodo de seguimiento es mas corto que el reportado para ésta [38,66]. La mayoría de los estudios que involucran RCE reportan un excelente control en el tamaño tumoral (volumen tumoral sin cambio o con disminución en su volumen en estudios de imagen de seguimiento) en mas del 90% de los casos (68-100%) [2,3,38,55,66-72]. En términos de normalización de niveles hormonales patológicamente elevados, GK ha mostrado una más rápida reducción que la RTF convencional [16,38]. La incidencia de deterioro de la función pituitaria relacionado con el tratamiento de RCE con GK ha sido reportado desde 0 hasta 41%, éste último con un seguimiento medio de hasta 55 meses en 92 pacientes [38].

En un estudio comparativo, de RCE vs RTF, se mostró que la primera ofrece un tratamiento seguro y eficiente para acromegalia recurrente o no curada por microcirugía. La normalización de los niveles de GH e IGF-I ocurrió significativamente más rápido que con RTF; 50% de los pacientes tratados mostró normalización de los niveles hormonales 1.4 años después del tratamiento con RCE y 7.1 años después de RTF. No se observaron complicaciones inducidas por radiación (neuropatía óptica, disfunción hipotalámica-hipofisiaria) tras un seguimiento de entre 6 meses y 2.6 años. La normalización de los parámetros hormonales no se correlacionó con el tamaño del remanente tumoral [16].

Otra serie descrita de 163 pacientes con adenomas hipofisarios tratados con RCE con GK y seguidos por un periodo de 12-60 meses (mediana 24), mostró que el efecto antiproliferativo de la RCE se presenta con dosis de 16-35 Gy (mediana de 20 Gy) administrados al margen tumoral. En la mitad de los pacientes hubo disminución del tamaño tumoral. Se logró "normalización" hormonal en 50.4% de 133 adenomas hiperproductores (39/91=43% pacientes con acromegalia, 11/13=85% pacientes con síndrome de Cushing, 2/9=22% pacientes con síndrome de Nelson y 11/18=61% adenomas productores de prolactina). La latencia media para este efecto fue de 12 meses [59]. Ni la disminución del tamaño, ni la normalización hormonal dependieron del género, de la presencia de cirugía previa, de la RTF o del volumen tumoral [59].

En forma similar, Jane, et al. [13] reportan un estudio de seguimiento en 64 pacientes con adenomas productores de GH sometidos a RCE con GK que fueron seguidos por más de 18 meses. La eficacia bioquímica de la RCE fue evaluada cada 6 meses. La terapia médica se discontinuó 4-6 semanas previo a cada evaluación. En casos de acromegalia, un nivel de IGF-I normal ajustado a edad y sexo, definió la remisión. De los 64 pacientes con seguimiento adecuado, los niveles de IGF-I se normalizaron en 36% (23 pacientes). El tiempo medio de normalización fue de 28 meses (5-98 meses). Sugiriendo que el efecto de la RCE aparece más pronto que en la RTF [4,30]. No se presentaron recurrencias tras la remisión bioquímica y se notaron nuevas deficiencias hormonales en 28% (18 pacientes) [13].

Otra serie describe 79 pacientes con AH productor de GH tratados con GK. Setenta y seis de ellos con acromegalia. Sesenta y ocho fueron tratados con GK como procedimiento primario. Se utilizó una dosis marginal de 30 Gy o más. La dosis a las vías visuales fue <10 Gy excepto en un caso. Sesenta y ocho pacientes (86%) fueron seguidos por 6-52 meses. Los niveles de GH declinaron con mejoría de la acromegalia en todos los casos en los primeros 6 meses después del tratamiento. La "normalización" de los niveles hormonales se logró en 23(40%) de 58 pacientes seguidos por 12 meses y en 96% de los seguidos por más de 24 meses (43 de 45), y por mas de 36 meses (25 de 26) [7]. Una mujer que recibió una dosis de 12 Gy a la vía visual sufrió reducción en la agudeza visual un año después del tratamiento (recomendándose como segura una dosis a la vía visual de 6-8 Gy) [7,73]. No hubo evidencia clínica de otros efectos adversos [7].

De un seguimiento, Morange-Ramos I, et al. reportan resultados preliminares de 25 pacientes con adenomas hipofisarios secretores tratados con RCE con GK tras adenomectomía TE y seguidos por 6-36 meses [74]. Quince tenían adenomas GH. A estos se les dio tratamiento con análogos de somatostatina (retirados 30 días previos a cada evaluación endocrinológica). La secreción hormonal se consideró normal si los niveles plasmáticos medios de GH medidos cada hora durante 8 horas era <5 µg/L además de niveles plasmáticos de IGF-I normales [74]. De los 15 pacientes, 2

recibieron RCE en forma primaria, uno de los pacientes había recibido también RT externa convencional y el resto incluido éste último adenomectomía TE. Previo a la RCE, 2 pacientes tenían hipogonadismo y uno panhipopituitarismo (el mismo que recibió previamente RT). En estos 15 pacientes, los valores medios de GH e IGF-I fueron respectivamente de 34 ± 56 $\mu\text{g/L}$ y 608 ± 188 ng/mL antes de la RCE. A los 6 meses, los valores medios de GH e IGF-I fueron de 12 ± 9 $\mu\text{g/L}$ y 456 ± 261 ng/mL respectivamente, correspondiendo a una disminución de 65% y 25% de los niveles iniciales. Tras 6-24 meses los valores basales de GH e IGF-I se normalizaron respectivamente en 6 y 5 pacientes. Sólo 3 pacientes (20%) mostraron normalización en ambos valores simultáneamente. Desde el punto de vista morfológico; tras 1-3 años, hubo disminución significativa en el diámetro mayor tumoral en IRM (25-100%) en 7 pacientes (37%). Con respecto a los efectos adversos, no hubo aparición de ninguna deficiencia hipofisaria en 21 de 25 pacientes. En los 25 pacientes hubo efectos adversos leves y transitorios como cefalea que ocurrió inmediatamente tras la RCE y que duró 1-2 días en la mitad de ellos [74].

Milker-Zabel S, et al. evalúan el papel de la RTEF conformal y la RCE en el tratamiento de adenomas hipofisarios productores de GH con respecto a la reducción de los niveles de GH e IGF-I [75]. Analizan también la incidencia de hipopituitarismo y efectos secundarios de la irradiación así como el control tumoral local y supervivencia libre de recurrencia (endocrinológica o imagenológica). La serie consta de 25 pacientes. Veinte recibieron RTEF conformal y 5 RCE con LINAC. Se dio RTEF a aquellos adenomas con volumen >10 cc y que no se podían delimitar adecuadamente; y RCE a aquellos adenomas con volumen <10 cc, con delimitación adecuada y una distancia al quiasma óptico de por lo menos 3 mm. De los que recibieron RTEF, uno la recibió en forma primaria, 7 por recurrencia tras cirugía y 12 tras resección subtotal. De los que recibieron RCE, 2 fue por recurrencia tras cirugía y 3 tras resección quirúrgica subtotal. El volumen medio del objetivo fue de 26.2 cc (3.4-211.4 cc) para los que recibieron RTEF y de 3.5 cc (0.9-7.1 cc) para los de RCE. La dosis total media fue de 52.2 Gy (41.4-55.8 Gy) y 15 Gy (13-16 Gy), para RTEF y RCE respectivamente. Todos los pacientes presentaban hipersecreción hormonal persistente. El seguimiento medio fue de 59.8 meses (20.3-168.2 meses). Para la RTEF conformal se obtuvo control tumoral en el 100% de los casos tras 61.3 meses (21.9-168.2 meses) de seguimiento. Se normalizaron los niveles de GH en 16 de 20 pacientes tras una mediana de seguimiento de 26 meses (11-86 meses) y 9 mostraron una reducción significativa en los niveles de IGF-I tras una mediana de 25 meses de seguimiento (5-40 meses). Para la RCE se obtuvo control tumoral en 100% de los casos tras una mediana de seguimiento de 18 meses (3-21 meses). Se normalizaron los niveles de GH en todos los pacientes tras una mediana de seguimiento de 12 meses (4-21 meses) y en los niveles de IGF-I en 3 de 5 tras 14, 21 y 27 meses de seguimiento. Después de RTEF 1/20 pacientes (5%) tuvo reducción en la visión. Dos pacientes desarrollaron hipopituitarismo parcial a 10 y 16 meses de RTEF. No se reporta algún otro efecto secundario [75]. Podemos constatar que tanto la RTEF como la RCE son modalidades terapéuticas efectivas y seguras para adenomas hipofisarios productores de GH con remoción quirúrgica subtotal previa. Sin embargo, en este como en muchos estudios no se mencionan los criterios para definir la normalización en los niveles de GH e IGF-I.

Pollock BE, et al. presentan un análisis univariado buscando factores asociados con normalización endócrina tras RCE (GK) en pacientes con adenomas hipofisarios productores de hormonas [31]. Se hizo el análisis en 43 pacientes de los cuales 26(61%) portaban adenomas productores de GH, 9(21%) de ACTH, 7(16%) de PRL y 1(2%) de GH y PRL simultáneamente. El periodo medio de seguimiento fue de 36 meses (12-108 meses). En 20 pacientes (47%) hubo "normalización" de la

secreción hormonal a los 14 meses (2-44 meses). El análisis univariado mostró que la ausencia de medicamentos supresores de la secreción hormonal al momento de la RCE y una dosis máxima de radiación de 40 Gy correlacionaron con "curación" endócrina. Se desarrolló deficiencia hipofisiaria en 7(16%) pacientes, se identificó necrosis lobar temporal en 2, estenosis de ACI asintomática en 2 y uno más desarrolló amaurosis unilateral [31].

Los reportes del seguimiento a largo plazo de pacientes con AHNF tratados con RCE han permitido obtener información acerca de la bioseguridad de esta modalidad terapéutica. Iwai Y, et al. evalúan los resultados de tratamiento con GK en pacientes con AHNF [76]. Se dio seguimiento a 31 pacientes por más de 30 meses y todos habían sido sometidos a resección quirúrgica. Antes de la RCE, 10 pacientes requirieron terapia de reemplazo hormonal. Se encontró tumor residual tras la cirugía en 21 pacientes (67.7%) y recurrencia o progresión tumoral en 10(32.3%). Veintidós no tenían déficit neurológico al momento de la RCE. El diámetro tumoral pre-tratamiento fue de 7.9-66.9 mm (mediana, 19.1 mm). El periodo de seguimiento fue de 30-108 meses (media 59.8 meses). En IRM se encontraron 16 pacientes (51.6%) con tumores en contacto con el aparato óptico y 15 con alguna distancia al mismo (mediana, 4.5 mm; rango, 1-12 mm). El volumen tratado fue 0.3-36.2 cm³ (mediana, 2.5 cm³). La dosis de tratamiento fue 8-20 Gy (mediana, 14.0 Gy) para el margen tumoral. El tamaño tumoral disminuyó en 18 pacientes (58.1%), permaneció sin cambios en 9(29.0%) y aumentó en 4(12.9%). El porcentaje de control tumoral a 5 años fue de 93%. Hubo deterioro endocrinológico en 2 pacientes a 2 y 5 años. No se observaron otras complicaciones [76].

Hay pocos reportes de pacientes tratados con RCE mediante LINAC. Uno de ellos refiere 143 casos de microadenomas tratados mediante RCE con Linac X-Knife que se usó en forma primaria. De estos, 54 tenían producción de GH. En 42 pacientes se tuvo seguimiento de 38.4 meses (3-60 meses). Hubo reducción en el tamaño tumoral en 21 casos, sin cambio en 18 y 3 aumentaron. Respecto al nivel hormonal; hubo disminución en 14 pacientes, normalización en 25 y 3 sin cambio [64].

Mitsumori M, et al. presentan un análisis retrospectivo en 48 pacientes con AH tratados con LINAC [70]. Se dividieron en 2 grupos, uno de 18 que recibió RCE y otro de 30 que recibió RTEF. La principal contraindicación para RCE fue una distancia tumor-aparato óptico <5 mm. La mediana de seguimiento fue de 47 meses para RCE y de 34 para RTEF. El control tumoral a los 3 años fue 91.1% (RCE 100% y RTEF 85.3%). Los resultados de la evaluación hormonal se tuvieron para 19 (6 RCE y 13 RTEF) de los 29 (11 RCE y 18 RTEF) tumores productores de hormonas. Tres de los 6 pacientes de RCE (50%) y 8/13 de RTEF (62%) respondieron a la irradiación; 2 de los pacientes RCE y 7 de los RTEF lograron normalización hormonal; con un promedio de tiempo de normalización de 8.5 meses para RCE y 18 para RTEF [70]. No se indican los criterios bioquímicos para normalización hormonal, ni se analizan por separado los diferentes subtipos de producción hormonal. Se describen tres pacientes que recibieron RCE para lesiones en el seno cavernoso que desarrollaron reforzamiento anular en la cara medial del lóbulo temporal ipsilateral. Dos de ellos desarrollaron crisis convulsivas. Así, el porcentaje de ausencia de efectos secundarios en SNC a los 3 años fue de 89.7% (RCE 72.2% y RTEF 100%, con diferencia significativa entre ambos grupos) [70]. Excluyendo los pacientes que ya presentaban hipopituitarismo al momento de la radiación, el análisis de las secuelas endocrinológicas mostró que el porcentaje de los pacientes sin terapia de reemplazo hormonal a los 3 años era de 78.4% (RCE 77.1% y RTEF 79.9%) [70].

