

11227



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

201

TESIS DE ESPECIALIDAD  
EN MEDICINA INTERNA

**"UTILIDAD DE LA RADIOCIRUGÍA  
GAMMA-KNIFE EN EL MANEJO  
DE ADENOMAS HIPOFISIARIOS."**

P R E S E N T A :

**DRA. MÓNICA ROVIRA CASTILLO.**

Tutor: Dr. Ramiro del Valle Robles.  
Director Unidad Gamma Knife  
Neurocirugía Especializada

Fundación Clínica Médica Sur

JULIO 2002

**Médica Sur**  
Fundación Clínica

★ 29 AGO 2001 ★

DIRECCION  
ACADEMICA

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



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.

*R.V.*

Dr. Ramiro Del Valle.

*Fania Ramos*

*[Signature]*  
Dr. Juan D. Ramos



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION  
DIVISION DE CATEDRAS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U. N. A. M.

**DR. LUIS GUEVARA GONZÁLEZ**  
**JEFE DE ENSEÑANZA**

**DR. RAMIRO DEL VALLE ROBLES**  
**DIRECTOR UNIDAD GAMMA KNIFE**  
**NEUROCIRUGÍA ESPECIALIZADA**  
**TUTOR DE TESIS**

*“Si crees en lo que no ves, mañana verás lo que hoy crees.”*

**Anónimo**

**A mis padres que con su cariño, paciencia y comprensión siempre han sido una fuente de apoyo y un ejemplo a seguir.**

**A Marisol y a León cuyo ánimo, alegría, y ternura inspiraron una nueva esperanza y un esfuerzo por ser mejor cada día.**

**A mis maestros y amigos por darme las bases, y sembrar el potencial de descubrir algo nuevo cada día.**

## CONTENIDO

1.- Introducción y Planteamiento del problema.....	6
2.- Principios Generales.....	7
3.- Historia.....	8
4.- Utilización de Radiocirugía Gamma-Knife.....	9
4.1.-Adenomas No Funcionantes.....	10
4.2.-Tumores residuales No Funcionantes.....	10
4.3.-Adenomas Funcionantes.....	10
4.4.-Prolactinomas.....	10
4.5.- Acromegalia.....	10
4.6.-Enfermedad de Cushing.....	11
5.- Microcirugía Transesfenoidal.....	11
6.- Objetivos.....	13
7.- Hipótesis.....	14
8.- Criterios de Inclusión.....	14
9.- Criterios de Exclusión.....	14
10.- Material, Métodos y Procedimientos.....	15
11.- Clasificación de Knosp.....	16
12.- Clasificación de Hardy-Vezina.....	17
13.- Límites Clínicos Normales de Somatomedina C (IGF-I) normales.....	18
14.- Resultados.....	18
15.- Discusión y Conclusiones.....	28
16.- Referencias Bibliográficas.....	31
17.- Anexos.....	33

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## *Introducción y Planteamiento del Problema*

Los adenomas de la hipófisis son tumores benignos, que se manifiestan por la producción de hormonas y/o la compresión o invasión, de las estructuras periselares. Ha transcurrido alrededor de un siglo en el manejo de esa patología, debiendo mencionar que tanto desde el punto de vista diagnóstico, como en los avances terapéuticos, se ha recorrido un largo camino para permitir en la actualidad el diagnóstico temprano por imágenes, así como la definición apropiada de la actividad biológica.

En el tratamiento quirúrgico ha habido una gran evolución desde los avances en la extirpación transesfenoidal. El desarrollo de mejores técnicas de neuroanestesia, terapia intensiva, y la microcirugía asistida por fluoroscopio y endoscopio transoperatorios, han disminuido considerablemente las cifras de morbilidad de los años 50's.(4)

También grandes adelantos se han dado en el diagnóstico y clasificación de los diferentes síndromes hormonales, asociados a los tumores de la hipófisis mediante las mediciones basales y dinámicas de los diversos ejes neuroendócrinos. El radioinmunoanálisis y los estudios de inmunohistoquímica, permiten una planeación y aplicación más racional de las diferentes opciones terapéuticas para cada paciente en particular.

