

**Universidad Nacional Autónoma de México  
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”**



**Radiocirugía con Acelerador Lineal (LINAC) para Macroadenomas  
Hipofisarios no funcionales.**

**“QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD EN NEUROCIROGIA”**

**PRESENTA**

**Dr. Julio César Fernández Jiménez**

**TUTORES**

**Dra. Lesly Portocarrero Ortiz  
Dr. Sergio Moreno Jiménez**

**11 de Agosto de 2010**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

**Este trabajo fue realizado en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía en la Unidad de Radioneurocirugía, bajo la Dirección de la Dra. Lesly Portocarrero Ortiz.**

**Este trabajo de Tesis con No. 120/09 presentado por el alumno Julio César Fernández Jiménez se presenta en forma con visto bueno por el Tutor principal de la Tesis Dra. Lesly Portocarrero Ortiz y Co-tutor Dr. Sergio Moreno Jiménez con fecha del 11 de agosto del 2010 para su impresión final.**

**Tutor Principal  
Dra. Lesly Portocarrero Ortiz**

**Co-tutor  
Dr. Sergio Moreno Jiménez**

## **Autorizaciones**

**Dr. Ricardo Colín Piana**  
**Director de Enseñanza e Investigación**  
**Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”**

---

**Dr. Sergio Gómez Llata Andrade**  
**Jefe de la División de Neurocirugía**  
**Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”**

---

**Dra. Lesly Portocarrero Ortiz**  
**Medico Endocrinólogo adscrito a la División de Consulta Externa**  
**Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”**

---

## **AGRADECIMIENTOS**

### **Gracias a Dios**

Por permitirme llegar hasta este momento tan importante de mi vida y lograr otra meta más en mi carrera.

### **Gracias a mis padres**

Por darme la vida, su cariño, comprensión y apoyo sin condiciones ni medida. Por enseñarme que “todo” es posible. Gracias Papá por ser el modelo de hombre, padre y médico que quiero ser. Gracias Mamá por enseñarme el amor a Dios, a mi familia y caminar siempre a mi lado en este largo camino de la educación.

### **Gracias a mi amor Jassive**

Por tu apoyo, comprensión y amor que me permite sentir poder lograr lo que me proponga. Gracias por escucharme y por tus consejos. Gracias por ser parte de mi vida; eres lo mejor que me ha pasado.

### **Gracias Lupita**

Por llegar a los 6 años de mi vida la cual desde entonces llenaste de alegría y por hacer que tu recuerdo me haga una mejor persona.

### **Gracias al Dr. Sergio Gómez-Llata Andrade**

Por depositar su confianza y elegirme como parte de su tripulación en esta larga travesía, gracias por ser “Mi capitán” y enseñarme a actuar con serenidad en medio de aguas tempestuosas y así llegar a este mi puerto final.

### **Gracias a cada uno de los maestros**

Que participaron en mi desarrollo profesional durante mi especialidad, sin su ayuda y conocimientos no estaría en donde me encuentro ahora.

**“El que se enamora de la práctica sin ciencia, es como el marino que sube al navío sin timón ni brújula, sin saber con certeza hacia dónde va”**

**Leonardo Da Vinci**

## ÍNDICE

Glosario .....	8
Relación de figuras y tablas .....	9
Resumen .....	10
Abstract .....	11
1. Introducción.....	12
2. Antecedentes .....	13
3. Justificación.....	21
4. Hipótesis .....	22
5. Objetivos .....	23
5.1. Objetivo General.....	23
5.2. Objetivos Particulares.....	23
6. Material y Métodos .....	24
6.1. Tipo de estudio.....	24
6.2. Ubicación temporal y espacial .....	24
6.3. Criterios de selección de la muestra .....	24
6.4. Variables .....	25
6.5. Tamaño de la muestra .....	27
6.7. Análisis estadístico.....	30
6.8. Descripción operativa del estudio .....	30
7. Resultados .....	31
8. Discusión.....	34
9. Conclusiones.....	37
10. Perspectivas.....	38
11. Bibliografía .....	39

## **GLOSARIO**

ACTH: Adenocorticotropina

ADH: Adenoma de hipófisis.

ADN: Acido desoxirribonucleico.

AHNF: Adenomas de hipófisis no funcionales.

GH: Hormona de crecimiento.

GK: Gamma Knife.

Gy: Gray

H<sup>+</sup>: Cation Hidrógeno

KeV: Kiloelectronvolt.

LINAC: Acelerador Lineal

MADHNF: Macroadenomas hipofisarios no funcionales.

MeV: Megaelectronvolt.

NFPA: Non-functioning pituitary adenomas.

OH: Oxhidrilo

PRL: Prolactina

RM: Resonancia Magnética

TSH: Tirotropina

## RELACIÓN DE FIGURAS Y TABLAS

Tabla 1. Series publicadas de adenomas hipofisarios no funcionales tratados con radiocirugía estereotáctica basada en acelerador lineal (LINAC).

Figura 1. Dr. Lars Leksell. Padre de la Radiocirugía.

Figura 2. Efecto directo e indirecto de la radiación ionizante sobre el ADN.

Figura 3. Medición tumoral en el plano coronal ejes dorso-ventral y medio-lateral.

Figura 4. Medición tumoral en el plano sagital eje rostro-caudal.

Grafica 1. Control tumoral local en relación al tiempo.

Gráfica 2. Afección del eje hipotálamo-pituitario en relación al tiempo.

## RESUMEN

A pesar de que la mayoría de los adenomas de hipófisis no funcionales (AHNF) son histopatológicamente benignos, estos tumores pueden causar problemas médicos devastadores. La cirugía trans-esfenoidal es el tratamiento de elección para pacientes con adenomas de hipófisis no funcionales (AHNF), sin embargo el grado de resección frecuentemente está limitado por la extensión tumoral, sobretodo por la invasión en el seno cavernoso. En la literatura actual, la tasa de control tumoral después de la cirugía va del 50 a 80% de los pacientes. El manejo de los pacientes con remanente tumoral aún no es claro. La radioterapia es efectiva en el control tumoral en la mayoría de los pacientes, sin embargo esta asociada con complicaciones a largo plazo por lo que su uso está restringido a pacientes con alto riesgo de crecimiento tumoral. Las nuevas técnicas de radioterapia como lo es la radiocirugía estereotáctica basada en acelerador lineal (LINAC) ha demostrado ser más segura sin embargo no existen en la literatura estudios con un adecuado número de pacientes y tiempo de seguimiento para confirmar esta afirmación. Objetivo: El objetivo de nuestro estudio fue determinar si la radiocirugía estereotáctica basada en acelerador lineal es un tratamiento eficaz y seguro en el tratamiento de los macroadenomas hipofisarios no funcionales (MADHNF). Métodos: Se revisaron los expedientes de los pacientes con macroadenomas hipofisarios no funcionales tratados con radiocirugía estereotáctica basada en acelerador lineal (LINAC) del 2003 al 2009 en la Unidad de Radioneurocirugía del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" de la Ciudad de México con la finalidad de evaluar control tumoral y complicaciones. Resultados: Se evaluaron 77 pacientes, 40 mujeres y 37 hombres, con edades entre 17 y 75 años (media de 49.2). Se obtuvo un control tumoral local en el 100% de los pacientes. No hubo morbilidad visual. Un paciente presentó parálisis aislada del III nervio craneal (1.2%) y 5 pacientes presentaron afección endocrina (17.8%). Conclusión: La radiocirugía estereotáctica basada en acelerador lineal (LINAC) demostró ser un tratamiento adyuvante eficaz en el control tumoral de los macroadenomas hipofisarios no funcionales (MADHNF) con una mínima tasa de complicaciones a corto y largo plazo.