La RTEF en algunos casos tiene ventajas sobre la RCE, sobre todo en pacientes en quienes la cercanía a los órganos de riesgo y la forma de la lesión, hacen poco segura la administración de dosis altas [77]. En un análisis retrospectivo se presentan 68 pacientes con AHNF tratados mediante RTEF usando un LINAC posterior a remoción quirúrgica vía TE [78]. Se realizó RTEF para tumores recurrentes en 11 pacientes y para residuales en 57. El periodo medio de seguimiento fue 44.5 meses (2-82 meses). El volumen tumoral medio fue 7.3 cm³ (1.24-42.4 cm³). El tumor estaba en contacto con el aparato óptico en 38 pacientes. De los 68 pacientes 43 tenían defecto del campo visual antes de la RTEF; 33 tenían función hipofisiaria normal y 35 con pérdida de función hipofisiaria. La dosis mediana al tumor fue de 50.0 Gy (46-52.2 Gy). Los estudios de IRM no mostraron datos sugerentes de radionecrosis temporal; en 26 casos se encontró disminución del volumen tumoral, permaneciendo estable en 41 de los 42 restantes. De 68 pacientes, 4(6%) desarrollaron algún déficit hormonal de novo en un periodo a 6-17 meses de la RTEF. El campo visual permaneció estable en 35 pacientes (y mejoró en 29), la agudeza visual sin cambio en 59 (y mejoró en 5) y los campos y agudeza visual se deterioraron en 2. Ambos casos de pérdida visual se atribuyeron a neuropatía inducida por radiación. No se encontraron otros efectos secundarios [78].

Respecto a la terapia de radiación con protones, Jonson BB, et al, presentan un análisis retrospectivo en 47 pacientes con adenomas hipofisarios [79]. Se incluyeron aquellos con al menos 6 meses de seguimiento. A 42 se había realizado adenomectomía y a 5 se dio tratamiento primario con radiación. La mitad de los adenomas eran funcionantes (48.9%). Once eran productores de GH (23.4% del total). Ocurrió estabilización o regresión tumoral en todos los 41 pacientes en quienes se tuvo el seguimiento imagenológico (tiempo medio de 47 meses). De los 11 pacientes con hiperproducción de GH, 5(45%) mostraron normalización hormonal, 4(36%) disminuyeron los niveles hormonales y en ninguno progresó. Seis de los 47 pacientes fallecieron y 2 de esos fallecimientos fueron atribuibles a progresión funcional. Las complicaciones incluyeron necrosis temporal en un paciente, nuevo déficit visual en 3 pacientes e hipopituitarismo en 11 pacientes (29.7%). Se muestra la efectividad de la irradiación fraccionada con protones, lográndose un adecuado control radiológico y endocrinológico, sin embargo, no se describen los criterios usados para definir la normalización hormonal [79].

2) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El tratamiento de adenomas hipofisarios con radiocirugía con la Unidad Leksell gamma knife fue desarrollado en el Karolinska Hospital en Estocolmo, Suecia, en la segunda mitad de los 1960's (58). La técnica difiere de la usada en la radioterapia convencional en que los rayos pueden ser dirigidos hacia la lesión de una manera exacta. En todo este tiempo se ha acumulado mucha experiencia con ésta modalidad de tratamiento. En los 1980's, se usa por primera vez un acelerador lineal (LINAC) para tratar tumores cerebrales y en la primera mitad de los 1990's, el primer sistema LINAC dedicado a radiocirugía se estableció en el Harvard Medical Center. En 1998 se introduce el sistema Novalis Shaped Beam Surgery. El sistema Novalis conforma continuamente los haces de radiación de acuerdo a la forma del tumor desde cualquier ángulo, permitiendo en forma segura la liberación de dosis más altas de radiación al tumor protegiendo el tejido sano circundante.

Problema: La experiencia con el uso de un LINAC dedicado a radiocirugía con el sistema Novalis es escasa, de tal manera que es necesario definir los efectos tanto a corto como a largo plazo de esta modalidad de tratamiento en adenomas hipofisarios productores de GH y así delinear de forma adecuada sus indicaciones y riesgos.

3) HIPÓTESIS

El tratamiento de los adenomas hipofisarios productores de GH con Novalis Shaped Beam Surgery (NSBS) proporciona mejoría de la enfermedad tanto desde el punto de vista clínico, como hormonal e imagenológico con baja incidencia de complicaciones atribuibles al mismo.

4) OBJETIVO

Analizar la evolución tanto clínica, como visual, hormonal e imagenológica de los pacientes con adenoma hipofisiario productor de GH tratados con NSBS entre Diciembre de 2002 y Diciembre de 2004 en la Unidad de Radioneurocirugía del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

5) JUSTIFICACIÓN

Existe poca información acerca del resultado del tratamiento de adenomas hipofisarios productores de GH con NSBS por lo que aun no se cuenta con elementos suficientes para delimitar las indicaciones, pronóstico y posibles complicaciones en los pacientes sometidos a éste tratamiento.

6) METODOLOGÍA

Se realizó un estudio retrospectivo, de cohorte, con fuente de datos retrolectiva. Se incluyeron pacientes consecutivos que fueron referidos a la Unidad de Radioneurocirugía con diagnóstico de adenoma hipofisario productor de GH y que fueron tratados con RCE o RTEF, usando un LINAC dedicado (NSBS). De estos pacientes se revisó el expediente clínico en forma retrospectiva así como los registros con los datos técnicos del proceso de tratamiento. Usando el Programa SPSS 12.0 para Windows, se creó una base de datos en la cual se registró la siguiente información: demográfica (edad, sexo), historia de la enfermedad, exploración física (general y neurológica), tratamiento quirúrgico previo, tratamiento farmacológico, tamaño y relaciones de la neoplasia y tratamiento con radiación. Se recolectó información con respecto a la evaluación pre y post tratamiento (preoperatorio, preirradiación y seguimiento a 6, 12, 18 y 24 meses), que incluyó valoración neurooftalmológica, perfil hormonal completo, prueba de supresión de GH y estadio del tumor en IRM.

Diagnóstico de Acromegalia:

Habiéndose sospechado acromegalia desde el punto de vista clínico y tras haber sido referido al INNN, se estableció el diagnóstico de la misma mediante la realización de una prueba de supresión de GH y la determinación de IGF-I por RIA (radio-inmuno-ensayo). La prueba de supresión de GH se realizó administrando al paciente una carga oral de glucosa de 100 g y determinando los niveles séricos de GH a los 0, 15, 30, 60, 90 y 120 minutos mediante quimioluminiscencia (Beckman). Se diagnosticó acromegalia cuando se encontró ausencia de nadir de GH a menos de 1 ng/mL a las 2 horas de haber administrado la carga oral de glucosa; y con niveles de IGF-I aumentados de acuerdo a edad y género. Estos estudios se realizaron antes de la cirugía y antes de la administración de radiación y durante el seguimiento.

Estudios Hormonales:

Adicionalmente a cada paciente se realizó un perfil hormonal completo que incluyó perfil tiroideo (inmunoensayo de polarización fluorescente, AxSYM System Abbot) y determinación de hormona luteinizante, hormonal folículo-estimulante, estradiol, prolactina, cortisol y testosterona (electroquimioluminiscencia, Roche). Dicho perfil se realizó antes de la cirugía y antes de la administración de radiación y durante el seguimiento. En base a dichos estudios se determinó si el paciente presentó mejoría hormonal, permaneció sin cambios o si desarrolló algún déficit hormonal nuevo.

Valoración Neurooftalmológica:

Se realizó estudio de campimetría para determinar la existencia o no de déficit en el campo visual; así como, la determinación de la agudeza visual. Tomando en cuenta un campo visual normal de 150 grados para cada ojo, se determinó el porcentaje de afección del mismo. Esto se realizó antes de la cirugía y antes de la administración de radiación y durante el seguimiento. Sobre la base de esta valoración se determinó si la función visual mejoró, permaneció sin cambios o se presentó un deterioro atribuible a daño por irradiación.

Estudios de Imagen:

La evaluación inicial incluyó la realización de IRM de región selar contratada con Gadolinio. Basados en dicho estudio se estadificaron las lesiones usando las escalas de Hardy-Vezina [83] y Knosp [84] (Tablas 1 y 2). Se realizó IRM antes de la cirugía y antes de la administración de radiación y durante

el seguimiento. De éste modo, se determinó si hubo progresión, regresión o estabilidad en dichos estadios en los estudios de seguimiento. También se determinó si se presentó algún cambio en la intensidad de la señal (T2 de IRM) en hipotálamo y región mesial temporal, sugerentes de radionecrosis.

Tabla 1. Clasificación de Hardy-Vezina para adenomas hipofisarios.	
Grado	Descripción
I	Tumores <10 mm. Silla turca normal o focalmente erosionada
II	Tumores >10 mm. Silla turca agrandada
III	Perforación local del piso de la silla turca
IV	Perforación difusa del piso de la silla turca
V	Diseminación por vía del líquido cefalorraquídeo y/o hematógena
Estadios	Descripción
0	Sin extensión supraselar
A	Extensión supraselar sin deformidad del 3er ventrículo
B	Extensión supraselar con obliteración del receso anterior del 3er ventrículo
C	Extensión supraselar con elevación del piso del 3er ventrículo
D	Extensión intracraneal a la fosa anterior, media y/o posterior
E	Invasión al seno cavernoso

Tabla 2. Clasificación de Knosp para adenomas hipofisarios que invaden el seno cavernoso	
Grado	Descripción
0	Seno cavernoso respetado
1	La lesión sobrepasa la línea tangencial intercarotídea medial del seno cavernoso
2	Se extiende más allá de la línea intercarotídea tangencial medial, pero no sobrepasa la línea intercarotídea tangencial externa
3	Sobrepasa la línea intercarotídea tangencial externa
4	Encasilla la arteria carótida interna

Adenomectomía:

Se registró la información del procedimiento de remoción quirúrgica de la lesión.

Tratamiento farmacológico:

Se obtuvo la información concerniente al uso de medicamentos como: análogos de somatostatina, agonistas de dopamina y antagonistas de receptores de GH usados durante el seguimiento del

paciente y si se usaron dichos medicamentos al momento de administrar el tratamiento con radiación o durante los estudios de seguimiento.

Tratamiento con RCE o RTEF

Con respecto a la planeación y ejecución del tratamiento, este se individualizó sobre la base de las características de cada paciente e incluyó los siguientes pasos:

- Adquisición y registro de imágenes (IRM 3-Tesla General Electric, Modelo Genesis).
- Interpretación del estudio y asignación preliminar del tipo de tratamiento en base a la experiencia del Neurocirujano y Radio-Oncólogo.
- Determinación de volumen de la lesión y órganos de riesgo (vía visual, hipotálamo, hipófisis, etc.).
- Proceso de fijación (marco de estereotaxia para RCE y mascarilla termoplástica para RTEF).
- Realización de imagen por TAC (Tomógrafo Helicoidal General Electric, Modelo Hi-Speed) con el dispositivo de fijación y caja de localización.
- Proceso de fusión de imágenes usando el Software BrainScan 5.31, del sistema BrainLAB (BrainLAB, Heimstetten, Germany).
- Localización de la lesión y delineado por un neurocirujano experimentado.
- Establecimiento de plan de tratamiento (dosis única o fraccionada) por un Neurocirujano y un Radio-oncólogo experimentados sobre la base del volumen de la lesión y los órganos de riesgo (77,80-82).
- Establecimiento del plan de tratamiento por un físico médico experimentado tomando en cuenta órganos de riesgo y forma de la lesión, con las siguientes posibilidades: Arcos circulares, arcos dinámicos conformales, arcos conformales, campos estáticos y Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT -Intensity Modulated Radio Therapy- por sus siglas en inglés) (Ver imágenes A y B en la siguiente página 17).
- Se tomaron en cuenta los resultados de dosificación mostrados en los histogramas atendiendo especialmente: Dosis a la periferia de la lesión y dosis a los órganos de riesgo).
- Ejecución del tratamiento en el Novalis Shaped Beam Surgery en base a los parámetros establecidos.