Si partimos de la base de que un adenoma de la hipófisis representa un proceso volumetricamente expansivo y potencialmente activo desde el punto de vista hormonal, toda estrategia de diagnóstico y tratamiento deberá evaluar si el tumor comprime las estructuras neurovasculares peritumorales, y si existen deficiencias hormonales con el efecto de masa o síndromes de hiperactividad endócrina. Con este enfoque multidisciplinario se han establecido cada vez con mayor claridad los criterios para el tratamiento quirúrgico en caso de déficit visual por compresión o bien para el control neuroendócrino.(18)

El éxito en cirugía estará medido por el grado de extirpación radical de la tumoración, conservando al máximo la integridad hipotálamo-hipófisis sin mayores secuelas neurológicas. Sin embargo, cuando el adenoma no permite la extirpación total se recurre al tratamiento complementario con radiación en dosis fraccionadas o dosis única con radiocirugía.(2) Así mismo cuando la actividad biológica del tumor lo justifica se incluyen péptidos agonistas y/o antagonistas en el tratamiento complementario. Los microadenomas hipofisarios (tumores < 1 cm) que pueden causar Enfermedad de Cushing o Acromegalia se manejan generalmente mediante cirugía transesfenoidal, la cual puede realizar hasta en 80%-90% de los casos una cura inmediata. Sin embargo, la mayoría de los prolactinomas se tratan médicamente con agentes dopaminérgicos, que pueden de manera satisfactoria normalizar la hiperprolactinemia y producir disminución del volumen tumoral en la mayoría de los casos. No obstante, la cirugía ha tenido menor éxito con los macroadenomas secretores, especialmente cuando existe invasión de los senos cavernosos lateralmente o crecimiento supraselar extenso. Bajo estas circunstancias, se han tenido que crear e implementar una serie de medidas alternas incluyendo agentes farmacológicos y radioterapia como terapia primaria o adyuvante.

Los tumores hipofisarios no funcionantes generalmente se presentan con manifestaciones neurológicas (Ej. Cefaleas, déficits en el campo visual) o insuficiencia pituitaria, que implica para entonces un tumor generalmente grande. Aún cuando la cirugía transesfenoidal o transcraneal puede extirpar adenomas, la masa tumoral remanente in situ es propensa a crecer nuevamente. El tumor residual se trata frecuentemente con radioterapia de supervoltaje convencional, que inhibe en muchos casos el crecimiento tumoral. (2)

### ***Radioterapia***

La radioterapia convencional a la hipófisis se administra generalmente en dosis fraccionadas de 160 a 180 cGy cuatro a cinco veces por semana durante periodos de 5 a 6 semanas con el fin de liberar una dosis total de 45 a 50 Gy (4500 a 5000 rads). La respuesta de los tumores hipofisarios es frecuentemente lenta o incompleta y da origen a una alta incidencia de hipopituitarismo. Además, existe un riesgo relativo de desarrollar una segunda neoplasia cerebral que se estima puede llegar a ser 16 veces mayor que en la población general. Incluso existen reportes anecdóticos de los efectos neuropsiquiátricos de la radiación en el tejido cerebral circundante.(8)

### ***Radiocirugía***

Existen tres formas de radiocirugía disponibles: 1) La radiocirugía gamma-knife utiliza una fuente de cobalto-60 que administra rayos colimados convergentes de radiación ionizante al blanco. 2) Aceleración lineal (LINAC) que