## **ABSTRACT**

Although the vast majority of pituitary adenomas are benign histopathologically these tumors can cause severe medical problems. Surgery is the treatment of choice for patients with pituitary adenomas, but the degree of resection often is limited by tumor extension, mainly by invasion into the cavernous sinus. In the literature, long-term tumor control rates after surgery vary 50% to 80% of patients. The management of patients in whom residual tumor is detected after surgery is not clear-cut. Radiation therapy is effective in controlling tumor mass in the majority of patients, but is associated with long-term complications that call for restriction of its use to patients at high risk for tumor growth. New radiation techniques as linear accelerator (LINAC) based radiosurgery may prove to be safer; nevertheless there are no studies in the literature with a good number of patients and follow up time to confirm this empirical approach. Aim of the study: Assess the efficacy and side effects of linear accelerator (LINAC) based radiosurgery for the treatment of non-functioning pituitary macroadenomas. (NFPA) Methods: We reviewed the clinical charts, images and follow up for patients with non functioning pituitary macroadenomas treated in the Radioneurosurgery Unit of the National Institute of Neurology and Neurosurgery between 2003 and 2009 to analyze and discuss the results. Results: 77 patients were included (40 women and 37 men) with a range of age between 17-45 years (49.2 y). The local tumor control rate was 100%. Side effects of radiosurgery were deterioration of anterior pituitary function (17.8%) and isolated III nerve palsy (1.2%). There was no visual morbidity. Conclusion: Linear Accelerator based radiosurgery for the treatment of non-functioning pituitary macroadenomas (NFPA) is effective and with minimal rate of complications.

## 1. INTRODUCCIÓN

Los adenomas hipofisarios no funcionales (AHNF) son el tipo más común de macroadenomas pituitarios con una prevalencia estimada de 70-90 casos por millón, comprendiendo aproximadamente el 50% de los tumores hipofisarios en las series quirúrgicas más grandes. El término de adenomas hipofisarios no funcionales es esencialmente una definición clínica que se refiere a la ausencia de síntomas secundarios a la hipersecreción hormonal. Desde el punto de vista histopatológico, este tipo de tumores comprende una entidad heterogénea. La mayoría de estos tumores tienen de hecho la habilidad de producir y algunas veces de secretar (aunque ineficazmente) gonadotropinas o sus sub-unidades, y son por lo tanto clasificados como adenomas gonadotropos.

La cirugía trans-esfenoidal es el tratamiento de elección para los adenomas hipofisarios no funcionales (AHNF) pero raramente es curativa, sobre todo cuando presentan un comportamiento invasor. Por lo que el control tumoral después de la cirugía se alcanza solo en un 50 a 80% de los pacientes de tal manera que en estos pacientes es necesario un tratamiento adyuvante.

No se ha determinado por completo cual debe ser el manejo ideal para este grupo de pacientes, se ha utilizado la radioterapia con un adecuado control tumoral sin embargo con una alta tasa de complicaciones sobre todo a nivel visual y endocrinológico, por lo que se ha restringido su uso a pacientes cuyos tumores presenten alto riesgo de crecimiento.

Las técnicas actuales de radioterapia como la radiocirugía estereotáctica basada en acelerador lineal parecen ser más seguras sin embargo no existen estudios prospectivos, con un adecuado número de pacientes y tiempo de seguimiento para corroborar esto.

Existen en la literatura actual cuatro series, siendo la de Voges la de mayor número de pacientes con 37 y un seguimiento promedio de 56 meses, por lo tanto el propósito de este estudio fue ser la serie con mayor número de pacientes y tiempo de seguimiento para poder determinar la eficacia y seguridad de la radiocirugía basada en acelerador lineal en los macroadenomas hipofisarios no funcionales.

## 2. ANTECEDENTES

Los adenomas de hipófisis (ADH) son neoplasias relativamente comunes representando el 10 al 15% de todos los tumores intracraneales (1). La prevalencia de los adenomas de hipófisis (ADH) en las series de autopsias (2) y en estudios de RM (3) es de 10 y 20 % respectivamente.

Los adenomas de hipófisis (ADH) son neoplasias benignas de la glándula hipófisis, compuestas de células adeno-hipofisarias sin una cápsula verdadera (4,5).

Los adenomas de hipófisis (ADH) se clasifican generalmente en base a la secreción de hormonas o la tinción del espécimen quirúrgico para hormonas hipofisarias específicas por inmunohistoquímica. Los adenomas productores de prolactina (PRL), adenocorticotropina (ACTH), hormona de crecimiento (GH) y Tirotropina (TSH) generalmente producen niveles anormalmente altos de sus hormonas respectivas ocasionando síntomas relacionados con la elevación de dichas hormonas. De los adenomas no funcionales la mayoría consisten en células que son positivas en la inmunohistoquímica para hormonas, mientras que el 20 al 40% de las células son inmunohistoquímicamente negativas (6,7). Estos adenomas no funcionales, inmunohistoquímicamente negativos se les llaman adenomas de células nulas. Aproximadamente 40 a 65% de los adenomas clínicamente no funcionales son positivos para gonadotropinas o sus subunidades (6,7); cerca del 10% se tiñen positivamente para células corticotrópas, mientras que los positivos para células somatotrópas, tirotrópicas, lactotrópas u hormonas múltiples son mas raros (6,7). Otra clasificación es en base a su tamaño denominándose microadenomas a aquellos menores de 1 cm y macroadenomas a aquellos mayores a 1 cm. La prevalencia de macroadenomas es considerablemente menor y es estimada en aproximadamente 0.2% (8). En pacientes operados de lesiones de la región selar, los adenomas forman parte de más del 90% de los tumores intraselares. (9,10). Otras lesiones intraselares comunes son los quistes de la bolsa de Rathke (28%), los craneofaringiomas (14%), los carcinomas metastásicos (12%), cordomas (11%) y los meningiomas (10%) (10). Los microadenomas hipofisiáricos consisten de los adenomas no funcionales en un 50% de los pacientes, mientras que el otro 50% de los microadenomas

son hormonalmente activos (11). En contraste con los microadenomas, los macroadenomas no funcionales constituyen el 80% de todos los macroadenomas. (12,13,14,15). En general, los niveles de prolactina menores a 100 mcg/lit son compatibles con compresión del tallo hipofisiario, valores por abajo de 100 mcg/lit casi nunca son encontrados en macroadenomas no funcionales (16). Los prolactinomas pueden ser mal clasificados como adenomas no funcionales debido a niveles falsamente bajos de prolactina debido a un artefacto en los ensayos inmunoradiométricos de un paso, esto puede ser eliminado mediante dilución serial de las muestras de plasma o utilizando ensayos de dos pasos (17).

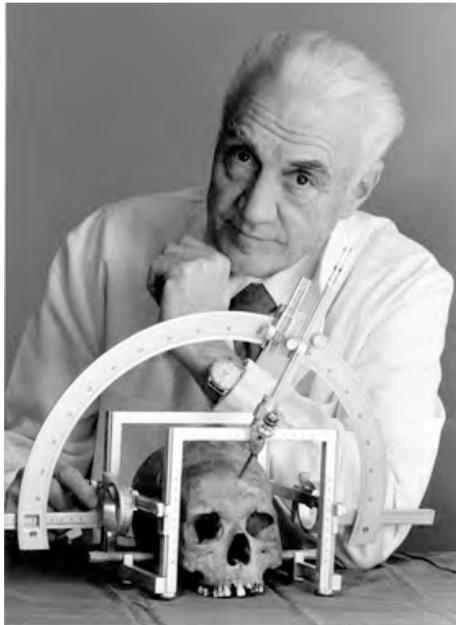
Los adenomas de hipófisis son mejor evaluados en la resonancia magnética (RM), en el T1 usualmente aparecen como lesiones hipointensas o isointensas con respecto al tejido glandular (18). Después de la administración del contraste, el adenomas usualmente permanece hipointenso, debido a un reforzamiento temprano y mas intenso de la glándula. (19,20).

Los adenomas de hipófisis no funcionales (AHNF) usualmente son grandes al momento del diagnóstico presentándose con síntomas relacionados a la invasión o compresión de estructuras adyacentes. La parálisis de los nervios craneales y los defectos del campo visual son signos de presentación comunes, reflejando la invasión al seno cavernoso y a la vía visual respectivamente. La meta del tratamiento inicial es la descompresión de dichas estructuras usualmente logrado mediante citoreducción tumoral con mejoría de los defectos campimétricos y de la función pituitaria en un 90% (21) y 30% (22) de los casos respectivamente. Desafortunadamente, la resección quirúrgica total es difícil siendo reportada una remoción macroscópica total en un 35 a 40% de los macroadenomas (22,23). Los avances actuales en las técnicas de planeación preoperatoria y microcirugía han mejorado estos resultados sin embargo, una significativa proporción de pacientes continua con residual tumoral después de la cirugía con el potencial de crecimiento subsecuente. El manejo óptimo de estos pacientes aún es tema de debate (24)

La radiocirugía se refiere a un procedimiento quirúrgico en una sola sesión en el cual la radiación ionizante es entregada a un volumen blanco mediante una planeación precisa del contorno de superficie de una isodosis en 3D (21). Independientemente de la fuente de la

radiación los conceptos fundamentales de la radiocirugía incluyen: 1) la entrega de una muy alta dosis de radiación; 2) el uso de un exagerado gradiente de dosis con mínima dosis entregada a las estructuras adyacentes; 3) localización estereotáctica del blanco; 4) el uso de un plan de dosimetría computarizado; y 5) un sistema de radiación con alta precisión (22).