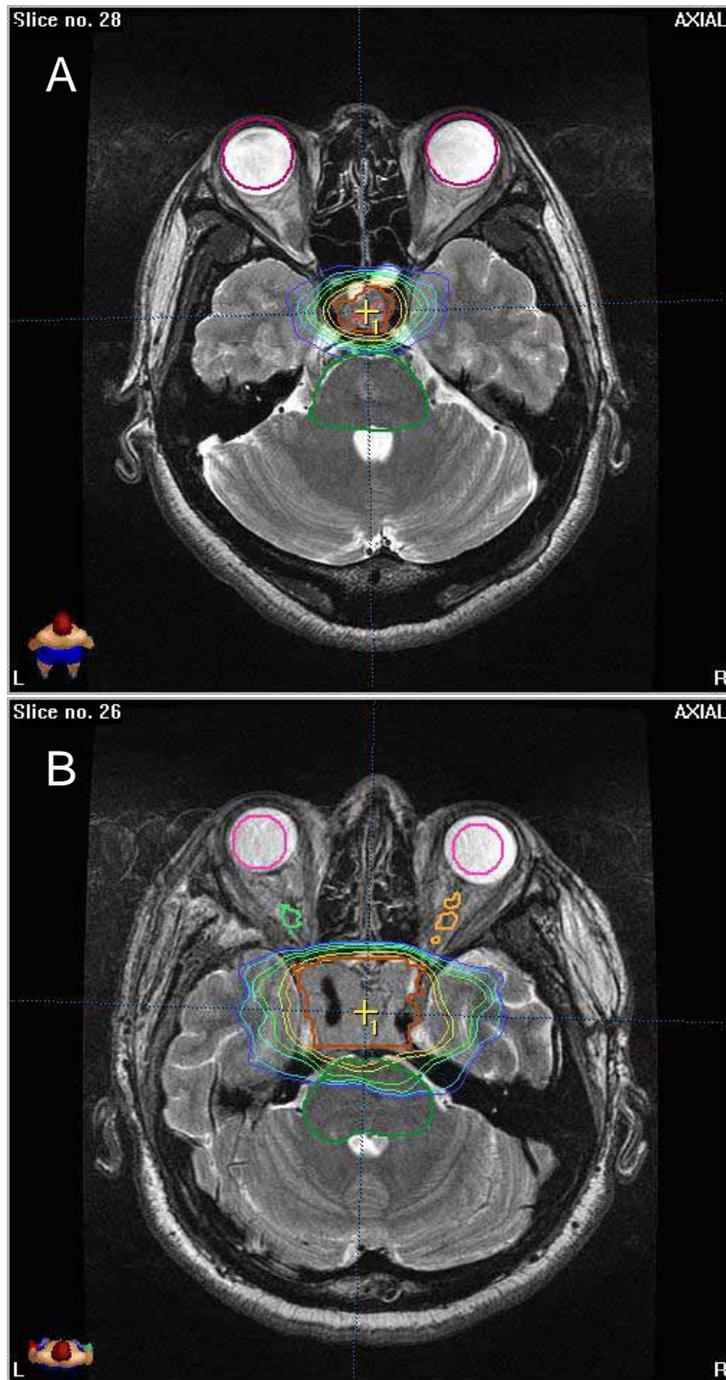


Imagen A. Distribución de dosis de un paciente con adenoma hipofisario productor de GH que recibió RCE (intensidad modulada). **Imagen B.** Distribución de dosis de otro paciente que recibió RTEF. Rojo: Lesión; Ojos, nervios ópticos, quiasma óptico y tallo cerebral fueron definidos como órganos de riesgo. La dosis a la periferia de la lesión fue la del 90%.

Recolección de datos y seguimiento:

Las diferentes evaluaciones mencionadas previamente se realizan en forma rutinaria en todos los pacientes con diagnóstico de acromegalia y los estudios de seguimiento se realizaron aproximadamente cada 6 meses. De este modo, del expediente se obtuvo la información del momento previo a la remoción quirúrgica, del momento previo a la administración de radiación, y a los 6, 12, 18, 24 y 36 meses de haberse administrado el tratamiento con radiación ionizante.

Análisis estadístico:

Se utilizó el programa SPSS 12.0 para Windows y el análisis consistió en estadística descriptiva y en el uso de análisis de varianza mediante prueba de ANOVA, comparación de medias entre grupos con prueba T de Student y comparación de frecuencias entre grupos mediante Chi Cuadrada de Pearson.

7) RESULTADOS

De Enero de 2003 a Mayo de 2006, se dio tratamiento en la Unidad de Radioneurocirugía a 278 pacientes con adenomas hipofisarios. De acuerdo a su capacidad funcional, los adenomas quedaron distribuidos como se muestra en la Tabla 3. De estos, 161(57.9%) fueron tratados con RCE (dosis única), 116(41.7%) con RTEF y 1(0.4%) con dosis hipofraccionada.

Funcionalidad Hormonal	Frecuencia	Porcentaje
NP	160	57.6
PRL	20	7.2
GH	76	27.3
ACTH	15	5.4
ACTH Nelson	4	1.4
TSH	1	0.4
FSH	1	0.4
GH y PRL	1	0.4

Abreviaturas: NP= No funcionante, PRL= Prolactina, GH= Hormona de crecimiento, ACTH= Hormona adrenocorticotrópica, TSH= Hormona estimulante de tiroides, FSH= Hormona foliculo-estimulante.

Se analizaron los datos de los 77 pacientes (48 mujeres -62.3%- y 29 hombres -37.7%-; edad 42.14 ± 12.17) que tuvieron adenoma hipofisario productor de GH. De estos pacientes, 28(36.4%) presentaron diabetes mellitus en algún momento de su evolución, 19(24.7%) hipertensión arterial sistémica y 7(9.1%) presentaron cardiopatía de algún tipo.

Con respecto a los síntomas atribuibles a la acromegalia, 48(62.3%) presentaban cefalea al momento del diagnóstico, 31(40.3%) tenían queja de déficit visual, 6(7.8%) tuvieron queja de disfunción eréctil y/o disminución en la libido (posiblemente no a todos los pacientes se les interroga este dato en forma intencionada), 73(94.8%) tenían queja de crecimiento de partes acrales y/o engrosamiento de rasgos faciales.

A la exploración física, 75(97.4%) presentaban *habitus exterior* acromegálico, 4(5.2%) papiledema, 8(10.4%) atrofia de papila, 4(5.2%) parálisis de algún nervio oculomotor, 2(2.6%) afección de algún nervio craneal diferente de los oculomotores, 5(6.5%) afección de nervios craneales que transcurren por el seno cavernoso, ningún paciente presentó alguna otra anomalía en la exploración neurológica atribuible al efecto de masa a alguna complicación comprendida dentro de la historia natural de la enfermedad.

A 55(71.4%) pacientes se les realizó adenomectomía microquirúrgica. De estos pacientes intervenidos, se usó abordaje transesfenoidal en 45(81.8%) y transcranial en 10(18.2%). Catorce (25.5%) de los pacientes intervenidos inicialmente fueron operados en una segunda ocasión por residual-recidiva y 3(5.5%) fueron intervenidos en una tercera ocasión. Hubo complicación trans y posoperatoria inmediata en 12(21.4%) de los pacientes pero dichas complicaciones en general

fueron leves y transitorias, aunque un paciente presentó amaurosis bilateral posoperatoria y otro parálisis del III nervio craneal.

Treinta y cinco (45.5%) de los 77 pacientes recibieron tratamiento farmacológico para la hipersecreción de GH en algún momento de su evolución. Seis (7.8%) recibieron octreótido de acción corta, 7(9.1%) octreótido de acción prolongada, 28(36.4%) bromocriptina y 1(1.3%) cabergolina. Solamente 3(3.9%) de los 77 pacientes recibían tratamiento farmacológico al momento de administrar la radiación y de estos, sólo uno recibió octreótide. En general, el uso de terapia farmacológica durante los estudios de seguimiento hormonal no fue prevalente entre los pacientes en los que se contó con esa información (Tabla 4).

Tabla 4. Prevalencia de tratamiento farmacológico al momento de los estudios de seguimiento hormonal.			
Momento de seguimiento	Pacientes con la información disponible	Pacientes bajo tratamiento farmacológico al momento del estudio de seguimiento	% Válido
6 meses	56	3	5.4
12 meses	48	4	8.3
18 meses	36	3	8.3
24 meses	29	3	10.3
36 meses	0	-	-

Con respecto a la modalidad de tratamiento con radiación usada en los pacientes, se encontró que 56(72.7%) lo recibieron en modalidad de dosis única (RCE), 20(26%) en dosis fraccionada (RTEF) y 1(1.3%) en dosis hipofraccionada.

Debido a que solo hubo un paciente que recibió hipofraccionamiento, se le excluyó de análisis subsecuentes. La edad de los pacientes que recibieron RCE fue 42.7 ± 12.36 (rango 17-78); la de los que recibieron RTEF 41.1 ± 11.93 (rango 23-67), no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos con respecto a edad (ANOVA $p=0.63$).

De los pacientes que recibieron RCE, 32(57.1%) eran de género femenino y 24(42.9%) masculino; y de los que recibieron RTEF 15(75%) y 5(25%) eran mujeres y hombres respectivamente, no habiendo diferencias entre los grupos con respecto a esta distribución (Chi-cuadrada de Pearson $p=0.16$).

Los volúmenes de los blancos fueron definitivamente menores en los pacientes que recibieron RCE (2.43 ± 1.96 cc) que en los que fueron tratados mediante RTEF (9.81 ± 10.50 cc) (Prueba t de Student $p=0.005$).

Se dividieron a los pacientes en dos grupos principales, aquellos que recibieron RCE (n=56) y los que recibieron RTEF (n=20). De los pacientes que recibieron RCE, 40(71.4%) fueron previamente intervenidos y de los que recibieron RTEF 14(70%). No se observaron diferencias significativas en los porcentajes de pacientes que habían sido intervenidos previamente entre ambos grupos (Chi cuadrada de Pearson $p=0.90$). De este modo, se obtuvieron 2 poblaciones con 2 subgrupos cada una: los pacientes que recibieron RCE sin y con adenomectomía previa; y los que recibieron RTEF sin y con adenomectomía previa.

RCE sin adenomectomía: En la Tabla 5 se muestran las características demográficas y el seguimiento de los resultados en la prueba de supresión de GH (determinación a las 2 horas de la carga oral de glucosa) para los pacientes que recibieron RCE y que no habían sido intervenidos quirúrgicamente [n=16, femenino 12(75%), masculino 4(25%)]. En esta tabla se observa que hay una importante disminución en los valores de GH durante los primeros meses de seguimiento, pero mas adelante parece detenerse paulatinamente esa disminución. Sin embargo, en forma subsecuente, fueron cada vez menos los pacientes para los que se tuvo seguimiento. A los 18 meses de éste, hubo un paciente que normalizó sus niveles de GH (0.80 ng/mL) cumpliendo con criterios bioquímicos de curación.

Tabla 5. RCE + Sin adenomectomía (n=16).						
	N	Mínimo	Máximo	Media	DE	
Edad (años)	16	29	69	50.38	12.18	
Dosis (Gy)	16	15	25	20.52	2.86	
Volumen (cc)	16	0.60	6.59	1.89	1.49	
GH (ng/mL)	Pre-RCE	13	2.30	110.40	21.09	31.98
	6 m	12	2.10	32.60	9.70	11.59
	12 m	7	1.30	60.10	15.13	21.02
	18 m	6	0.80	28.30	11.87	12.51
	24 m	4	1.80	21.70	11.50	9.35
	36 m	-	-	-	-	-
Seguimiento (meses)	16	6.90	34.47	19.50	8.01	

La evolución hormonal de este grupo de pacientes mostró que apareció déficit hormonal nuevo (definido mediante perfil hormonal y/o la necesidad de sustitución hormonal) en algún momento del seguimiento en 31% de los pacientes (n=16/16). El momento de aparición del nuevo déficit fue a los 12.56 ± 7.63 meses de seguimiento (Figura 1). La dosis de radiación media administrada a los pacientes que presentaron déficit hormonal fue significativamente menor que la de los que no lo presentaron (18.33 ± 2.83 ng/mL vs 21.52 ± 2.36 ng/mL respectivamente) (prueba T de Student $p=0.03$). La evolución visual mostró que hubo deterioro atribuido a daño por radiación en 1(6%) paciente, permaneciendo dicha función estable o con mejoría en el resto (Figura 2). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las medias de la dosis de radiación de los diferentes grupos constituidos por las diferentes posibilidades de evolución visual mostradas en la Figura 2 (ANOVA $p=0.39$). Siendo éstas para los pacientes que permanecieron sin cambio, para los que presentaron mejoría y para el que presentó deterioro de 20.63 ± 2.30 , 21.00 ± 3.58 y 16.66 respectivamente. No se encontró progresión ni el grado de Hardy-Vezina ni en el de Knosp en ningún paciente al revisar los estudios seriados de IRM habiendo reducción en dichas escalas en el 44% de los pacientes y por consiguiente un control tumoral en el 100% de los mismos (Figura 3).