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



utiliza también fotones dirigidos a un punto determinado con energía en rango de 4 a 30 MeV (mega electron volts), en un gantry móvil. 3) La terapia con rayos de protones cargados, se produce mediante un acelerador de partículas, como el sincrociclotrón. Aquí se utilizan partículas pesadas cargadas (protones) que liberan energía en forma de radiación (Bragg peak) cuando frenan, más que cuando viajan a través de los tejidos. Es por eso que pueden proporcionar una dosis alta y definida profunda en los tejidos, respetando al tejido circundante en su paso hacia el blanco que recibirá dosis altas entre 72 y 1000 Mev. (10)

Las limitaciones de la radioterapia convencional han despertado el interés en crear e ingeniar distintos métodos para administrar radiación a tumores en la hipófisis. La radiocirugía con bisturí gamma se considera habitualmente como una terapia complementaria, dada después de la extirpación quirúrgica de la mayor parte posible del tumor. El tamaño del tumor residual representa el factor limitante de selección de un paciente para este tratamiento, ya que el tumor no puede estar demasiado cerca del quiasma óptico, debido al riesgo de daño de la visión. Así que un estudio reciente de resonancia magnética debe ser revisado antes de decidir si el paciente es o no candidato para un tratamiento con bisturí gamma. Debido a que la mayoría de estos adenomas son lesiones benignas, la radiosensibilidad es de respuesta tardía en comparación con los tumores malignos. Esto se explica por la diferencia radiobiológica dependiente de la proporción alfa/beta la cual está en relación a la propiedad de los tejidos de responder temprana o tardíamente. Los tumores benignos con una proporción alfa/beta menor de 2, como los adenomas de hipófisis, responden mejor a dosis altas en sesión única que con radioterapia fraccionada. (Figura 1). (26) La forma de los adenomas no es esférica y por tratarse de volúmenes de tratamiento de forma irregular, la conformación del plan de tratamiento a manera de "un traje a la medida" representa un objetivo fundamental durante la planeación.

Si el volumen del adenoma lo permite, y aún no hay invasión del tumor a la vía visual, el bisturí de rayos gamma permite con una precisión mecánica de 0.5 mm la aplicación de una dosis de radiación muy alta en el tumor con una disminución de la dosis muy significativa en las estructuras normales perilesionales, incluyendo el hipotálamo y el resto de la glándula normal en caso de microadenomas. (4)

La RCGK puede ser empleada tanto como terapia de primera elección o como complementaria, para tumores de hipófisis. Sin embargo, la RCGK como terapia de primera elección es subóptima para adenomas de hipófisis hipersecretorios, ya que esta no produce una respuesta inmediata con reducción en los valores excesivos de hormona del crecimiento en acromegalias, ACTH en enfermedad de Cushing o prolactina en prolactinomas. Los efectos favorables pueden ocurrir de 3-6 meses después del tratamiento con RCGK, y generalmente se acumulan con el tiempo. Debido a que estas patologías son tan dañinas para el paciente, la mayoría de los endocrinólogos sienten que las modalidades de tratamiento que ofrecen una pronta caída en los niveles hormonales normales son superiores. (4)

Algunos microadenomas intraselares no funcionantes o asociados a hiperprolactinemia pueden ser tratados exitosamente con la RCGK como tratamiento de primera elección, pero los resultados a largo plazo aún no están disponibles. (14)

La aplicación más común de la RCGK es para tratar tumores en los que la microcirugía tradicional no es exitosa, y no logra una "cura" endócrina. Por esta razón, la radiocirugía con gamma-knife puede ser apropiada en 40% de los pacientes acromegálicos, en 15 a 20% de los pacientes con enfermedad de Cushing y en 10 a 20% de pacientes con un prolactinoma. La radiocirugía puede ser también apropiada para aquellos pacientes que tienen remisiones iniciales y luego desarrollan una recurrencia (8 a 12% de pacientes con acromegalia y enfermedad de Cushing). (15)

Otros tumores que son adecuados para RCGK como tratamiento secundario, incluyen adenomas no funcionantes que fueron removidos de modo incompleto, rápidamente recurrentes o invasivos por naturaleza. Existen algunos pacientes con tumores intraselares que se extienden hasta el nivel del quiasma óptico en el cual la cirugía transesfenoidal "arrasa" exitosamente el tumor, de tal manera que la RCGK puede ser aplicada para tratar el remanente y dejar intacta la vía visual.