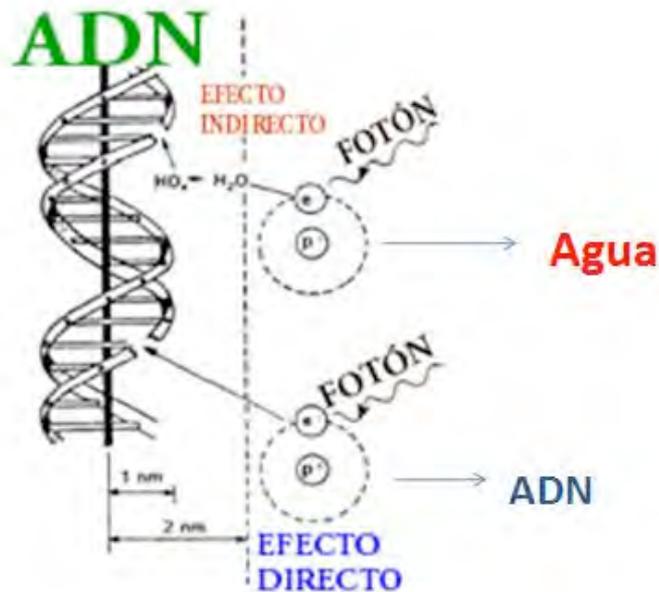
La radiocirugía estereotáctica tiene sus inicios en el trabajo reportado en 1908 por Horsley neurofisiólogo y neurocirujano y su asociado Clarke un matemático. Horsley y Clarke desarrollaron una herramienta capaz de localizar una estructura intracraneana en tres dimensiones, permitiendo la inserción de un electrodo en forma de aguja para estudiar un área deseada dentro del cerebro de un mono. Desarrollando mas tarde un atlas estereotáctico del cerebro del mono basado en un sistema cartesiano de coordenadas en relación con puntos de referencia en el cráneo. Más tarde Spiegel en Filadelfia desarrolló el primer estereotáctico para uso en humanos, desarrollando en 1952 el primer atlas estereotáctico del cerebro humano. Lars Leksell es conocido como el padre de la radiocirugía estereotáctica por su trabajo aplicando la técnica de estereotáctica para aplicar radiación. Leksell describió por primera vez el concepto de la radiocirugía estereotáctica en 1951. El aparato inicial usaba rayos X colimados (rayos gamma) los cuales se movían en un arco semicircular de su aparato estereotáctico para alcanzar un blanco intracraneal. A finales de 1950 y principios de los 60s Leksell junto con los físicos Liden y Larrson desarrollan un sistema que usaba un ciclotrón para dirigir un haz de protones al blanco sin embargo se determinó que era impráctico para su uso clínico. Por lo que mejor se optó por los rayos gamma instalando la primera unidad en Estocolmo Suecia en 1968. En 1983 se reporta el sistema de radioterapia basado en acelerador lineal (LINAC) por Betti y Derechinsky. Seguramente el sistema de acelerador lineal mas innovador es el desarrollado en años recientes por Adler y colaboradores en la Universidad de Stanford, el Cyberknife en 1997, el cual consiste en un sistema de radioterapia estereotáctica sin marco, que consiste en un acelerador lineal de 6 Mv ligero montado en un brazo robótico. Este diseño revolucionario incorpora un sistema de guía en tiempo real, lo cual obvia la necesidad de fijación rígida utilizada en los otros sistemas basados en marcos (22,25)



**Figura 1: Dr. Lars Leksell padre de la radiocirugía estereotáctica.**

Los rayos Gamma y los rayos X son radiación electromagnética con energías en el rango de 100 a 2 billones de electron-volts. Los rayos X pueden ser producto de la radioactividad o pueden ser hechos por el hombre mediante tubos de rayos X o aceleradores lineales, los cuáles aceleran electrones sobre un blanco de metal pesado produciendo un espectro de energías de fotón más que las de los electrones acelerados. Los rayos Gamma son fotones emitidos de un núcleo radioactiva (por ejemplo el Cobalto-60) y tienen un rango mas estrecho de energías que los rayos X entre 10 KeV a 10 MeV (21).

Cuando los tejidos son irradiados, la mayoría de los fotones interactúan con las moléculas de agua intracelular eliminando un electrón de un átomo de hidrógeno. Esto resulta en un electrón rápido y en una molécula de agua ionizada. Los electrones rápidos interactúan con las moléculas de agua adyacentes a través de nuevos eventos ionizantes. Las moléculas de agua positivamente cargadas son extremadamente inestables y se disocian en un ión hidrogenión (H) y en un radical libre hidroxilo (OH). El radical Hidroxilo (OH) es muy reactivo con suficiente energía para romper uniones químicas en moléculas cercanas. Este efecto indirecto de la radiación a través de radicales libres es responsable del 70 % del daño producido a tejidos irradiados. El daño restante es causado por el efecto directo resultante de los electrones rápidos interactuando con moléculas biológicamente importantes (26).



**Figura 2: Efecto directo e indirecto de la radiación ionizante sobre la molécula de ADN.**

Con respecto a la supervivencia de las células a la radiación un modelo considera que el ADN es la molécula blanco para destruir a la célula mediante radiación ionizante y que la ruptura de la doble cadena del ADN es necesaria y suficiente para causar la muerte celular (definida como la pérdida de la capacidad para dividirse) (27).

La radioterapia ha sido usada extensamente y ha mostrado su efectividad en reducir la recurrencia o en el tratamiento de lesiones residuales después de la cirugía (24,28,29,30,31) Sin embargo, la alta tasa de efectos adversos a largo plazo, en particular el panhipopituitarismo, han reducido su uso (24). Idealmente, se deben identificar las características tumorales asociadas con un curso más agresivo lo cual puede ayudar en distinguir a pacientes con bajo riesgo para un seguimiento expectante de los de alto riesgo para una intervención mas activa, como la radioterapia. La resección macroscópica total así como la edad en el momento del diagnóstico son factores importantes a ser considerandos en el proceso de estratificación del riesgo (32). Las tasas de recurrencia para pacientes a

quiénes se les realizó una resección macroscópica total se encuentran entre 6 (33) y 20% a 5 años de seguimiento (34). En contraste pacientes con evidencia de tumor residual en la imagen postoperatoria tuvieron tasas de recurrencia que van del 52 (34) al 58% (35). La invasión del seno cavernosos antes de la cirugía y la presencia de residual con extensión supraselar han sido considerados como predictores independientes de crecimiento tumoral (34). Por lo tanto pacientes con resección quirúrgica incompleta y con alto riesgo de recurrencia, de acuerdo a las características macroscópicas del tumor residual tienen una alta probabilidad de requerir cirugía adicional o irradiación subsecuente durante el seguimiento a largo plazo. Se han utilizado agonistas de dopamina en tumores residuales evidenciándose en un estudio reciente su eficacia en disminuir la tasa de crecimiento tumoral, sin embargo este abordaje no está aceptado aún (36,37)

La meta del tratamiento con radioterapia para los adenomas no funcionales es el control de volumen tumoral, causando mínimo o nulo daño a la hipófisis y a estructuras adyacentes. El tratamiento exitoso debe llevar a la disminución o al menos a la inhibición de la proliferación celular con estabilización del tamaño tumoral. El seguimiento postoperatorio se basa en estudios de imagen periódicos y en examen de los campos visuales (38, 39).