Figura 1. Evolución Hormonal Tras RCE sin Adenomectomía n=16/16

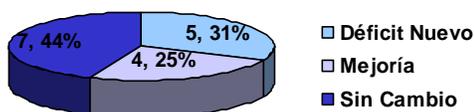


Figura 2. Evolución Visual Tras RCE sin Adenomectomía n=16/16

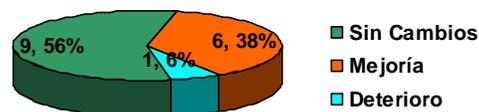
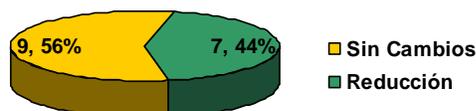


Figura 3. Evolución Imagenológica Tras RCE sin Adenomectomía n=16/16



RCE con adenomectomía: A continuación se muestran las características demográficas y el seguimiento de los resultados en la prueba de supresión de GH para los pacientes que recibieron RCE (Tabla 6) y que habían sido intervenidos quirúrgicamente [n=40, femenino 20(50%), masculino 20(50%)]. Se observa una disminución del 76% del nivel de GH preoperatorio con respecto al posoperatorio (Pre-RCE), posteriormente hay una disminución menos importante pero continua, hasta llegar a niveles de 2.73 ng/mL de GH. Hubo 3 pacientes que recibieron RCE con niveles menores a 1 ng/mL de GH. Estos pacientes recibieron el tratamiento debido a tumor residual y/o con invasión al seno cavernoso y durante el seguimiento permanecieron inactivos bioquímicamente. En este grupo hubo dos pacientes adicionales que cumplieron criterios de curación bioquímica por GH. Uno de ellos mostró a los 12 meses de seguimiento niveles de GH de 0.30 ng/mL (niveles pre-tratamiento de 7.90 ng/mL), y persistió inactivo durante el seguimiento; el otro paciente mostró a los 18 meses de seguimiento un nivel de GH de 0.60 ng/mL (niveles pretratamiento de 1.60 ng/mL), y también persistió inactivo. No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto al volumen irradiado, dosis administrada de radiación o en los niveles de GH previos a la radiocirugía entre los pacientes sin adenomectomía previa y los que si habían sido intervenidos quirúrgicamente (Prueba T de Student $p=0.19$, 0.41 y 0.41 respectivamente).

La evolución hormonal de este grupo de pacientes mostró que apareció déficit hormonal nuevo en algún momento del seguimiento en 38% de los pacientes (n=34/40). El momento de aparición del nuevo déficit a los 18.32 ± 11.02 meses de seguimiento (Figura 4). No hubo diferencia significativa en la dosis de radiación media administrada a los pacientes que presentaron déficit hormonal comparados con los que no lo presentaron (19.84 ± 2.75 ng/mL vs 18.99 ± 2.28 ng/mL respectivamente) (prueba T de Student $p=0.34$). Hubo deterioro visual atribuido a daño por radiación en 6 pacientes (18%), permaneciendo dicha función estable o con mejoría en el resto (Figura 5). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las medias de la dosis de radiación de los diferentes grupos constituidos por las diferentes posibilidades de evolución visual mostradas en la Figura 5 (ANOVA $p=0.77$). Siendo estas para los pacientes que permanecieron sin cambio, para los que presentaron mejoría y para los que presentaron deterioro de 19.29 ± 2.54 , 18.99 ± 2.79 y 20.00 ± 2.28 respectivamente. Se encontró progresión en el grado tumoral en 1 paciente (3%) (Figura 6). Este paciente presentó reducción campimétrica asociada a disminución importante en la agudeza

visual no atribuida a defecto de refracción; y dicho deterioro no se atribuyó al efecto de masa tumoral, ya que la progresión que exhibió en los estudios de IRM no se asoció a compresión del aparato óptico.

	N	Mínimo	Máximo	Media	DE	
Edad (años)	40	17	78	39.62	11.16	
Dosis (Gy)	40	15	28	19.78	3.06	
Volumen (cc)	40	0.47	9.73	2.65	2.10	
GH (ng/mL)	PreOp	23	2.20	244.60	57.45	57.25
	Pre-RCE	35	0.70	130.40	13.98	23.62
	6 m	16	0.50	34.40	8.47	10.53
	12 m	20	0.10	39.80	5.86	8.68
	18 m	11	0.60	9.30	4.99	3.20
	24 m	8	1.20	6.90	2.98	2.30
	36 m	3	1.60	4.60	2.73	1.63
Seguimiento (meses)	40	0.90	41.63	21.41	12.28	

PreOp=Preoperatorio

Figura 4. Evolución Hormonal Tras RCE con Adenomectomía n=34/40

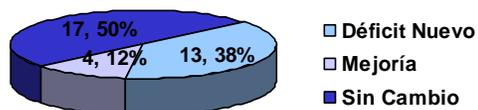


Figura 5. Evolución Visual Tras RCE con Adenomectomía n=33/40

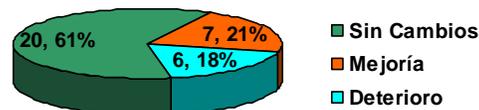
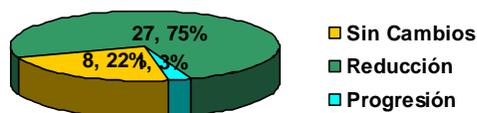


Figura 6. Evolución Imagenológica Tras RCE con Adenomectomía n=36/40



RTEF sin adenomectomía: En la Tabla 7 se muestran las características demográficas y el seguimiento de los resultados en la prueba de supresión de GH para los pacientes que recibieron RTEF y que no habían sido intervenidos quirúrgicamente [n=6, femenino 4(66.7%), masculino 2(33.3%)]. Del valor inicial de GH previo al tratamiento se observó una caída del 37.5% a los 36 meses de seguimiento. Sin embargo, no se tuvo seguimiento a los 36 meses en todos los pacientes, (seguimiento hasta ese momento en solo un paciente). En este grupo no hubo ningún paciente que cumpliera criterios de curación por GH al momento del seguimiento.

	N	Mínimo	Máximo	Media	DE	
Edad (años)	6	28	54	44.50	9.59	
Fracciones	6	25	28	27 ¹	1.23	
Dosis x Fracción (Gy)	6	2.22	2.60	2.32	0.15	
Dosis Total (Gy)	6	55.50	70.20	61.3	4.88	
Volumen (cc)	6	1.78	11.18	5.80	3.85	
GH (ng/mL)	Pre-RTEF	3	5.30	27.00	13.93	11.51
	6 m	6	1.30	21.20	11.67	8.82
	12 m	4	3.00	16.40	11.10	6.46
	18 m	3	1.70	16.60	11.17	8.23
	24 m	2	1.60	13.70	7.65	8.56
	36 m	1	8.70	8.70	8.70	-
Seguimiento (meses)	6	3.77	37.77	18.86	13.13	

¹ Mediana

En este grupo de pacientes se encontró déficit hormonal nuevo en 2(33%) de los pacientes (n=6/6). El momento de aparición del nuevo déficit fue a los 18.40 ± 10.32 meses de seguimiento (Figura 7). No hubo diferencia significativa en la dosis de radiación media administrada a los pacientes que presentaron déficit hormonal comparados con los que no lo presentaron (60.00 ± 0.00 ng/mL vs 61.95 ± 6.16 ng/mL respectivamente) (prueba T de Student $p=0.70$). No hubo deterioro de la función visual en ningún paciente (Figura 8). En los estudios seriados de IRM se observó control tumoral en 80% de los pacientes. Un paciente (20%), presentó progresión en el grado tumoral, no asociándose esto con deterioro clínico (Figura 9).

Figura 7. Evolución Hormonal Tras RTEF sin Adenomectomía n=6/6

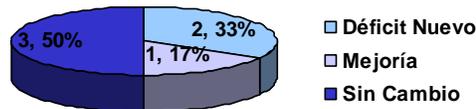


Figura 8. Evolución Visual Tras RTEF sin Adenomectomía n=6/6

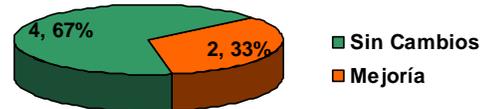
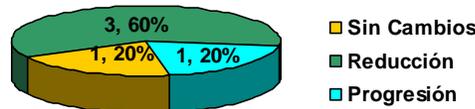


Figura 9. Evolución Imagenológica Tras RTEF sin Adenomectomía n=5/6



RTEF con adenomectomía: Las características demográficas y el seguimiento de los resultados en la prueba de supresión de GH para los pacientes que recibieron RTEF y que habían sido intervenidos quirúrgicamente [n=14, femenino 11(78.6%), masculino 3(21.4%)] se muestran en la Tabla 8. Se observó una disminución de 53.47% en el nivel de GH preoperatorio con respecto al posoperatorio (Pre-RTEF). No hubo cambios importantes en dichos niveles durante los primeros 6 meses; sin embargo, a los 12 meses de seguimiento hubo una caída de 88% en los niveles de GH con respecto a los observados a los 6 meses después del tratamiento. Posteriormente continuó la disminución de GH pero en forma menos importante contándose con seguimiento en solo 3, 2 y 1

pacientes a los 18, 24 y 36 meses respectivamente. No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto al volumen irradiado, dosis total de radiación o en los niveles de GH previos a la RTEF entre los pacientes sin adenomectomía previa y los que si habían sido intervenidos quirúrgicamente (Prueba T de Student $p=0.27$, 0.98 y 0.41 respectivamente). En este grupo no hubo pacientes que disminuyeran sus niveles de GH a menos de 1 ng/mL al momento del seguimiento.

	N	Mínimo	Máximo	Media	DE	
Edad (años)	14	23	67	39.64	12.85	
Fracciones	14	25	30	27 ¹	1.28	
Dosis x Fracción (Gy)	14	2.00	2.60	2.24	0.13	
Dosis Total (Gy)	14	54.00	70.20	61.35	4.39	
Volumen (cc)	14	1.42	36.05	11.53	12.03	
GH (ng/mL)	PreOp	8	6.60	705.00	132.25	233.76
	Pre-RTEF	12	1.10	322.50	61.53	93.78
	6 m	5	3.50	235.40	57.22	100.02
	12 m	5	1.50	16.40	6.94	6.27
	18 m	3	10.50	30.70	18.83	10.55
	24 m	2	2.70	5.70	4.20	2.12
	36 m	1	7.60	7.60	7.60	-
Seguimiento (meses)	14	1.90	34.27	17.35	10.47	

1 Mediana. PreOp=Preoperatorio

En este grupo de pacientes se encontró déficit hormonal nuevo en 3(25%) de los pacientes (n=12/14). El momento de aparición del nuevo déficit fue a los 11.32 ± 2.86 meses de seguimiento (Figura 10). No hubo diferencia significativa en la dosis de radiación media administrada a los pacientes que presentaron déficit hormonal comparados con los que no lo presentaron ($61.38 \pm 2.97 \text{ ng/mL}$ vs $62.31 \pm 4.58 \text{ ng/mL}$ respectivamente) (prueba T de Student $p=0.75$). Hubo deterioro de la función visual en 2(15%) de los pacientes (Figura 11). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las medias de la dosis de radiación de los diferentes grupos constituidos por las diferentes posibilidades de evolución visual mostradas en la Figura 11 (ANOVA $p=0.72$). Siendo estas para los pacientes que permanecieron sin cambio, para los que presentaron mejoría y para los que presentaron deterioro de 62.19 ± 5.38 , 59.94 ± 0.00 y 59.67 ± 0.38 respectivamente. En los estudios seriados de IRM se observó control tumoral en 92% de los pacientes. Un paciente (8%), presentó progresión en el grado tumoral de Knosp 2 a 3 no asociándose esto con deterioro clínico (Figura 12).