## **Principios Generales**

La localización extracerebral, tamaño moderado, y los límites anatómicos de muchos adenomas pituitarios permiten que estos posean las características biológicas que harían de estos tumores sujetos ideales para el tratamiento con Gamma-knife. Es sorprendente que los adenomas hipofisarios constituyan sólo el 7 por ciento de todos los procedimientos de radiocirugía Gamma-knife (RCGK), que se han realizado hasta la fecha. Además, la gran mayoría de estos casos han sido tratados en el pasado, y sólo algunos centros de RCGK están reportando los resultados del tratamiento. La razón por la cual muchos neurocirujanos aún temen utilizar esta nueva terapia en adenomas hipofisarios tiene varias respuestas (11):

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

utiliza también fotones dirigidos a un punto determinado con energía en rango de 4 a 30 MeV (mega electron volts), en un gantry móvil. 3) La terapia con rayos de protones cargados, se produce mediante un acelerador de partículas, como el sincrociclotrón. Aquí se utilizan partículas pesadas cargadas (protones) que liberan energía en forma de radiación (Bragg peak) cuando frenan, más que cuando viajan a través de los tejidos. Es por eso que pueden proporcionar una dosis alta y definida profunda en los tejidos, respetando al tejido circundante en su paso hacia el blanco que recibirá dosis altas entre 72 y 1000 MeV. (10)

Las limitaciones de la radioterapia convencional han despertado el interés en crear e ingeniar distintos métodos para administrar radiación a tumores en la hipófisis. La radiocirugía con bisturí gamma se considera habitualmente como una terapia complementaria, dada después de la extirpación quirúrgica de la mayor parte posible del tumor. El tamaño del tumor residual representa el factor limitante de selección de un paciente para este tratamiento, ya que el tumor no puede estar demasiado cerca del quiasma óptico, debido al riesgo de daño de la visión. Así que un estudio reciente de resonancia magnética debe ser revisado antes de decidir si el paciente es o no candidato para un tratamiento con bisturí gamma. Debido a que la mayoría de estos adenomas son lesiones benignas, la radiosensibilidad es de respuesta tardía en comparación con los tumores malignos. Esto se explica por la diferencia radiobiológica dependiente de la proporción alfa/beta la cual está en relación a la propiedad de los tejidos de responder temprana o tardíamente. Los tumores benignos con una proporción alfa/beta menor de 2, como los adenomas de hipófisis, responden mejor a dosis altas en sesión única que con radioterapia fraccionada. (Figura 1). (26) La forma de los adenomas no es esférica y por tratarse de volúmenes de tratamiento de forma irregular, la conformación del plan de tratamiento a manera de "un traje a la medida" representa un objetivo fundamental durante la planeación.

Si el volumen del adenoma lo permite, y aún no hay invasión del tumor a la vía visual, el bisturí de rayos gamma permite con una precisión mecánica de 0.5 mm la aplicación de una dosis de radiación muy alta en el tumor con una disminución de la dosis muy significativa en las estructuras normales perilesionales, incluyendo el hipotálamo y el resto de la glándula normal en caso de microadenomas. (4)

La RCGK puede ser empleada tanto como terapia de primera elección o como complementaria, para tumores de hipófisis. Sin embargo, la RCGK como terapia de primera elección es subóptima para adenomas de hipófisis hipersecretores, ya que esta no produce una respuesta inmediata con reducción en los valores excesivos de hormona del crecimiento en acromegalias, ACTH en enfermedad de Cushing o prolactina en prolactinomas. Los efectos favorables pueden ocurrir de 3-6 meses después del tratamiento con RCGK, y generalmente se acumulan con el tiempo. Debido a que estas patologías son tan dañinas para el paciente, la mayoría de los endocrinólogos sienten que las modalidades de tratamiento que ofrecen una pronta caída en los niveles hormonales normales son superiores. (4)