La radioterapia estereotáctica, tanto en su modalidad de radiocirugía así como radioterapia estereotáctica fraccionada ha sido desarrollada como una técnica más precisa de irradiación con una precisa localización tumoral y por lo tanto una reducción en la exposición a altas dosis de radiación a tejido normal (26) Las técnicas de radiación estereotáctica han sido desarrolladas en el manejo de adenomas hipofisarios para entregar mayor radiación localizada, con un gradiente de dosis amplio entre el tumor y el tejido normal con la intención de minimizar las complicaciones a largo plazo (27).

Los tres diferentes sistemas de radiocirugía que existen actualmente son el GammaKnife (GK) el cual utiliza múltiples fuentes de emisión de radiación gamma de Cobalto 60, los sistemas basados en acelerador lineal los cual utilizan fotones de rayos X como fuente de energía (Xknife, Cyberknife, Novalis) y terapia con protones, la cual utiliza partículas pesadas cargadas. Los más comunes son GammaKnife (GK) y los sistemas basados en LINAC (23,24)

La radiocirugía en adenomas es reservada preferiblemente para tumores con volumen pequeño, con una distancia mínima de la vía visual de 3 a 5 mm. Los nervios ópticos y el quiasma son estructuras radiosensibles y la mayoría de los autores no recomiendan exposición por arriba de 8 Gy, la cual se encuentra por abajo de la dosis comúnmente usada para el tratamiento de los adenomas no funcionales la cual es de 13 a 16 Gy. La tasa de neuropatía óptica inducida por radiación incrementa significativamente con el incremento de la dosis, con un riesgo del 27% con 10 a 15 Gy y del 78% para dosis arriba de los 15 Gy (40).

La meta del tratamiento para los adenomas no funcionales es el control del volumen tumoral. Existen reportes clínicos retrospectivos sobre el pronóstico después del tratamiento con radiocirugía. En la mayoría de las series el tratamiento eficaz es definido como disminución del tamaño tumoral o estabilización. Con esta definición la mayoría de los reportes muestran tasas de control del 90%. Una limitante importante de estos reportes es su relativo corto periodo de seguimiento. Los estudios con cuatro o mas años de seguimiento las tasas de control varían entre 88 al 97%. (28, 29, 40, 41, 43)

Con respecto a radiocirugía estereotáctica con sistema basado en LINAC existen solo cuatro series; Mitsumori en 1998 trato 7 pacientes con adenomas no funcionales con un seguimiento de 47 meses como un control local del 100% a los 3 años con una dosis media de 15 Gy sin disponer de datos sobre complicaciones en la vía visual y con un 22.9% de pan-hipopituitarismo a los 3 años (28), Yoon en 1998 trato 8 pacientes con seguimiento medio de 49 meses un control local del 96% con una dosis media de 17 Gy, sin aportarnos datos con respecto a la morbilidad (29). En el 2003 Muramatsu trata 8 pacientes con un seguimiento de 30 meses en promedio con un control local del 100% y una dosis media de 15Gy (30) y finalmente Voges en el 2006 trata 37 pacientes con un seguimiento de 56.6 meses logrando un control local del 96.5% con una dosis media de 13.4 Gy presentando 1.4% de complicaciones a nivel de la vía visual y de 12.3% a nivel hipofisiario (31).

Ref.	Serie	Año	Número de pacientes	Seguimiento Media	Control Local %	Dosis Marginal Media	Morbilidad visual %	Morbilidad hipofisiaria %
28	Mitsumori	1998	7	47 meses	100 a 3 años	15	N/D	22.9 a 3 años
29	Yoon	1998	8	49 meses	96	17	N/D	N/D
30	Muramatsu	2003	8	30 meses	100	15	N/D	N/D
31	Voges*	2006	37	56.6 meses	96.5	13.4	1.4	12.3

TABLA 1

\* Estudio prospectivo.

N/D: No disponible

Nosotros contamos con un total de 77 pacientes con macroadenomas no funcionales tratados con radiocirugía estereotáctica desde el 2003 por lo que es la serie actual mas grande, con el mayor tiempo de seguimiento, lo cual es de suma importancia para conocer la respuesta al tratamiento en nuestra población y determinar con mayor certeza la tasa de complicaciones a nivel visual e hipofisiario a corto y largo plazo.

### **3. JUSTIFICACIÓN**

Los macroadenomas hipofisarios representan el 50 % de los tumores de la región sellar siendo los no funcionales los más comunes con una incidencia de 70 a 90 casos por millón, a pesar de ser lesiones histopatológicas benignas condicionan una gran morbi-mortalidad ocasionando deterioro visual progresivo que puede llegar a la ceguera y alteraciones endocrinológicas siendo afectada en un gran porcentaje población en edad reproductiva y económicamente activa.

Existen solamente cuatro series que evalúan la respuesta y la seguridad al tratamiento con radiocirugía con LINAC incluyendo la mayor a 37 pacientes por lo que siendo el segundo tumor más frecuente tratado en nuestra institución constituimos la serie mas grande y con mayor tiempo de seguimiento en la literatura actual.

En nuestro estudio planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Es la Radiocirugía estereotáctica con acelerador lineal (LINAC) un tratamiento eficaz y seguro en los pacientes con diagnóstico de macroadenoma hipofisario no funcional?

#### **4. HIPÓTESIS**

La radiocirugía con acelerador lineal es una terapia adyuvante efectiva para el control tumoral y con una incidencia baja de complicaciones a estructuras de riesgo en pacientes con macroadenomas hipofisarios no funcionales.

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1. OBJETIVO GENERAL**

- Evaluar la respuesta de la radiocirugía estereotáctica como tratamiento en los macroadenomas hipofisarios no funcionales y su tasa de complicaciones.

### **5.2. OBJETIVOS PARTICULARES**

- Medir el volumen tumoral pre y post-radiocirugía.
- Evaluar estado neuro-oftalmológico pre y post-radiocirugía.
- Evaluar pan-hipopituitarismo pre y post-radiocirugía.
- Evaluar otras complicaciones relacionadas con el procedimiento.

## **6. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **6.1. Tipo de Estudio**

Estudio observacional, descriptivo y longitudinal.

### **6.2. Ubicación Temporal y Espacial**

Estudio clínico realizado en la Unidad de Radioneurocirugía, División de Neurocirugía del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez".

### **6.3. Criterios de Selección de la Muestra**

#### **Criterios de Inclusión**

- Pacientes diagnosticados con macroadenomas hipofisarios no funcionales tratados con radiocirugía estereotáctica basada en acelerador lineal en la Unidad de Radioneurocirugía del Instituto de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" en el periodo comprendido de julio del 2003 a noviembre del 2009.
- Macroadenomas no funcionales con una distancia al menos de 2 mm de la vía visual.
- Hombres y mujeres

#### **Criterios de Exclusión**

- Pacientes con microadenomas hipofisarios.
- Pacientes con macroadenomas hipofisarios funcionales.
- Pacientes con otras lesiones hipofisarias.
- Pacientes con radioterapia convencional previa y fuera del Instituto.

#### **Criterios de Eliminación**

- Expediente incompleto

#### **6.4. Variables**

##### **Variables independientes:**

Edad: Definición operacional: Número de años de vida del paciente al momento de la radioterapia. Medición: Años.

Tipo: Numérico Continuo.

Género: Definición operacional: Fenotipo sexual.

Medición: Masculino / Femenino.

Tipo: Nominal Dicotómico

##### **Variables dependientes:**

Campos visuales: Definición conceptual: Porción del espacio en la cual los objetos son visibles durante la fijación de la mirada en una dirección.

Definición operacional: Porción del espacio en la cual los objetos son visible durante la fijación de la mirada en una dirección en la campimetría de Goldman antes y después del tratamiento con radiocirugía.

Medición: Mediante Campimetría de Goldman pretratamiento y posterior al mismo (6 meses y después cada año). Igual o Peor.

Tipo: Nominal dicotómico.

Agudeza visual: Definición operacional: Capacidad discriminativa del ojo antes y después del tratamiento con radioterapia.

Medición: Mediante carta de Snellen (normal 20/20. Leve 20/20 a 20/40. Moderada 20/40 a 20/200. Severa o Ceguera legal >20/200. Igual o Peor.

Tipo: Nominal dicotómico.