Figura 10. Evolución Hormonal Tras RTEF con Adenomectomía n=12/14

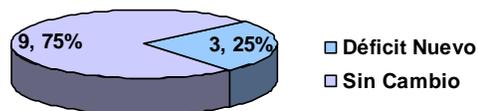
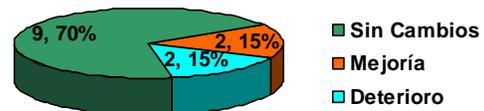
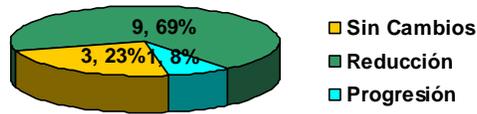


Figura 11. Evolución Visual Tras RTEF con Adenomectomía n=13/14



**Figura 12. Evolución Imagenológica
Tras RTEF con Adenomectomía
n=13/14**

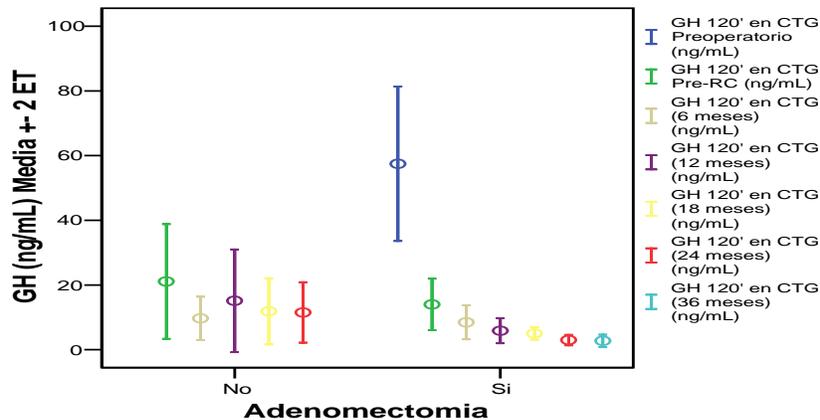


Dentro de los pacientes que recibieron RCE se compararon los niveles consecutivos de la prueba de supresión de GH entre los pacientes que habían sido sometidos a remoción quirúrgica y los que no, observándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos a los 24 meses, siendo menores los niveles de esta en los pacientes que tuvieron adenomectomía previa (2.98 ng/mL vs 11.50 ng/mL) que en los que recibieron RCE como tratamiento primario (ANOVA $p=0.029$), en el resto de los momentos del seguimiento, se observó una tendencia a la disminución de GH en ambos grupos, no mostrándose diferencias significativas entre ambos (Tabla 9 y Figura 13).

Tabla 9. Evolución en los niveles de GH en pacientes sometidos a RCE			Momento del seguimiento (meses)					
Adenomectomía			Pre-RCE	6	12	18	24	36
No	N		13	12	7	6	4	0
	GH (ng/mL)	Media	21.09	9.70	15.13	11.87	11.50	-
	DE		31.98	11.59	21.02	12.51	9.35	-
Si	N		35	16	20	11	8	3
	GH (ng/mL)	Media	13.98	8.47	5.86	4.99	2.98	2.73
	DE		23.62	10.53	8.68	3.20	2.30	1.63
Total	N		48	28	27	17	12	3
	GH (ng/mL)	Media	15.91	9.00	8.26	7.42	5.82	2.73
	DE		25.98	10.80	13.19	8.17	6.69	1.63

ANOVA $p=0.029$

Figura 13. Niveles de GH en Dosis Única

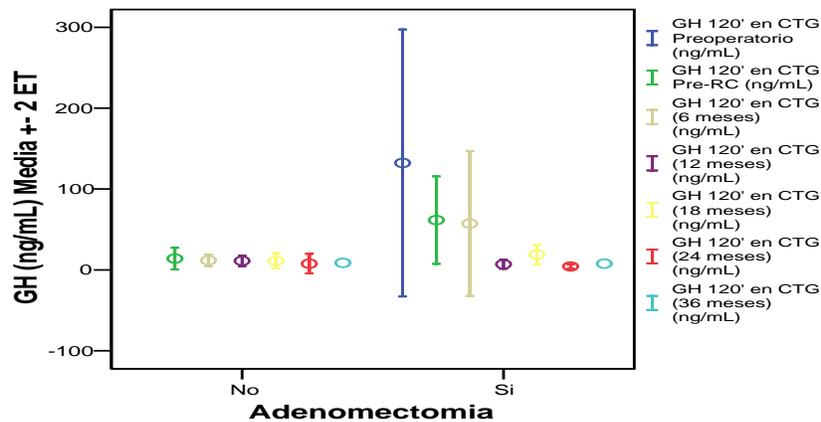


Dentro de los pacientes que recibieron RTEF se compararon también los niveles consecutivos de GH entre los pacientes intervenidos quirúrgicamente y los que no. En este análisis se observó una tendencia no significativa a la disminución en los niveles de GH en ambos grupos y no se encontraron diferencias significativas en los niveles de GH entre ambos (ANOVA $p=NS$) (Tabla 10 y Figura 14).

Tabla 10. Evolución en los niveles de GH en pacientes sometidos a RTEF			Momento del seguimiento (meses)					
Adenomectomía			Pre-RTEF	6	12	18	24	36
No	GH (ng/mL)	N	3	6	4	3	2	1
		Media	13.93	11.67	11.10	11.17	7.65	8.70
		DE	11.51	8.82	6.46	8.23	8.56	-
Si	GH (ng/mL)	N	12	5	5	3	2	1
		Media	61.53	57.22	6.94	18.83	4.20	7.60
		DE	93.78	100.02	6.27	10.55	2.12	1.63
Total	GH (ng/mL)	N	15	11	9	6	4	2
		Media	52.01	32.37	8.79	15.00	5.93	8.15
		DE	85.54	67.87	6.33	9.45	5.47	0.78

ANOVA $p=NS$

Figura 14. Valores de GH en Dosis Fraccionada



Como ya se mostró, tanto en los pacientes que recibieron RCE, como los que recibieron RTEF, mostraron una tendencia a la disminución en los niveles de GH, y se advierte que estos niveles caen en forma importante después de la adenomectomía, para después ir disminuyendo en forma paulatina con el paso de los meses (Figuras 15 y 16).

Figura 15. RCE. Prueba de supresión de GH

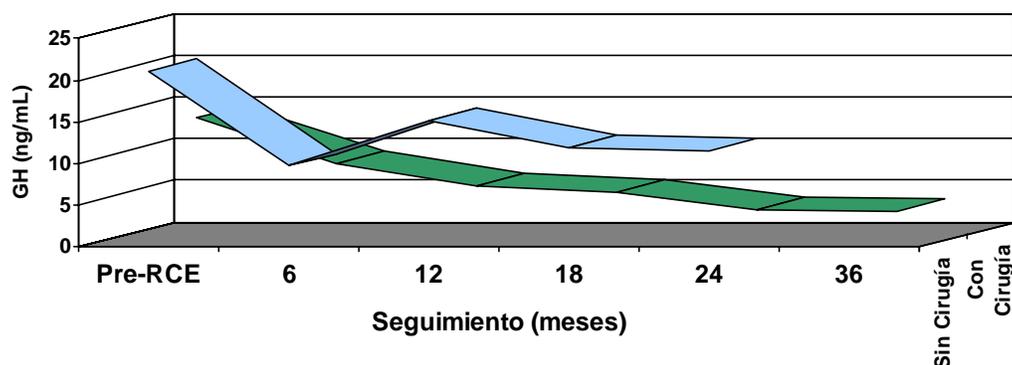
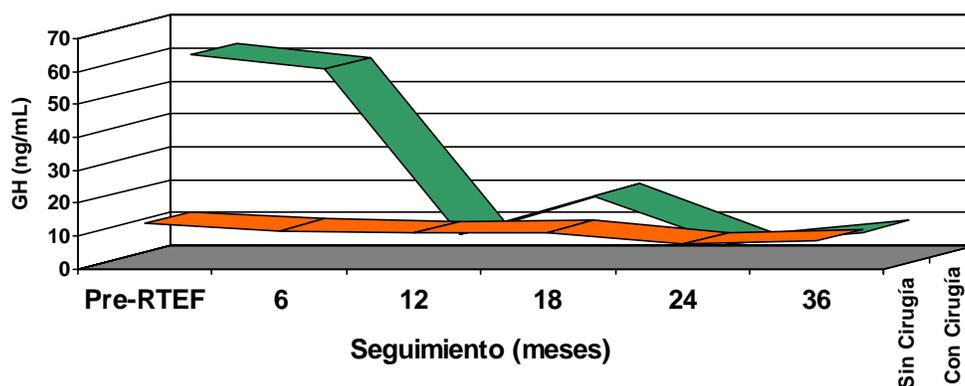


Figura 16. RTEF. Prueba de supresión de GH

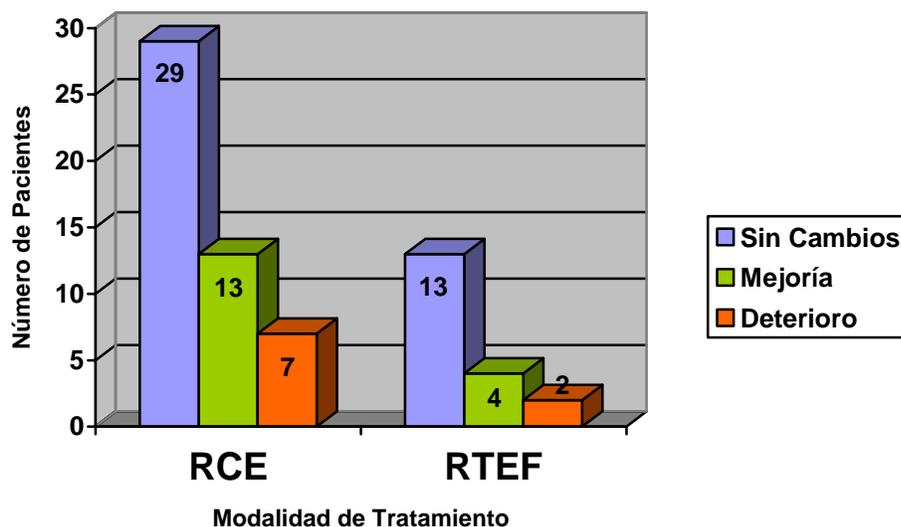


Al analizar en conjunto a los pacientes que recibieron RCE se encontró una incidencia de 36% (18 de 50 pacientes) de déficit hormonal nuevo. La media de la dosis de radiación administrada a los pacientes que presentaron éste déficit fue de 19.42 ± 2.78 ng/mL y la de los que no lo presentaron de 19.86 ± 2.58 ng/mL no habiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (prueba T de Student $p=0.57$). La incidencia de déficit hormonal nuevo en los pacientes que recibieron RTEF fue de 27.78%. (5 de 18 pacientes). La media de la dosis de radiación entre los pacientes que presentaron el déficit hormonal fue de 60.83 ± 2.23 ng/mL y la de los que no lo presentaron de 62.20 ± 4.85 ng/mL no habiendo diferencias significativas entre ambos grupos (prueba T de Student $p=0.56$).

Se observó que ni la existencia de un procedimiento previo de remoción tumoral, ni el desarrollo de diabetes mellitus en algún momento se asociaron con la evolución visual en los pacientes que recibieron RCE (Chi Cuadrada de Pearson 0.34 y 0.45 respectivamente). Tampoco se encontró asociación entre el antecedente de cirugía previa o diabetes mellitus y la evolución visual en los pacientes que recibieron RTEF (Chi Cuadrada de Pearson 0.46 y 0.36 respectivamente). En un análisis hecho previamente se encontró que la distancia media entre el tumor y el aparato óptico (nervios ópticos, quiasma y cintillas ópticas) fue de mas de 3 mm en pacientes que recibieron RCE, mientras que entre los pacientes que recibieron RTEF, en muchas ocasiones la lesión tumoral se

encontraba en contacto con el mismo. Sin embargo, no se observaron diferencias en la evolución visual de los pacientes que recibieron RCE comparados con los que recibieron RTEF (n=68/76; Chi Cuadrada de Pearson 0.78) (Figura 13).

Figura 13. Comparación en la evolución de la función visual tras recibir RCE o RTEF n=68/76



Todos los pacientes intervenidos quirúrgicamente contaron con confirmación histopatológica de adenoma hipofisario. En esta serie de pacientes no hubo fallecimientos al momento del seguimiento. Tras revisar los estudios de IRM en secuencia de Flair, no se encontró ningún paciente con hiperintensidades a nivel hipotalámico o mesial temporal sugerentes de radionecrosis. Con excepción de 3 pacientes que fueron tratados con RCE tras haber sido intervenidos quirúrgicamente y que exhibían niveles de GH <1 ng/mL, hubo 3 pacientes que tras la RCE presentaron criterios de curación por GH. Uno de ellos recibió RCE sin haber sido intervenido previamente y normalizó niveles de GH a los 18 meses de seguimiento; los otros dos pacientes recibieron RCE tras remoción quirúrgica del adenoma y normalizaron niveles de GH a los 12 y 18 meses respectivamente. Ningún paciente que recibió RTEF exhibió criterios de curación durante el seguimiento.