Algunos microadenomas intraselares no funcionantes o asociados a hiperprolactinemia pueden ser tratados exitosamente con la RCGK como tratamiento de primera elección, pero los resultados a largo plazo aún no están disponibles. (14)

La aplicación más común de la RCGK es para tratar tumores en los que la microcirugía tradicional no es exitosa, y no logra una "cura" endócrina. Por esta razón, la radiocirugía con gamma-knife puede ser apropiada en 40% de los pacientes acromegálicos, en 15 a 20% de los pacientes con enfermedad de Cushing y en 10 a 20% de pacientes con un prolactinoma. La radiocirugía puede ser también apropiada para aquellos pacientes que tienen remisiones iniciales y luego desarrollan una recurrencia (8 a 12% de pacientes con acromegalia y enfermedad de Cushing). (15)

Otros tumores que son adecuados para RCGK como tratamiento secundario, incluyen adenomas no funcionantes que fueron removidos de modo incompleto, rápidamente recurrentes o invasivos por naturaleza. Existen algunos pacientes con tumores intraselares que se extienden hasta el nivel del quiasma óptico en el cual la cirugía transesfenoidal "arrasa" exitosamente el tumor, de tal manera que la RCGK puede ser aplicada para tratar el remanente y dejar intacta la vía visual.

## **Principios Generales**

La localización extracerebral, tamaño moderado, y los límites anatómicos de muchos adenomas pituitarios permiten que estos posean las características biológicas que harían de estos tumores sujetos ideales para el tratamiento con Gamma-knife. Es sorprendente que los adenomas hipofisarios constituyan sólo el 7 por ciento de todos los procedimientos de radiocirugía Gamma-knife (RCGK), que se han realizado hasta la fecha. Además, la gran mayoría de estos casos han sido tratados en el pasado, y sólo algunos centros de RCGK están reportando los resultados del tratamiento. La razón por la cual muchos neurocirujanos aún temen utilizar esta nueva terapia en adenomas hipofisarios tiene varias respuestas (11):

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

1. El éxito terapéutico en el manejo de adenomas hipofisarios requiere no sólo el control del crecimiento neoplásico sino también , en muchos de los casos, control de la endocrinopatía. Y es esto último lo que en realidad amenaza la vida, más que el mismo crecimiento tumoral. Por lo que el tratamiento de adenomas hipofisarios representa un reto distinto y aún más complejo que cualquier otro tumor tratado por RCGK.
2. Cuando inició el tratamiento con RCGK para adenomas hipofisarios, los métodos quirúrgicos alternativos y los métodos de valoración post-tratamiento eran sumamente primitivos. El renacimiento del abordaje transesfenoidal, la introducción del microscopio al quirófano, de la tomografía computada (TAC) y el descubrimiento del radioinmunoanálisis sucedieron de manera casi simultánea al tratamiento con RCGK. La combinación de estas técnicas incrementaron su precisión, haciéndolo un tratamiento relativamente seguro, con un análisis exacto en la evaluación del tratamiento.
3. Con respecto al control de la endocrinopatía , la localización radiológica precisa es una necesidad absoluta para el cirujano de Gamma-knife que no estará abriendo la fosa selar. Esto suele ser extremadamente difícil incluso con técnicas avanzadas de imagen. Coloca al cirujano de RCGK en desventaja frente a aquel de microcirugía, pues este último trabaja operando un tumor demostrado endocrinológicamente, aún bajo un estudio de neuro imagen normal. El cirujano de gamma-knife puede en ocasiones no visualizar el blanco.
4. Aunque los macroadenomas surgen en un terreno extracerebral y se definen generalmente bien anatómicamente, se encuentran cercanos a estructuras muy importantes y radiosensibles también.