Panhipopituitarismo: Definición conceptual: Deficiencia de todas las hormonas secretadas por la hipófisis.

Definición operacional: Deficiencia de todas las hormonas secretadas por la hipófisis antes y después del tratamiento con radiocirugía.

Medición. Valores séricos de hormonas hipofisarias por debajo del límite inferior normal antes y después de la radioterapia.

Tipo: Numérica continua.

Volumen tumoral: Medición: Volumen de la lesión en milímetros cúbicos antes y después del tratamiento (6 meses y después cada año).

Tipo: Numérico continuo.

Dosis de prescripción: Dosis terapéutica.

Medición: Gray (Gy)

Tipo: Numérico Continuo.

Complicaciones: Definición conceptual: Alteración médica que se presenta durante el curso de una enfermedad o después de un tratamiento o procedimiento.

Definición operacional: Déficit visual, afección a nervios craneales, déficit endocrinológico, neurológico y/o edema o radionecrosis posterior al tratamiento con radiocirugía y no relacionado con crecimiento tumoral.

Medición: Déficit visual, afección a nervios craneales, pan-hipopituitarismo y por imagen edema o radionecrosis.

Tipo: Nominal.

Control tumoral: Definición conceptual: Estabilización o disminución del volumen tumoral.

Definición operacional: Estabilización o disminución del volumen tumoral después de la radiocirugía estereotáctica.

Medición: Volumen tumoral en milímetros cúbicos.

Tipo: Numérica continua.

Fracaso al tratamiento: Definición conceptual: Ausencia de respuesta de una enfermedad a una terapéutica o procedimiento.

Definición operacional: Crecimiento tumoral posterior al tratamiento con radiocirugía.

Medición: Volumen tumoral en milímetros cúbicos.

Tipo: Nominal

### **6.5. Tamaño de la Muestra**

Se incluyeron 77 pacientes con diagnóstico de macroadenoma hipofisario no funcional tratados con radiocirugía estereotáctica en la Unidad de Radioneurocirugía del Instituto Nacional de Neurología “Manuel Velasco Suárez” de julio del 2003 a noviembre del 2009.

### **6.6. Métodos de Laboratorio**

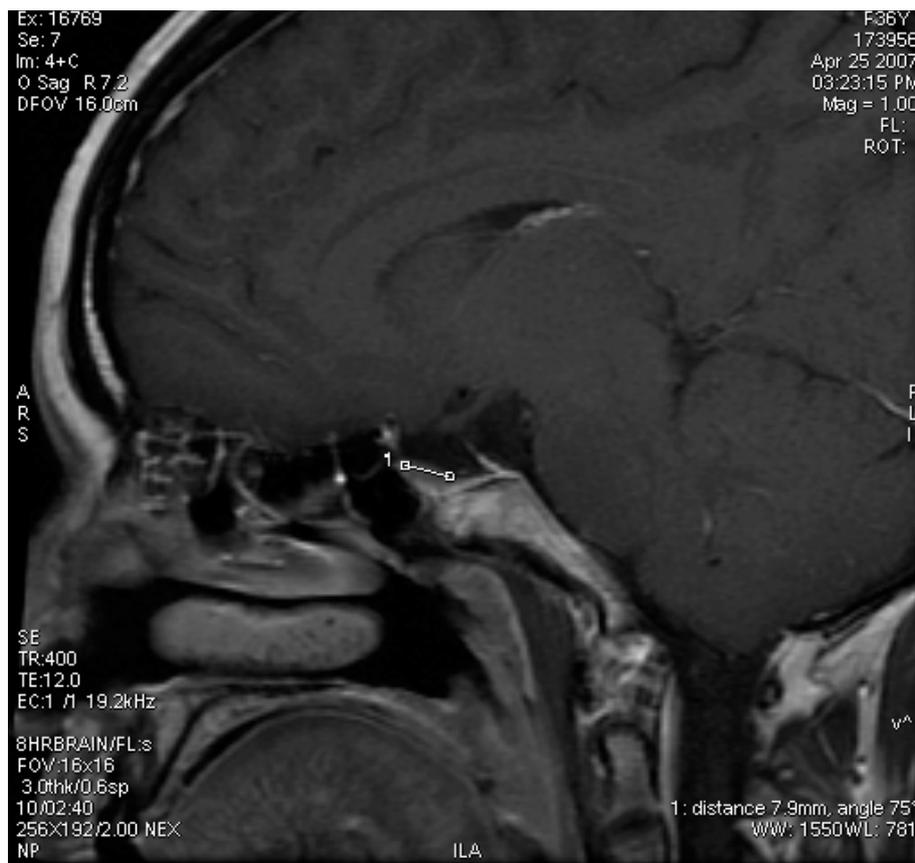
Se revisaron los expedientes clínicos y las resonancias magnéticas de 77 pacientes con macroadenomas hipofisarios no funcionales tratados en la Unidad de Radioneurocirugía del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de Junio del 2003 a Noviembre del 2007 para recabar información demográfica, relacionada al tratamiento quirúrgico y de radioterapia así como datos correspondientes a su seguimiento endocrinológico y oftalmológico.

Las resonancias magnéticas de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión fueron evaluadas; se realizaron con un resonador General Electric de 3 teslas, con bobina de cabeza de alta resolución, de 8 canales, gradientes de 33 mT con secuencias convencionales de T1 (TE 16.1, TR 2300, TI 750), T2 propel (TE 128.6, TR 5000), T1 con contraste (gadolinio), T2 FLAIR (TE 120, TR 70 000), de todo el encéfalo en los tres planos ortogonales y se agregó una secuencia 3D T1-weighted Spoiled Gradient Echo (SPGR) adquirida en el plano axial (TR: 9.6 TE: 2.3 msec, flip angle de 20°, 160 x 256 matrix, 6 excitations y 16 x 16cm de Field of View, 1.0-mm slice thickness, 90 slices y acquisition bandwidth of  $\pm$  41 kHz) y reformateada en los tres planos ortogonales antes y después de la administración de medio de contraste.

El postprocesamiento de las imágenes se llevó a cabo con el software functool de advantage Workstation 4.3 de General Electric, para determinar los volúmenes tumorales se utilizaron los planos axial y coronal, la medida fue tomada en la línea media en el plano sagital y aproximadamente a la mitad de la silla turca en el plano coronal. Siguiendo una línea paralela al piso selar se obtuvieron los diámetros mayores en sentido rostrocaudal, laterolateral y dorsoventral. Se utilizó la formula del volumen modificado de la elipsoide la cual es:  $A \times B \times C / 2$  donde A, B y C son los diámetros tumorales en cada una de las 3 dimensiones.



**FIGURA 3. MEDICIÓN TUMORAL EN EL PLANO CORONAL EJE DORSO-VENTRAL Y MEDIO-LATERAL.**



**FIGURA 4. MEDICIÓN TUMORAL EN EL PLANO SAGITAL EJE ROSTRO-CAUDAL.**

Con respecto a la función endocrina se evaluaron solo los pacientes con función endocrina normal previo a la radiocirugía para valorar si existió afección de algún eje a los 6 meses y después cada año posteriores a la radiocirugía.

En relación a la función visual se evaluaron pacientes con campos visuales y agudeza visual normal previo a la radiocirugía para posteriormente determinar si existió afección a los 6 meses y después cada año posterior a la misma.

Se valoraron los estudios de resonancia magnética post-tratamiento para evaluar la presencia de edema y/o radionecrosis.

### **6.7. Análisis Estadístico**

Se utilizó estadística descriptiva, frecuencias, proporciones y porcentajes mediante el programa PASW statistics 18.

### **6.8. Descripción Operativa del Estudio**

Se revisaron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de macroadenoma hipofisario no funcional (MADHNF) tratados con radiocirugía estereotáctica en la Unidad de Radioneurocirugía del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" de junio del 2003 a noviembre del 2009. Una vez revisados se seleccionaron los expedientes que reunieran los criterios de inclusión. Posteriormente se recabó la información para su análisis y discusión ulterior.