8) DISCUSIÓN

La acromegalia es un síndrome causado habitualmente por adenomas hipofisarios productores de GH [11] que implica importantes riesgos de morbilidad y mortalidad [5,12-15] y cuya resolución devuelve al individuo sus expectativas de vida [5,12,14-16,25,29]. Las modalidades de tratamiento de estos adenomas incluyen la adenomectomía, el tratamiento farmacológico y el uso de radiación en sus diferentes variantes [11,13,25]. La meta terapéutica es disminuir los riesgos de morbilidad y mortalidad al nivel de los controles. Por consiguiente, el objetivo primario del tratamiento es normalizar los niveles de GH e IGF-I y eliminar el efecto de masa, así como prevenir el futuro crecimiento. El diagnóstico de la acromegalia se basa en datos clínicos y bioquímicos principalmente. Este diagnóstico se descarta con un nadir de GH $<1 \mu\text{L}$ durante una PTG e IGF-I normal [5,15,18-21]. Un nivel aleatorio de GH $<2.0 \mu\text{L}$ ($<5.2 \text{ mUI/L}$) está asociado con reversión de la mortalidad incrementada [5]. La microcirugía TE debe constituir el tratamiento primario a menos que se encuentre contraindicado o el paciente lo rehúse; tiene un porcentaje no despreciable de remanentes tumorales y de no resolución de la hipersecreción hormonal [2,12,16,24,25]. En esta situación, la RT ha demostrado su eficacia al disminuir de forma importante estos porcentajes [13,16,34]. Sin embargo, existen estudios de seguimiento a largo plazo que también han mostrado los efectos adversos; que incluyen el daño a la vía óptica y a la función hipofisaria principalmente [7,38,40]. Modalidades adicionales y complementarias de tratamiento incluyen en el uso de agonistas de dopamina, antagonistas de receptores de GH y análogos de somatostatina [5]. De estos últimos es importante mencionar el efecto radioprotector que parecen ejercer en los adenomas productores de GH [17]. Las opciones farmacológicas han demostrado una utilidad innegable dentro del manejo estas lesiones; sin embargo, ningún tratamiento farmacológico ha podido perpetuar la remisión de la hipersecreción hormonal [16].

La RCE y la RTEF han mostrado resultados prometedores. La mayoría de los estudios reportan control en el tamaño tumoral en más del 90% de los casos. En los pacientes candidatos a RCE, la normalización hormonal se logra en un tiempo mas corto que en los que se usa RTF y los efectos indeseables ocurren en un porcentaje mucho menor, aunque existen pocos estudios que muestren seguimiento a un plazo similar al usado en estudios clásicos de RT. Adicionalmente, los estudios existentes usan en su mayoría diferentes criterios de curación e inclusive no los mencionan, reportando porcentajes de curación que van desde 0 hasta 96%, dificultándose por consiguiente su comparación y la obtención de un lineamiento adecuado [2]. En la serie que presentamos se dio RCE a 56 pacientes de los cuales solo uno presentó progresión tumoral en IRM teniéndose por consiguiente un control tumoral de 98.21%. Esto concuerda con otros reportes previos de pacientes tratados con LINAC. Mitsumori M, et al. [70] reportan un porcentaje de control tumoral del 100% sin embargo este control es referido de sólo un paciente con acromegalia en su serie de adenomas tratados con RCE. En la serie reportada por Muramatsu J, et al. [72], se refiere control tumoral en el 100% de los 4 pacientes que tenían adenomas productores de GH. Los 5 pacientes que recibieron RCE en la serie de pacientes con acromegalia reportada por Milker-Zabel S, et al. [75] exhibieron del mismo modo un control tumoral del 100%. En la Tabla 11 se resume la experiencia recopilada por Sheehan J, et al. [2] de diferentes estudios de RCE e incluimos los datos concernientes a nuestra serie y otras adicionales.

De los 20 pacientes que recibieron RTEF en nuestra serie, 2 mostraron progresión tumoral, obteniéndose así, control tumoral en el 90% de los casos. Dentro de los pacientes con adenoma hipofisario productor de GH referidos por Milker-Zabel S, et al. [75], 20 recibieron RTEF y mostraron

control tumoral en el 100% de los casos con una mediana de seguimiento de 61 meses lo cual concuerda con nuestros hallazgos.

Los endocrinólogos han desarrollado un consenso para lo que consideran una cura [5,15,18-21]. A pesar de que algunos estudios basan sus criterios de curación en el consenso actual, persiste una amplia variabilidad en los porcentajes de curación (20-82%) [2]. Una posible explicación para estas variaciones pueden ser las diferencias en el número de pacientes que reciben análogos de somatostatina al momento de la RCE. En nuestra serie de 77 pacientes solamente 3(3.9%) recibían tratamiento farmacológico al momento de administrar la radiación y de estos, sólo uno recibió octreótide. De los 56 pacientes que recibieron RCE solamente 3(5.36%) cumplieron criterios de curación mediante la prueba de supresión de GH (<1 ng/mL) a los 18, 12 y 18 meses respectivamente. Los reportes de RCE con LINAC no son muy abundantes y los criterios de curación utilizados no permiten hacer una adecuada comparación con la serie que nos ocupa. Mitsumori M, et al. [70] reporta un porcentaje de curación del 0% con el único paciente portador de adenoma productor de GH que incluyó. Milker-Zabel S, et al. [75] muestran un porcentaje de cura del 100% a los 12 meses de seguimiento en 5 pacientes que recibieron RCE. Muramatsu J, et al. [72] presenta un grupo de 4 pacientes que durante el seguimiento mostraron un porcentaje de curación del 50%. Ninguna de las 3 series referidas mencionan los criterios que usaron para definir "curación". Yoon SC, et al. muestra en su serie 2 pacientes de los cuales 1(50%) presentó criterios de curación definidos como un valor de GH < 5 ng/mL (Tabla 11).

En nuestra serie, ninguno de los 20 pacientes que recibió RTEF cumplió criterios de curación bioquímica durante el seguimiento. En los 20 pacientes presentados por Milker-Zabel S, et al. [75] que recibieron RTEF se encontró un porcentaje de curación del 80%, sin embargo, tampoco se mencionan los criterios usados para definir la normalización de GH.

Tabla 11. Resumen de series que involucran radiocirugía en pacientes con acromegalia

Autores y Año	Unidad de RCE	No. de Pacientes	Media/Mediana Seguimiento (meses)	Dosis Margen Tumoral (Gy)	% de Cura Endócrina	Criterio Endócrino para Cura	Control Tumoral (%)
Ganz, et al., 1993	GK	4	18	19.5	25	GH < 5 mIU/L	100
Landolt, et al., 1998	GK	16	NR	25	81	GH < 10 mIU/L e IGF-I < 50 mil/L	NR
Lim, et al., 1998	GK	20	26	25	38	GH < 2 ng/mL	92
Martinez, et al., 1998	GK	7	36	25	71	IGF-I normal	100
Mitsumori, et al., 1998	LINAC	1	47	15	0	NR	100
Morange-Ramos, 1998	GK	15	20	28	20	GH < 5 ng/mL e IGF-I normal	NR
Witt, et al., 1998	GK	20	32	19	20	IGF-I normal	94
Yoon, et al., 1998	LINAC	2	49	17	50	GH < 5 ng/mL	96
Hayashi, et al., 1999	GK	22	16	24	41	NR	92
Inoue, et al., 1999	GK	12	>24	20	58	NR	94
MS Kim, et al., 1999	GK	2	12	22	0	NR	100
SH Kim, et al., 1999	GK	11	27	29	46	GH < 5 ng/mL	68
Laws & Vance, 1999	GK	56	NR	NR	25	IGF-I normal p/edad y sexo	NR
Mokry, et al., 1999	GK	16	46	16	31	GH < 7 ng/mL, IGF-I < 380 IU/mL	98
Izawa, et al., 2000	GK	29	28	22	41	NR	94
Shin, et al., 2000	GK	6	43	34	67	GH < 10 mIU/L e IGF-I < 450 ng/mL	100
Zhang, et al., 2000	GK	68	34	31	96	GH < 12 ng/mL	100
Fukuoka, et al., 2001	GK	9	42	20	50	GH < 5 ng/mL e IGF-I normal	100
Ikeda, et al., 2001	GK	17	48	25	82	IGF-I normal p/edad	100
Feigl, et al., 2002	GK	9	55	15	NR	NR	94
Pollock, et al., 2002	GK	26	42	20	42	GH < 2 ng/mL e IGF-I normal p/edad	100
Attanasio, et al., 2003	GK	30	46	20	37	GH < 2.5 µg/L	100
Choi, et al., 2003	GK	12	42.5	28.5	50	GH < 5 mIU/L	100
Muramatsu, et al., 2003	LINAC	4	30	15	50	NR	100
Petrovich, et al., 2003	GK	6	41	15	100	IGF-I y GH normales	NR
Milker-Zabel, et al., 2004	LINAC	5	59.8	15	100	NR	100
Presente Serie, 2007	LINAC	56	20.9	19.9	5.4	GH < 1 ng/mL e IGF-I normal p/edad y sexo	98

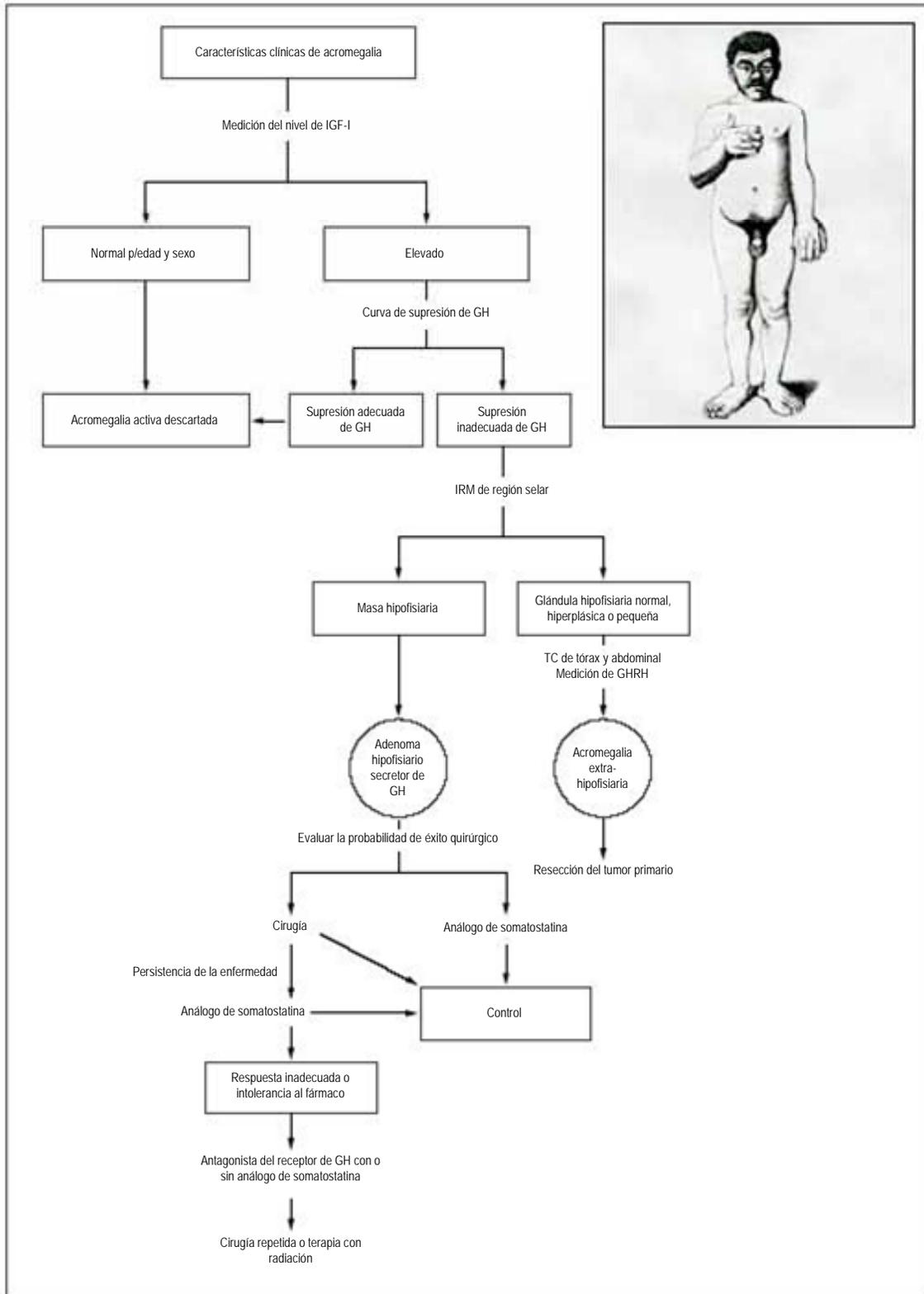
GK= Gamma Knife, LINAC= Acelerador Lineal, RCE= Radiocirugía Estereotáctica, NR= No Reportado

Como se puede observar en nuestra serie, los porcentajes de curación tanto para RCE como para RTEF son diferentes a los que reportan otras series de pacientes tratados con LINAC (0 a 100%). Dichas series definen sus criterios de curación bioquímica con niveles de GH < 5 ng/mL o no los mencionan. En nuestra serie usamos el criterio establecido por los endocrinólogos de < 1 ng/mL, el cual es más estricto. Sin embargo, se ha reportado que con niveles de GH < 2.5 ng/mL disminuyen los riesgos de morbilidad y mortalidad asociadas [5]. En nuestra serie encontramos que de los pacientes que recibieron RCE (n=56), 17 (30.36%) alcanzaron niveles de GH < 2.5 ng/mL (4 de los que no habían sido operados y 13 de los que si) entre los 6 y 24 meses de seguimiento (moda 12 meses). De los pacientes que recibieron RTEF (n=20), 3 (15%) alcanzaron dichos niveles (2 de los que no habían sido operados y 1 de los que si) entre los 6 y 12 meses de seguimiento (moda 6 meses). De esta forma, aunque los porcentajes de curación al momento de seguimiento no son muy elevados, un porcentaje significativo de los pacientes presentaron control bioquímico de la enfermedad. Adicionalmente se encontró que de los pacientes que tuvieron seguimiento completo tras RCE (n=42), 38 (90.48%) mostraron tendencia a la disminución en los niveles de GH; y de los que tuvieron seguimiento completo tras RTEF (n=13), 9 (69.23%) mostraron esta misma tendencia.