Todos estos hechos tienden a cegar a la comunidad médica de las ventajas de la RCGK en el tratamiento de adenomas hipofisarios. La primera ventaja y la más importante es que tiene una mortalidad de cero y un potencial de tratamiento con morbilidad mínima. Algo que ningún microcirujano puede ofrecer por experimentado que sea. Además estamos entrando a una nueva era, donde los problemas de localización han sido resueltos en su gran mayoría por máquinas especializada de resonancia magnética (RM) que son aún más útiles al administrar contraste con gadolinio. Ya es posible visualizar microadenomas de 3 mm de diámetro con alta resolución. Actualmente el papel de la RCGK está en el manejo coadyuvante de la cirugía. Pero en un futuro no muy lejano bien podría ser la terapia de elección , ya que las técnicas de visualización son cada vez más sofisticadas.

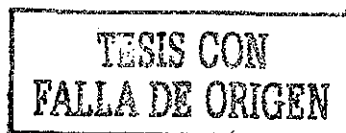
### **Historia**

Es curioso mencionar que los primeros dos tumores en ser tratados mediante RCGK fueron un craneofaringioma y un adenoma de hipófisis (1). El paciente del adenoma hipofisario era un hombre de 44 años de edad con un macroadenoma (>10 mm) cromóforo que había sido removido quirúrgicamente en 1967, mediante un abordaje transfrontal. Se le dió radioterapia en el postoperatorio como era la rutina, pues el utilizar RCGK era demasiado sofisticado para el manejo de macroadenomas en esa época. No obstante, se administró este tratamiento por primera vez en 27 de enero de 1968, con 28 Gy al centro de la silla turca. Se aseguró que el quiasma óptico no recibiera más de 5 o 6 Gy. Se utilizaron placas de rayos X habituales para evaluar al paciente durante un seguimiento de 2 años. Se evidenció de esta manera por primera vez el "engorgiamento" del tejido tumoral remanente, marcado con polvos de tantalio al momento de la cirugía(26).

La dosis se escogió de acuerdo a la tolerancia asumida de la vía visual de 10 Gy , y aunque hubo un consenso entre su creador el Dr. Leksell y su equipo de los riesgos de afección de la vía visual por edema del tumor inducido por radiación, o inhabilidad en la aplicación de la técnica, no se atrevieron a intentar una dosis mayor de 30 Gy. (11)

Cuando la RCGK se aplicó por primera vez a adenomas hipofisarios a principios de la década de los 60 s, se propuso como alternativa al tratamiento quirúrgico disponible en aquella época. La introducción de la microcirugía transesfenoidal a principios de 1970, cambio el curso para utilizar esta última terapia como la de primera elección en adenomas hipofisarios. (11)

Actualmente el papel primordial de la RCGK es para casos donde la cirugía hipofisaria ha fallado o para tumores que se extienden hacia el seno cavernoso que los hace inaccesibles para su excisión quirúrgica. Dado que las estructuras normales dentro del seno cavernoso son poco radiosensibles, se puede administrar una dosis alta de hasta 35 Gy , con una dosis de prescripción al margen que se puede disminuir de manera precisa a menos de 10 Gy para la vía visual o a menos de 30 Gy en la carótida interna. La RCGK se utiliza que como terapia de primera elección en pacientes que se refusan a la cirugía o en donde los riesgos quirúrgicos y/o anestésicos son inaceptables debido a malas condiciones generales.(12)