## 7. RESULTADOS

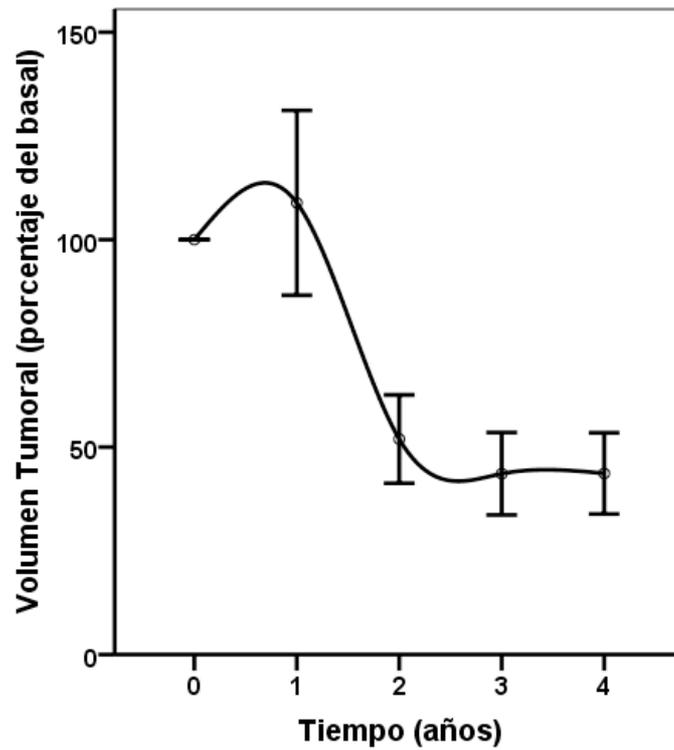
De julio del 2003 a noviembre del 2009, 77 pacientes con diagnóstico de macroadenoma hipofisiario no funcional fueron incluidos en el estudio, de los cuales 40 eran mujeres (52%) y 37 hombres (48%), con un rango de edad de 17 a 75 años al momento del tratamiento con radioterapia. (media de 49.2 años).

De los 77 pacientes incluidos, 7 recibieron la radioterapia como tratamiento primario (9%) y 70 como tratamiento adyuvante después de la cirugía (91%). De los 70 pacientes que se intervinieron quirúrgicamente, 45 se operaron en una ocasión (65%), 21 en dos (30%) y 4 en tres ocasiones (5%). Teniendo en promedio 2 cirugías previo al tratamiento con radiocirugía. El periodo de latencia entre el tratamiento quirúrgico y el tratamiento con radiocirugía presentó un rango entre 2 meses y 8 años (media de 1.9 años). Recibiendo una dosis de prescripción con un rango de 7.6 a los 26.2 Gy (media de 14.32 +/- 0.2).

### **Volumen Tumoral**

Se evaluó el volumen tumoral de 52 pacientes obteniendo los siguientes resultados: el volumen promedio basal fue de 2251 mm<sup>3</sup> +/- 350 mm<sup>3</sup> al año redujo a 2117 mm<sup>3</sup> +/- 560 mm<sup>3</sup> es decir redujo un 6%. La mayor reducción se observó entre los 2 y 3 años, a los 2 años el promedio fue de 1471 mm<sup>3</sup> +/- 503 mm<sup>3</sup> es decir una reducción del 35% y a los 3 años de 1352 mm<sup>3</sup> +/- 432 mm<sup>3</sup> es decir una reducción del 40%.

El seguimiento con respecto al volumen tumoral fue de un año para 24 pacientes, de 2 años para 28, de 3 años para 30, de 4 años para 20, de 5 años para 10, de 6 años para 5 y de 7 años para 1 paciente. En 10 pacientes se observó aumento tumoral en el primer año post-tratamiento el cual posteriormente se estabilizó y redujo. Lo cual se explica por la historia natural de la enfermedad y la latencia del efecto de la radiación.



GRAFICA 1.

### Nervios Craneales

Con respecto a los oculo-motores, solo 1 paciente (1.2%) presentó parálisis aislada del III nervio la cual se presentó 4 años posteriores al tratamiento y de forma permanente.

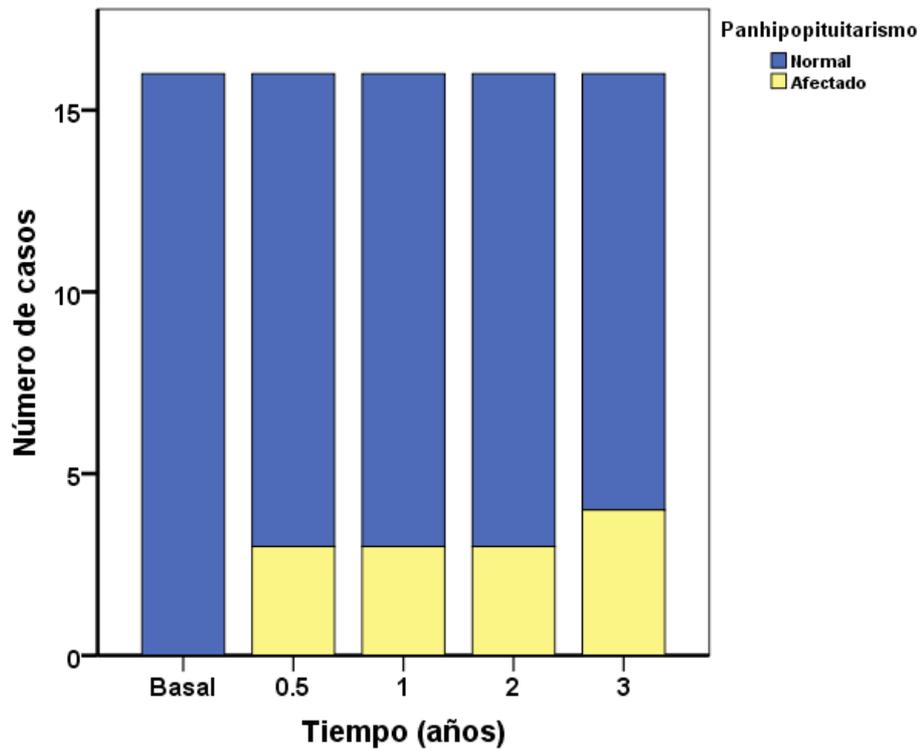
En relación a la vía visual ningún paciente presentó deterioro de su función posterior al tratamiento con radiocirugía.

### Parénquima Cerebral Normal

Durante el periodo de seguimiento ningún paciente presentó por imagen datos de edema cerebral, ni radionecrosis relacionados a la radiocirugía.

### Función Hipotálamo-pituitaria

Se evaluaron 28 pacientes los cuales no tenían afección endocrina previa a la radioterapia encontrándose a los 6 meses tres pacientes con afección de por lo menos un eje que corresponde al 10.7%, agregándose a los 3 años dos pacientes con afección endocrina constituyendo el 17.8%.



GRAFICA 2

## 8. DISCUSIÓN

La cirugía trans-esfenoidal continua siendo el tratamiento de elección para los macroadenomas hipofisarios no productores (44,45,46). La tasa de recurrencia cuando se efectúa una resección completa es baja, subestimando la importancia de la optimización de las técnicas quirúrgicas. Actualmente, la presencia de residual post-operatorio es detectada en la mayoría de los pacientes con macroadenomas hipofisarios no funcionales. Se están efectuando estudios sobre terapia médica para prevenir el crecimiento tumoral pero mientras no estén aprobados para su uso clínico la radioterapia continua siendo la única modalidad de tratamiento establecida para estos pacientes. No hay que perder de vista que la radioterapia esta asociada con complicaciones a largo plazo que restringen su uso a pacientes con alto riesgo de crecimiento tumoral. La definición de "alto riesgo" es aún alusiva. Se esta tratando de establecer marcadores pronósticos proliferativos y citogenéticos que pudieran auxiliar en el proceso de estratificación de riesgo. Por el momento, parece seguro ser conservador en pacientes con tumores residuales pequeños, mientras que con los grandes remanentes de tumores invasores se debe considerar la radioterapia.

Las nuevas técnicas de radioterapia como lo es la radiocirugía estereotáctica basada en acelerador lineal ofrecen mayor seguridad y efectividad, la conformalidad de estas nuevas técnicas protege mas tejido normal y ofrece un mejor perfil de seguridad.

No existen estudios controlados prospectivos comparando las diferentes modalidades de radioterapia, por lo tanto la evidencia clase 1 no esta disponible par determinar cual técnica es inequívocamente mas segura o mas efectiva.