La experiencia acumulada con el uso de los diferentes dispositivos usados en RCE aporta información valiosa en cuanto a la frecuencia con que se presentan los efectos adversos. La posibilidad de daño al aparato visual es del 1% (considerándose como tolerancia la dosis de 9 Gy y la distancia deseable entre éste y el tumor de 3 mm aproximadamente) [2]. En nuestro trabajo de seguimiento encontramos dicha contingencia en 7(12.5%) de los 56 pacientes que recibieron RCE. Esta misma complicación se presentó en 2(10%) de los 20 pacientes que en nuestra serie recibieron RTEF. Esta cifra duplica el 5% reportado por Milker-Zabel S, et al. [75] en los 20 pacientes de su serie que recibieron la misma modalidad de tratamiento con LINAC.

La incidencia de daño a nervios craneales que transcurren por el seno cavernoso oscila también en el 1% y la mitad de los casos se recuperan por completo. Del mismo modo, el daño a la ACI es poco frecuente (0.3%) y habitualmente asintomático [2]. Los cambios parenquimatosos en el encéfalo se presentan en aproximadamente 0.8% de los pacientes y sólo en regiones cercanas al tumor (hipotálamo y regiones temporales) [2]. Con respecto a estas complicaciones cuando la modalidad de tratamiento es la RTEF, se menciona [75] que el riesgo de daño a algún nervio craneal que pasa por el seno cavernoso oscila en el 5% y los hallazgos en IRM sugerentes de radionecrosis en el 0%. Entre los 77 pacientes que presentamos no hubo ningún caso que desarrollara alguna de estas complicaciones.

Figura 14. Diagnóstico y tratamiento de acromegalia



IGF-I = Factor de crecimiento insulinoide, GH = Hormona de crecimiento, IRM = Imagen de Resonancia Magnética, TC = Tomografía Computada, GHRH = Hormona Liberadora de GH

La complicación más frecuente por RCE, es el hipopituitarismo, sin embargo su incidencia es difícil de determinar ya que los parámetros que lo definen varían de un estudio a otro, así como las técnicas utilizadas, las dosis administradas y el tiempo de seguimiento. En general, se puede considerar que la incidencia de esta complicación va desde 0 hasta 36% y que la presencia de hipopituitarismo correlaciona con la dosis de radiación administrada al tallo hipofisario [2]. En el reporte que nos ocupa, se encontró una incidencia de 36% de déficit hormonal nuevo, sin embargo, no se encontró relación entre este hallazgo y la dosis de radiación administrada. El momento de aparición del déficit fue a los 16.63 ± 10.26 meses de seguimiento. Al analizar por separado el grupo de pacientes que recibió RCE y que no se les había intervenido quirúrgicamente, se encontró que la dosis de radiación fue menor en los pacientes que presentaron déficit hormonal. Esto parece contradictorio con los datos previamente reportados por otros autores, sin embargo una posible explicación es que al no haber sido intervenidos y presentar en forma más prolongada el efecto de masa local, pueda haber daño isquémico local a nivel hipofisario o hipotalámico, explicándose el fenómeno observado. Con respecto a la incidencia de disfunción del EHH tras RTEF, se ha reportado [75] que esta es del 15%, y que se puede presentar en un lapso de tiempo que va desde los 10 meses a los 6 años. En nuestra serie encontramos que dicha incidencia fue del 27.78% para los pacientes que recibieron RTEF y que dicho déficit apareció a los 14.15 ± 6.77 meses de seguimiento. Nuevamente no se encontró relación entre la presencia de disfunción de EHH y la dosis de radiación administrada.

En general los datos que presentamos concuerdan con lo reportado en otras series. Presentamos la serie más grande de pacientes acromegálicos tratados con LINAC, con seguimiento en algunos casos de hasta 41 meses en RCE y 37 meses en RTEF. Sin embargo, debido a que se trata de un trabajo retrospectivo, se perdió la información en muchos pacientes siendo el seguimiento medio menor que el reportado en otras series (20.86 ± 11.20 meses para RCE y de 17.80 ± 10.99 para RTEF). No contamos en muchos pacientes con la determinación de IGF-I necesaria para definir los casos que presentan normalización de GH con persistencia de niveles de IGF-I elevados. Los diferentes reportes incluido el nuestro requerirán de un mayor periodo de seguimiento a fin de definir los efectos a largo plazo tanto en los parámetros de curación como en los efectos adversos de estas modalidades de tratamiento. En la Figura 14 (página anterior) se muestra un algoritmo sobre el diagnóstico y tratamiento de la acromegalia (traducido de Melmed, 2006 [5]) en el cual se muestra, además de los que ya se ha comentado, que la acromegalia en raros casos, puede ser causada por patología extra-hipofisaria; se muestra también el lugar que ocupa la terapia con radiación en el tratamiento de los adenomas productores de GH. Es aceptado en el momento actual, que como tratamiento primario la RCE o RTEF, está reservada para pacientes que no son candidatos a tratamiento quirúrgico o para aquellos que lo rehúsan. En la Tabla 12 se resume la información con respecto a los resultados de las diferentes modalidades de tratamiento de la acromegalia causada por adenomas hipofisarios.

Tabla 12. Resultados de las diferentes modalidades de tratamiento para acromegalia.

Variable	Cirugía	Radioterapia	Análogos de Somatostatina	Antagonistas de Receptor de GH	Agonistas de Dopamina
Tipo de terapia o dosis del fármaco	Resección transesfenoidal	Convencional, RCE o RTEF	Octreótido (50-400 µg c/8 h); octreótido LAR (10-40 mg IM c/4 sem); lanreótido (30 mg IM c/10-14 d); lanreótido gel (60-120 mg SC profundo c/4 sem)	Pegvisomant (10-40 mg SC diariamente)	Cabergolina (1-4 mg VO c/sem)
Control bioquímico GH < 2.5 ng/mL	Macro < 50%, micro > 80%	≈ 35% en 10 a (antes con RCE)	≈ 70%	Nivel aumentado	< 15%
Normalización de IGF-I	Macro < 50%, micro > 80%	< 30%	≈ 70%	> 90%	< 15%
Inicio de respuesta	Rápido	Lento (años)	Rápido	Rápido	Lento (semanas)
Masa tumoral	Devastación o resección	Ablación	Control o disminución ≈ 50%	Desconocido	Sin cambio
Desventajas					
Hipopituitarismo	≈ 10%	> 50% (≈ 30% con RCE)	No	IGF-I ↓↓ por sobretratamiento	No
Otras	Tumor persistente 6%, DI 3%, complic. Locales 5%	Daño nervios locales, neoplasia agregada, radionecrosis	Cálculos biliares 20%, náusea, diarrea	Elevación enzimas hepáticas	Náusea ≈ 30%, sinusitis, dosis altas requeridas

LAR = Liberación y acción prolongada, IM = Intramuscular, SC = Subcutáneo, VO = Via oral.

9) CONCLUSIONES

De este modo podemos concluir que los pacientes con escisión quirúrgica incompleta deben ser considerados para tratamiento con RCE o RTEF. Lo mismo aplica para pacientes con tumores recurrentes o aquellos que tienen un tumor funcional residual que puede causar anomalía endócrina persistente tras la cirugía. Es importante que el procedimiento de remoción quirúrgica sea lo más concienzudo y radical posible a fin de que el remanente tumoral, si lo hay, se encuentre lo más alejado posible de los órganos de riesgo. Como tratamiento primario la RCE debe considerarse solamente cuando existen contraindicaciones para el tratamiento quirúrgico. Por todo lo anterior, la RCE (o RTEF en su caso) se ha vuelto una modalidad de tratamiento atractiva debido a la baja incidencia de toxicidad, los buenos resultados sobre todo en el control del volumen tumoral y la administración de una sola dosis en un paciente ambulatorio (en el caso de la RCE).

10) REFERENCIAS

1. Laws ER Jr, Vance ML. **Radiosurgery for pituitary tumors and craniopharyngiomas.** *Neurosurg Clin N Am* 1999;10:327-336
2. Sheehan JP, Niranjan A, Sheehan JM, Jane JA, Laws ER, et al. **Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: an intermediate review of its safety, efficacy, and role in the neurosurgical treatment armamentarium.** *J Neurosurg* 2005;102:678-691
3. Sheehan JP, Kondziolka D, Flickinger J, Lunsford LD. **Radiosurgery for residual or recurrent nonfunctioning pituitary adenoma.** *J Neurosurg* 2002;97(Suppl 5):408-414
4. Laurent JJ, Webb KM, Jane JA, Laws ER. Pituitary adenomas. En Berger MS, Prados MD (eds): **Textbook of Neuro-Oncology.** Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005, pp 351-356
5. Melmed S. **Medical Progress: Acromegaly.** *N Engl J Med* 2006;355:2558-2573.
6. Arita K, Tominaga A, Sugiyama K, Eguchi K, Iida K. **Natural course of incidentally found nonfunctioning pituitary adenoma, with special reference to pituitary apoplexy during follow-up examination.** *J Neurosurg* 2006;104:884-891
7. Zhang N, Pan L, Wang EM, Dai JZ, Wang BJ, Cai PW. **Radiosurgery for growth hormone-producing pituitary adenomas.** *J Neurosurg* 2000;93(Suppl 3):6-9
8. Melmed S, Casanueva FF, Cavagnini F, Chanson P, Frohman L, et al. **Guidelines for acromegaly management.** *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4054-4058
9. Shou XF, Li SQ, Wang YF, Zhao Y, Jia PF, Zhou LF. **Treatment of pituitary adenomas with a transsphenoidal approach.** *Neurosurgery* 2005;56:249-256
10. Jane JA, Laws ER. **Surgical management of pituitary adenomas.** *Singapore Med J* 2002;43:318-323
11. Krieger MD, Couldwell WT, Weiss MH. **Assessment of long-term remission of acromegaly following surgery.** *J Neurosurg* 2003;98:719-724
12. Biermasz NR, van Dulken H, Roelfsema F. **Ten-year follow-up results of transsphenoidal microsurgery in acromegaly.** *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4596-4602
13. Jane JA, Vance ML, Woodburn CJ, Laws ER. **Stereotactic radiosurgery for hypersecreting pituitary tumors: part of a multimodality approach.** *Neurosurg Focus* 2003;14(5):Article 12
14. Kauppinen-Mäkelin R, Sane T, Reunanen A, Välimäki MJ, Niskanen L, et al. **A nationwide survey of mortality in acromegaly.** *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4081-4086
15. **Biochemical assessment and long-term monitoring in patients with acromegaly: Statement from a Joint Consensus Conference of the Growth Hormone Research Society and the Pituitary Society.** *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3099-3102
16. Landolt AM, Haller D, Lomax N, Scheib S, Schubiger O, Siegfried J, Wellis G. **Stereotactic radiosurgery for recurrent surgically treated acromegaly: Comparison with fractionated radiotherapy.** *J Neurosurg* 1998;88:1002-1008
17. Witt TC. **Stereotactic radiosurgery for pituitary tumors.** *Neurosurg Focus* 2003;14(5):Article 10
18. International RadioSurgery Association. **Stereotactic radiosurgery for patients with pituitary adenomas.** *Radiosurgery Practice Guideline Initiative* 2004;3:1-12
19. Lim EM, Pullan P; Growth Hormone Research Society; Pituitary Society. **Biochemical assessment and long-term monitoring in patients with acromegaly: Statement from a Joint Consensus Conference of the Growth Hormone Research Society and the Pituitary Society.** *Clin Biochem Rev* 2005;26:41-43

20. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, et al. **Criteria for cure of acromegaly: A consensus statement.** *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:526-529
21. Ferone D, Resmini E, Bocca L, Giusti M, Barreca A, Minuto F. **Current diagnostic guidelines for biochemical diagnosis of acromegaly.** *Minerva Endocrinol* 2004;29:207-223
22. Petrovich Z, Jozsef G, Yu C, Apuzzo MLJ. **Radiotherapy and stereotactic radiosurgery for pituitary tumors.** *Neurosurg Clin N Am* 2003;14:147-166
23. Landolt AM, Lomax N. **Gamma knife radiosurgery for prolactinomas.** *J Neurosurg* 2000;93(Suppl 3):14-18
24. Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, Pierce D. **Complications of transsphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature, and personal experience.** *Neurosurgery* 1997;40:225-237
25. Vance ML, Laws ER. **Role of medical therapy in the management of acromegaly.** *Neurosurgery* 2005;56:877-885
26. Davis DH, Laws ER Jr, Ilstrup DM, et al. **Results of surgical treatment for growth hormone-secreting pituitary adenomas.** *J Neurosurg* 1993;79:70-75
27. Kreutzer J, Vance ML, Lopes MB, et al. **Surgical management of GH-secreting pituitary adenomas: an outcome study using modern remission criteria.** *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4072-4077
28. Long H, Beaugregard H, Somma M, Comtois R, Serri O, Hardy J. **Surgical outcome after repeated transsphenoidal surgery in acromegaly.** *J Neurosurg* 1996;85:239-247
29. Swearingen B, Barker FG, Katznelson L, et al. **Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly.** *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3419-3426
30. Landolt AM, Haller D, Lomax N, Scheib S, Schubiger O, Siegfried J, et al. **Octreotide may act as a radioprotective agent in acromegaly.** *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1287-1289
31. Pollock BE, Nippoldt TB, Stafford SL, Foote RL, Abboud CF. **Results of stereotactic radiosurgery in patients with hormone-producing pituitary adenomas: factors associated with endocrine normalization.** *J Neurosurg* 2002;97:525-530
32. Melmed S, Casanueva F, Cavagnini F, Chanson P, Frohman LA, et al. **Consensus statement: medical management of acromegaly.** *Eur J Endocrinol* 2005;153:737-740
33. Drake WM, Parkinson C, Akker SA, et al. **Successful treatment of resistant acromegaly with a growth hormone receptor antagonist.** *Eur J Endocrinol* 2001;145:451-456
34. Powell JS, Wardlaw SL, Post KD, et al. **Outcome of radiotherapy for acromegaly using normalization of insulin-like growth factor I to define cure.** *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2068-2071
35. Laws ER, Jane JA Jr. **Pituitary tumors – long-term outcomes and expectations.** *Clin Neurosurg* 2001;48:306-319
36. Laws ER, Vance ML, Thapar K. **Pituitary surgery for the management of acromegaly.** *Horm Res* 2000;53:71-75
37. Jackson IM, Noren G. **Role of gamma knife therapy in the management of pituitary tumors.** *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:133-142
38. Feigl GC, Bonelli CM, Berghold A, Mokry M. **Effects of gamma knife radiosurgery of pituitary adenomas on pituitary function.** *J Neurosurg* 2002;97(Suppl 5):415-421
39. Marcou Y, Plowman PN. **Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas.** *Trends Endocrinol Metab* 2000;11:132-137

40. Gittoes NJL. **Pituitary radiotherapy: current controversies.** *Trends Endocrinol Metab* 2005;16:407-413
41. Tsang RW, Brierley JD, Panzarella T, et al. **Radiation therapy for pituitary adenoma: treatment outcome and prognostic factors.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:557-565
42. Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC. **The radiobiology of radiosurgery.** *Neurosurg Clin North Am* 1999;2:327-336
43. Ove R, Kelman S, Amin PP, Chin LS. **Preservation of visual fields after peri-sellar gamma-knife radiosurgery.** *Int J Cancer* 2000;90:343-350
44. Jalali R, Brada M. **Radiosurgery for pituitary adenoma.** *Crit Rev Neurosurg* 1999;9:167-173
45. Brada M, Ford D, Ashley S, et al. **Risk of second brain tumor after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma.** *BMJ* 1992;304:1343-1346
46. Tsang RW, Laperriere NJ, Simpson WJ, et al. **Glioma arising after radiation therapy for pituitary adenoma. A report of four patients and estimation of risk.** *Cancer* 1993;72:2227-2233
47. Tomlinson JW, et al. **Association between premature mortality and hypopituitarism.** *Lancet* 2001;357:425-431
48. Erfurth EM, et al. **Is vascular mortality increased in hypopituitarism?** *Pituitary* 2000;3:77-81
49. Hoybye C, Grenback E, Rahn T, et al. **Adrenocorticotrophic hormone-producing pituitary tumors: 12- to 22-year follow up after treatment with stereotactic radiosurgery.** *Neurosurgery* 2001;49:284-292
50. Ganz JC, Backlund EO, Thorsen FA. **The effects of gamma knife surgery of pituitary adenomas on tumor growth and endocrinopathies.** *Stereotact Funct Neurosurg* 1993;61(Suppl 1):30-37
51. Höybye C, Grenbäck E, Rahn T, Degerblad M, Thorén M, Hulting AL. **Adrenocorticotrophic hormone-producing pituitary tumors: 12- to 22-year follow-up after treatment with stereotactic radiosurgery.** *Neurosurg* 2001;49:284-292
52. Barrande G, Pittino-Lungo M, Coste J, et al. **Hormonal and metabolic effects of radiotherapy in acromegaly: long-term results in 128 patients followed in a single center.** *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3779-3785
53. Tsang RW, Brierley JD, Panzarella T, et al. **Role of radiation therapy in clinical hormonally-active pituitary adenomas.** *Radiother Oncol* 1996;41:45-53
54. Biermasz NR, van Dulken H, Roelfsema F. **Long-term follow-up results of postoperative radiotherapy in 36 patients with acromegaly.** *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2476-2482
55. Wowra B, Stummer W. **Efficacy of gamma knife radiosurgery for nonfunctioning pituitary adenomas: a quantitative follow up with magnetic resonance imaging-based volumetric analysis.** *J Neurosurg* 2002;97(Suppl 5):429-432
56. Colin P, Jovenin N, Delemer B, Caron J, Grulet H, et al. **Treatment of pituitary adenomas by fractionated stereotactic radiotherapy: A prospective study of 110 patients.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:333-341
57. Thorén M, Höybye C, Grenbäck E, Degerblad M, Rahn T, Hulting AL. **The role of gamma knife radiosurgery in the management of pituitary adenomas.** *J Neurooncol* 2001;54:197-203
58. Leksell L. **Stereotaxis and radiosurgery: An Operative System.** Springfield, Charles C Thomas, 1971

59. Vladyka V, Liscák R, Simonová G, Urgosík D, Chytka T, Vymazal J, Novotný J Jr, Marek J, Hána V. **Gamma knife (GK) radiosurgery for pituitary adenomas: Evaluation of a series of 163 patients.** *J Radiosurg* 2000;3:113-131
60. Vladyka V, Liscák R, Novotný J, Marek J, Jezková J. **Radiation tolerance of functioning pituitary tissue in gamma knife surgery for pituitary adenomas.** *Neurosurgery* 2003;52:309-317
61. Shin M, Kurita H, Sasaki T, Tago M, Morita A, Ueki K, et al. **Stereotactic radiosurgery for pituitary adenoma invading the cavernous sinus.** *J Neurosurg* 2000;93(Suppl 3):2-5
62. Ganz JC. **Gamma knife radiosurgery and its possible relationship to malignancy: a review.** *J Neurosurg* 2002;97(Suppl 5):644-652
63. St George EJ, Kudhail J, Perks J, Plowman PN. **Acute symptoms after gamma knife radiosurgery.** *J Neurosurg* 2002;97(Suppl 5):631-634
64. Li-Gen W, Yan G, Xiang Z, Mei S, Shao-Jun S, Li-Chun W. **Analysis of the results of 143 cases of pituitary micro-adenoma treated by Linac X-Knife stereotactic radiosurgery.** *Chinese J Cancer* 2003;22:510-513
65. Picozzi P, Losa M, Mortini P, Valle MA, et al. **Radiosurgery and the prevention of regrowth of incompletely removed nonfunctioning pituitary adenomas.** *J Neurosurg* 2005;102(Suppl):71-74
66. Petrovich Z, Yu C, Giannotta SL, Zee CS, Apuzzo MLJ. **Gamma knife radiosurgery for pituitary adenoma: early results.** *Neurosurgery* 2003;53:51-61
67. Hayashi M, Izawa M, Hiyama H, Nakamura S, Atsuchi S, Sato H, et al. **Gamma knife radiosurgery for pituitary adenomas.** *Stereotact Funct Neurosurg* 1999;72(Suppl 1):111-118
68. Inoue HK, Kohga H, Hirato M, Sasaki T, Ishihara J, Shibasaki T, et al. **Pituitary adenomas treated by microsurgery with or without Gamma Knife surgery: experience in 122 cases.** *Stereotact Funct Neurosurg* 1999;72(Suppl 1):125-131
69. Izawa M, Hayashi M, Nakaya K, Satoh H, Ochiai T, Hori T, et al. **Gamma Knife radiosurgery for pituitary adenomas.** *J Neurosurg* 2000;93(Suppl 3):19-22
70. Mitsumori M, Shrieve DC, Alexander EIII, Kaiser UB, Richardson GE, Black PM, Loeffler JS. **Initial Clinical Results of LINAC-based stereotactic radiosurgery and stereotactic radiotherapy for pituitary adenomas.** *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1998;42:573-580
71. Mokry M, Ramschak-Schwarzer S, Simbrunner J, Ganz JC, Pendl G. **A six year experience with the postoperative radiosurgical management of pituitary adenomas.** *Stereotact Funct Neurosurg* 1999;72(Suppl 1):88-100
72. Muramatsu J, Yoshida M, Shioura H, Kawamura Y, Ito H, Takeuchi H, Kubota T, Maruyama I. **Clinical Results of LINAC-based stereotactic radiosurgery for pituitary adenoma.** *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 2003;63:225-230 (Jpn)
73. Laws ER, Vance ML. **Radiosurgery for pituitary tumors and craniopharyngiomas.** *Neurosurg Clin North Am* 1999;2:157-166
74. Morange-Ramos I, Regis J, Dufour H, Andrieu JM, Grisoli F, Jaquet P, Peragut JC. **Gamma-Knife surgery for secreting pituitary adenomas.** *Acta Neurochir (Wien)* 1998;140:437-443
75. Milker-Zabel S, Zabel A, Huber P, Schlegel W, Wannemacher M, Debus J. **Stereotactic conformal radiotherapy in patients with growth hormone-secreting pituitary adenoma.** *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2004;59:1088-1096
76. Iwai Y, Yamanaka K, Yoshioka K. **Radiosurgery for nonfunctioning pituitary adenomas.** *Neurosurgery* 2005;56:699-705

77. Liu L, Bassano DA, Prasad SC, Hahn SS, Chung CT. **The Linear-Quadratic model and fractionated stereotactic radiotherapy.** *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2003;57:827-832
78. Paek SH, Downes MB, Bednarz G, Keane WM, Werner-Wasik M, Curran Jr WJ, Andrews DW. **Integration of surgery with fractionated stereotactic radiotherapy for treatment of nonfunctioning pituitary macroadenomas.** *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2005;61:795-808
79. Ronson BB, Schulte RW, Han KP, Loreda LN, Slater JM, Slater JD. **Fractionated proton beam irradiation of pituitary adenomas.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:425-434
80. Verhey LJ, Chen CC, Chapman P, Loeffler J, Curry WT. **Single-fraction stereotactic radiosurgery for intracranial targets.** *Neurosurg Clin N Am* 2006;17:79-97
81. Bauman G, Wong E, McDermott M. **Fractionated radiotherapy techniques.** *Neurosurg Clin N Am* 2006;17:99-110
82. Prasad D. **Clinical results of conformal radiotherapy and radiosurgery for pituitary adenoma.** *Neurosurg Clin N Am* 2006;17:129-141
83. Hardy J, Vezina JL. **Transsphenoidal neurosurgery of intracranial neoplasm.** En Thompson RA, Green JR (eds). *Advances in Neurology.* New York, Raven Press, 1976, Vol. 15, pp 261-275
84. 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;33:610-618
85. Yoon SC, Suh TS, Jang HS, Chung SM, Kim YS, Ryu MR, et al. **Clinical results of 24 pituitary macroadenomas with linac-based stereotactic radiosurgery.** *Int J Radiat Onc Biol Phys* 1998;41:849-853.