1. El éxito terapéutico en el manejo de adenomas hipofisarios requiere no sólo el control del crecimiento neoplásico sino también, en muchos de los casos, control de la endocrinopatía. Y es esto último lo que en realidad amenaza la vida, más que el mismo crecimiento tumoral. Por lo que el tratamiento de adenomas hipofisarios representa un reto distinto y aún más complejo que cualquier otro tumor tratado por RCGK.
2. Cuando inició el tratamiento con RCGK para adenomas hipofisarios, los métodos quirúrgicos alternativos y los métodos de valoración post-tratamiento eran sumamente primitivos. El renacimiento del abordaje transesfenoidal, la introducción del microscopio al quirófano, de la tomografía computada (TAC) y el descubrimiento del radioinmunoanálisis sucedieron de manera casi simultánea al tratamiento con RCGK. La combinación de estas técnicas incrementaron su precisión, haciéndolo un tratamiento relativamente seguro, con un análisis exacto en la evaluación del tratamiento.
3. Con respecto al control de la endocrinopatía, la localización radiológica precisa es una necesidad absoluta para el cirujano de Gamma-knife que no estará abriendo la fosa sellar. Esto suele ser extremadamente difícil incluso con técnicas avanzadas de imagen. Coloca al cirujano de RCGK en desventaja frente a aquel de microcirugía, pues este último trabaja operando un tumor demostrado endocrinológicamente, aún bajo un estudio de neuro imagen normal. El cirujano de gamma-knife puede en ocasiones no visualizar el blanco.
4. Aunque los macroadenomas surgen en un terreno extracerebral y se definen generalmente bien anatómicamente, se encuentran cercanos a estructuras muy importantes y radiosensibles también.

Todos estos hechos tienden a cegar a la comunidad médica de las ventajas de la RCGK en el tratamiento de adenomas hipofisarios. La primera ventaja y la más importante es que tiene una mortalidad de cero y un potencial de tratamiento con morbilidad mínima. Algo que ningún microcirujano puede ofrecer por experimentado que sea. Además estamos entrando a una nueva era, donde los problemas de localización han sido resueltos en su gran mayoría por máquinas especializada de resonancia magnética (RM) que son aún más útiles al administrar contraste con gadolinio. Ya es posible visualizar microadenomas de 3 mm de diámetro con alta resolución. Actualmente el papel de la RCGK está en el manejo coadyuvante de la cirugía. Pero en un futuro no muy lejano bien podría ser la terapia de elección, ya que las técnicas de visualización son cada vez más sofisticadas.

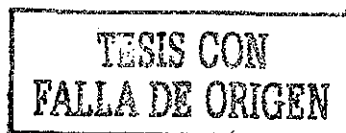
### **Historia**

Es curioso mencionar que los primeros dos tumores en ser tratados mediante RCGK fueron un craneofaringioma y un adenoma de hipófisis (1). El paciente del adenoma hipofisario era un hombre de 44 años de edad con un macroadenoma (>10 mm) cromóforo que había sido removido quirúrgicamente en 1967, mediante un abordaje transfrontal. Se le dió radioterapia en el postoperatorio como era la rutina, pues el utilizar RCGK era demasiado sofisticado para el manejo de macroadenomas en esa época. No obstante, se administró este tratamiento por primera vez en 27 de enero de 1968, con 28 Gy al centro de la silla turca. Se aseguró que el quiasma óptico no recibiera más de 5 o 6 Gy. Se utilizaron placas de rayos X habituales para evaluar al paciente durante un seguimiento de 2 años. Se evidenció de esta manera por primera vez el "encogimiento" del tejido tumoral remanente, marcado con polvos de tantalio al momento de la cirugía(26).