En los últimos 10 a 15 años, la radiocirugía ha surgido como una importante modalidad de tratamiento en el manejo de los adenomas hipofisarios irresecables. La mayoría de estos pacientes han sido tratados con Gamma Knife (48-59). Para nuestro conocimiento, solo 4 grupos han hecho reportes con respecto al tratamiento de pacientes con adenomas no funcionales con radiocirugía estereotáctica basada en acelerador lineal (28-31). El número de pacientes y los periodos de seguimiento en estos estudios fueron de 7 pacientes con un seguimiento promedio de 47 meses (28), 8 pacientes con 49 meses de seguimiento (29), 8 pacientes con 30 meses de seguimiento (30) y 37 pacientes con 56.6 meses de seguimiento

(31) siendo este último el único prospectivo. Con 77 pacientes evaluados, esta serie representa la base de datos más grande de pacientes con macroadenomas hipofisarios no funcionales que han sido tratados en un solo centro hospitalario con radiocirugía basada en acelerador lineal y debido a que aproximadamente 67% de estos pacientes tienen un seguimiento actual mayor a 3 años, pudimos determinar los efectos a largo plazo en un número significativo de pacientes.

Con respecto al volumen tumoral, la radiocirugía estereotáctica con acelerador lineal con una dosis media terapéutica de 14.32 Gy (rango entre 7.6-26.2 Gy) produjo un control tumoral local en el 100% de los pacientes. Esta tasa de control tumoral es comparable con los datos reportados por las series previas que van del 96.6 al 100% (28,29,39,31); encontrando una respuesta máxima a los 3 años de seguimiento con una reducción tumoral del 40%.

En relación a morbilidad a nervios craneales, la vía visual no se encontró afectada en ningún paciente a lo largo del seguimiento, lo cual es comparable al 1.4% encontrado en la serie de Voges (31), en dicha serie los dos pacientes que la presentaron fueron tratados antes del uso de la resonancia magnética en los análisis de planeación del tratamiento, lo cual explica porque nosotros no encontramos neuropatía óptica inducida por radiación ya que todos nuestros pacientes se planearon con resonancia magnética.

Se encontró solo un paciente con afección del III nervio craneal a los 4 años de seguimiento (1.2%); lo que llama la atención es que se presente de forma aislada ya que los nervios sensitivos son más radio-sensibles que los motores por lo que es difícil explicar una lesión del Motor ocular común en ausencia de afección del Trigémino. En una revisión de la literatura de radiocirugía basada en gamma knife se reportó una tasa de daño permanente a los nervios craneales III IV y VI del 0.4% y una del 0.2% para el V nervio craneal (48,49,50,51), no existiendo reportes de lesión con radiocirugía basada en LINAC.

En la serie actual la afección al eje hipotálamo-pituitario se presentó como una complicación tanto temprana (6 meses) como tardía (a los 3 años) en el seguimiento presentándose en un

17.8% a los 3 años, dicho resultado encontrándose entre el rango del 12.3 y 22.9% reportado por Mitsumori y Voges (28,31). Este hallazgo se debe a una dosis terapéutica reducida y a un avance en las técnicas de neuroimagen.

Cabe mencionar que dentro de las pocas complicaciones que se presentaron, algunas ocurrieron a los 3 y 4 años de seguimiento lo cual nos hace pensar que estos pacientes deben de ser seguidos por un periodo razonable de tiempo.

Por lo tanto los resultados encontrados en esta serie concluyen que la radiocirugía basada en acelerador lineal es efectiva para el control tumoral local, presentando una baja tasa de complicaciones a corto y largo plazo.

## 9. CONCLUSIONES

- La radiocirugía estereotáctica basada en acelerador lineal mostró una tasa de control tumoral local en el 100% de los pacientes.
- El volumen tumoral presentó una reducción importante a los 2 y 3 años posteriores al tratamiento.
- El pan-hipopituitarismo post-radiocirugía se presentó tanto como una complicación temprana a los 6 meses de seguimiento como tardía a los 3 años y de forma permanente.
- No existió morbilidad visual ni a corto ni a largo plazo.
- Solo un paciente presentó una mononeuropatía craneal aislada del III nervio a los cuatro años de seguimiento la cual fue permanente.
- La Radiocirugía estereotáctica basada en acelerador lineal es una terapia adyuvante eficaz y segura en el tratamiento de los macroadenomas hipofisarios no funcionales.

## **10. PERSPECTIVAS**

- Se deben realizar estudios prospectivos aleatorizados con una adecuada muestra y tiempo de seguimiento comparando las técnicas actuales de radiocirugía con la finalidad de evaluar la eficacia y seguridad de cada una de ellas para obtener una evidencia clase 1, así mismo se deben estudiar los factores de riesgo y marcadores biológicos que nos den una pauta para determinar que paciente con residual después de la cirugía debe ser manejado conservadora o activamente con radioterapia.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. Elster A. Modern imaging of the pituitary. *Radiology* 1993; 187:1-14.
2. Molitch ME, Russel EJ. The pituitary incidentaloma. *Ann Intern Med* 1990; 112: 925-31.
3. Hall WA, Luciano MG, Doppman JL, Patronas NJ, Oldfield EH. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population. *Ann Intern Med.* 1994; 112:817-20.
4. Asa SL, Ezzat S. The cytogenesis and pathogenesis of pituitary adenomas. *Endocr Rev.* 1998; 19:798-827.
5. Ironside JW. Best Practice No. 172: pituitary gland pathology. *J Clin Pathol.* 2003; 56:561-568.
6. Croue A, Beldent V, Rousselet MC, Guy G, Rohmer V, Bigorgne JC, Saint Andre JP. Contribution of immunohistochemistry, electron microscopy, and cell culture to the characterization of nonfunctioning pituitary adenomas: a study of 40 cases. *Hum Pathol.* 1992; 23: 1332-1339.
7. Yamada S, Ohyama K, Taguchi M, Takeshita A, Morita K, Takano K, Sano T. A study of the correlation between morphological findings and biological activities in clinically nonfunctioning pituitary adenomas. *Neurosurgery.* 2007; 61:580-584.
8. Nammour GM, Ybarra J, Naheedy MH, Romeo JH, Aron DC. Incidental pituitary macroadenoma: a population-based study. *AM J Med Sci.* 1997; 314:287-291.
9. Terada T, Kovacs K, Stefaneanu L, Horvath E. Incidence, pathology and recurrence of pituitary adenomas: study of 647 unselected surgical cases. *Endocr Pathol.* 1995; 6:301-310.
10. Freda PU, Post KD. Differential diagnosis of sellar masses. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999; 28:81-117.

11. McComb DJ, Ryan N, Horvath E, Kovacs K. Subclinical adenomas of the human pituitary. New light on old problems. *Arch Pathol Lab Med.* 1983; 107:488-491.
12. Donocan Le, Corenblum B. The natural history of the pituitary incidentaloma. *Arch Intern Med.* 1995; 155: 181-183.
13. Fainstein Day P, Guite Iman M, Artese R, Fiszledjer L, Chervin A, Vitale NM, Stalldecker G, et al. Retrospective multicentric study of pituitary incidentalomas. *Pituitary.* 2004; 7: 145-148.
14. Feldkamp J, Santen R, Harms E, Aulich A, Modder U, Scherbaum WA. Incidentally discovered pituitary lesions: high frequency of macroadenomas and hormone-secreting adenomas- results of a prospective study. *Clin Endocrinol.* 1999; 51:109-113.
15. Sanno N, Oyama K, Tahara S, Teramoto A, Kato Y. A survey of pituitary incidentaloma in Japan. *Eur J Endocrinol.* 2003; 149:123-127.
16. Karavitaki N, Collison K, Halliday J, Byrne JV, Price P, Cudlip S, Wass JA. What is the natural history of non-operated nonfunctioning pituitary adenomas? *Clin Endocrinol.* 2007; 67:938-943.
17. Picozzi P, Losa M, Mortini P. Radiosurgery and the prevention of regrowth of incompletely removed nonfunctioning pituitary adenomas. *J Neurosurg.* 2005; 102(Suppl):71-74.
18. Chanson P, Daujat F, Young J, Bellucci A, Kujas M, Doyon D, Schaison G. Normal pituitary hypertrophy as a frequent cause of pituitary incidentaloma: a follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 3009-3015.
19. Naidich MJ, Russell EJ. Current approaches to imaging of the sellar region and pituitary. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999; 28:45-79.
20. Rand T, Lippitz P, Kinf E, Huber H, Schneider B, Imhof H, Trattinig S. Evaluation of pituitary microadenomas with dynamic MR imaging. *Eur J Radiol.* 2002; 41: 131-135.

21. Anker C, Shrieve D. Basic principles of radiobiology applied to radiosurgery and radiotherapy of benign skull base tumors. *Otorinolaringol Clin N Am*. 2009; 42:601-621.
22. Rahman M, Murad G, Mocco J. Early history of the stereotactic apparatus in neurosurgery. *Neurosurg Focus*. 2009; 27(3):E12.
23. Rahman M, Murad G, Bova F, Friedman W, Mocco J. Stereotactic radiosurgery and the linear accelerator: Accelerating electrons in neurosurgery. *Neurosurg focus*. 2009; 27(3):E13.
24. Kanner A, Corn B, Greenman Y. Radiotherapy of nonfunctioning and gonadotroph adenomas. *Pituitary*. 2009;12:15-22.
25. Lasak J, Gorecki J. The History of Stereotactic Radiosurgery and Radiotherapy. *Otolaryngol Clin N Am*. 2009;42:593-599.
26. Weil M. Stereotactic radiosurgery for brain tumors. *Hematology/ Oncology Clinics of North America*. 2001;15(6).
27. Kondziolka D, Lunsford D, Flickinger J. The application of stereotactic radiosurgery to disorders of the brain. *Neurosurgery*. 2008;62(2):7-20.
28. Mitsumori M, Shrieve DC, Alexander E. Initial clinical results of LINAC-based stereotactic radiosurgery and stereotactic radiotherapy for pituitary adenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998 ;42(3):573-80.
29. Yoon SC, Suh TS, Jang Hs, Chung SM, Kim Ys, Ryu MR, Choi KH, Kim MC. Clinical results of 24 pituitary macroadenomas with linac-based stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;41(4): 849-53.
30. 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 adenomas. *Nippon Igaku Hashasen Gakkai Zasshi*. 2003 ;63(5):225-30.
31. Voges J, Kocher M, Runge M, Poggenborg J, Lehrke R, Lenartz D, Maarouf M, Gouni-Berthold I, Krone W, Muller RP, Sturm V. Linear accelerator radiosurgery for pituitary macroadenomas: a 7 year follow up study. *Cancer*. 2006; 03(6):1355-64.

32. Tanaka Y, Hongo K, Tada T. Growth pattern and rate in residual nonfunctioning pituitary adenomas: correlations among tumor volumen doubling time, patient age, and MIB 1 index. *Neurosurg.* 2003;98 (2): 358-365.
33. Lillehei KO, Kirschman DL, Kleinschmidt-DeMasters BK, et al. Reassessment of the role of radiation therapy in the treatment of endocrine inactive pituitary macroadenomas. *Neurosurg.* 1998; 43(3): 432-8.
34. Greenman Y. Postoperative surveillance of clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas: markers of tumour quiescence and regrowth. *Clin Endocrinol.* 2003; 58 (6): 76-769.
35. Ferrante E, Ferraroni M, Castrignano t, et al. Non-functioning pituitary adenoma database: a useful resource to improve the clinical management of pituitary tumors. *Eur J Endocrinol.* 2006;155 (6): 823-829.
36. Greenman Y. Dopaminergic treatment of nonfunctioning pituitary adenomas. *Nat. Clin Pract Endocrinolo Metab.* 2005; 3(8): 554-555.
37. Greenman Y. Postoperative treatment of clinically nonfunctioning pituitary adenomas with dopamine agonist decrease tumor remmant growth. *Clin Endocrinol.* 2005; 63(1):39-44.
38. Greenman Y, Melmed S. Diagnosis and management of nonfunctioning pituitary tumors. *Annu Rev Med.* 1996;47:95-106.
39. Gittoes NJ. Radiotherapy for non-functioning pituitary tumors. When and under what circumstances?. *Pituitary.* 2003;6(2): 103-108.
40. Leber KA, Bergloff J, Pendl G. Dose-response tolerance of the visual pathway and cranial nerves of the cavernous sinus to stereotactic radiosurgery. *J Neurosurg.* 1998; 88(1): 43-50.
41. 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(5): 429-432.

42. Feigl GC, Bonelli CM, Berghold A. Effects of gamma knife radiosurgery of pituitary adenomas on pituitary function. *J Neurosurg.* 2002; 97(5): 415-421.
43. Iwai Y, Yamanaka K, Yoshioka K. Radiosurgery for nonfunctioning pituitary adenomas. *Neurosurgery.* 2005; 56(4): 699-705; discussion 699-705.
44. Cappabianca P, Cavallo LM, de Divitiis O, Solari D, Esposito F, Colao A. Endoscopic pituitary surgery. *Pituitary.* 2008; 11(4):385-90.
45. Cappabianca P, Alfieri A, Colao A, Ferone D, Lobardi G, de Divitiis E. Endoscopic endonasal transsphenoidal approach: an additional reason in support of surgery in the management of pituitary lesions. *Skull base Surg.* 1999;9(2):109-17.
46. Cappabianca P, Cavallo LM, Colao A, Del Basso De Caro M, Esposito F, Cirillo S, Lobardi G, de Divitiis E. Endoscopic endonasal transsphenoidal approach: outcome analysis of 100 consecutive procedures. *Minim Invasive Neurosurg.* 2002;45(4):193-200.
47. Laws ER Jr, Vance ML. Radiosurgery for pituitary tumors and craniopharyngiomas. *Neurosurg Clin Am.* 1999; 10:327-336.
48. Attanasio R, Epaminonda P, Motti E, et al. Gamma-knife radiosurgery in acromegaly: a 4 year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3105-3112.
49. Castinetti F, Taieb D, Kuhn JM, et al. Outcome of gammaknife radiosurgery in 82 patients with acromegaly: correlation with initial hypersecretion. *J Clin Endocrinol MEtab.* 2005;90:4483-4488.
50. Fukuoka S, Ito T, Takanashi M, Hojo A, Nakamura H. Gamma Knife radiosurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas invading the cavernous sinus. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2001;76:213-217.
- 51 Hayashi, M, Izawa M, Hiyama H, et al. Gamma knife radiosurgery for pituitary adenomas . *Stereotact Funct Neurosurg* 1999;72 (suppl1): 111-118.

52. Hoybe C, Grenback E, Rahn T, Degerblad M, Thoren M, Hulting AL. Adrenocorticotrophic hormone-producing pituitary tumors: 12 to 22 year follow up after treatment with stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery*. 2001;49:284-292.
53. Izawa M, Hayashi M, Nakaya K, et al. Gamma Knife radiosurgery for pituitary adenomas. *J Neurosurg*. 2000;93:19-22.
54. Lim YL, Leem W, Kim TS, Rhee BA, Kim GK. Four years experience in the treatment of pituitary adenomas with gamma knife radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 1998;70:95-109.
55. Martinez R, Bravo G, Burzaco, et al. Pituitary tumors and gamma knife surgery. Clinical experience with more than two years of follow up. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1997;70(suppl 1):110-118.
56. Mokry M, Ramschak-Schwarzer S, Simbrunner J, Ganz JC, Pendl G. A six year experience with the postoperative radiosurgical management of pituitary adenomas. *Stereotactc Func Neurosurg*. 1999;72 (Suppl 1 ):88-100.
57. Sheehan JP, Kondziolka D, Flickinger J, Lundsford LD. Radiosurgery for residual or recurrent nonfunctioning adenoma. *J Neurosurg* 2002;97 (Suppl 5):408-414.
58. Shin M, Kurita H, Sasaki T, et al. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenoma invading the cavernous sinus. *J Neurosurg* 2000;93 (suppl 3):2-5.
59. Witt TC, Kondziolka D, Flickinger JC, Lundsford LD. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenoma. In: Kondziolka D, editor. *Radiosurgery*. Volume 1. Basel: Karger; 1995:55-65.