La dosis se escogió de acuerdo a la tolerancia asumida de la vía visual de 10 Gy, y aunque hubo un consenso entre su creador el Dr. Leksell y su equipo de los riesgos de afección de la vía visual por edema del tumor inducido por radiación, o inhabilidad en la aplicación de la técnica, no se atrevieron a intentar una dosis mayor de 30 Gy. (11)

Cuando la RCGK se aplicó por primera vez a adenomas hipofisarios a principios de la década de los 60 s, se propuso como alternativa al tratamiento quirúrgico disponible en aquella época. La introducción de la microcirugía transesfenoidal a principios de 1970, cambio el curso para utilizar esta última terapia como la de primera elección en adenomas hipofisarios. (11)

Actualmente el papel primordial de la RCGK es para casos donde la cirugía hipofisaria ha fallado o para tumores que se extienden hacia el seno cavernoso que los hace inaccesibles para su excisión quirúrgica. Dado que las estructuras normales dentro del seno cavernoso son poco radiosensibles, se puede administrar una dosis alta de hasta 35 Gy, con una dosis de prescripción al margen que se puede disminuir de manera precisa a menos de 10 Gy para la vía visual o a menos de 30 Gy en la carótida interna. La RCGK se utiliza que como terapia de primera elección en pacientes que se refusan a la cirugía o en donde los riesgos quirúrgicos y/o anestésicos son inaceptables debido a malas condiciones generales.(12)



Hoy en día con los distintos colimadores, obturadores, computadoras, TAC, RM y *software* altamente especializado es posible realizar un estudio detallado de la información y formular una estrategia de prescripción de dosis de radiación.

En un principio cuando se iniciaba la RCGK, la principal limitante en el tratamiento de adenomas hipofisarios eran los estudios de imagen disponibles para definir el tumor hipofisario. En aquel entonces se disponía únicamente de la pneumoencefalografía y de la politomografía. En adenomas que era imposible visualizar, el centro de la hipófisis constituía el blanco. Por lo tanto, había una alta incidencia de hipopituitarismo como consecuencia. Aún la disponibilidad de tomografía computada tenía limitaciones e impacto en la precisión de tratamiento de tumores hipofisarios. La introducción de la resonancia magnética a fines de los 80 revolucionó la práctica y eficacia de la RCGK. Este invento llevó a la difusión de unidades y centros de gamma-knife de Escandinavia a otros países del mundo (26). La primera unidad Gamma-Knife en México se constituyó en 1995 en la ciudad de Guadalajara. Actualmente, existen 2 centros en este país y más de 100 centros a nivel mundial.

## **Utilización de Radiocirugía Gamma-Knife**

### **Adenomas No Funcionantes**

En los tumores no funcionantes, donde no podemos aplicar tratamiento hormonal antitumoral, se decide la extirpación de la lesión con técnica microquirúrgica por vía transesfenoidal o vía transcraneal dependiendo del tamaño del adenoma y la experiencia del cirujano.(11)

Tradicionalmente se han clasificado en microadenomas aquellos adenomas menores de 10 mm de diámetro y macroadenomas cuando superan este límite y el establecimiento de manera anatómica por el diafragma de la silla turca, en acuerdo con la clasificación de Hardy Vezina. Existen algunas clasificaciones para imagen por resonancia magnética relacionadas con la extensión del adenoma hacia el seno cavernoso como la de Knosp que permite un mayor consenso en la evaluación de adenomas hipofisarios (*Tabla 1 y 2*). (19,21)

Si el tumor está confinado al interior de la silla turca se elige la ruta transesfenoidal y se debe de realizar solamente adenoctomía para conservar la mayor reserva hormonal hipofisaria posible.

Cuando el tumor tiene extensión supraselar, también puede extirparse a través de la vía transepto-esfenoidal, dependiendo del diámetro del diafragma y de la experiencia del cirujano, el cual deberá contar con instrumentación maleable para incrementar el alcance hacia la cúpula del tumor y si se incluye la asistencia endoscópica, la cantidad de tumor residual puede ser menor. (19,21)

Para la indicación de cirugía transcraneal se requiere que la extensión del tumor sea especialmente paraselar o con extensión supraselar con diafragma selar estrecho, debiendo ratificar que el objetivo fundamental en estos pacientes, es la descompresión de la vía visual, arterias carótidas en su porción supraclinoidea y corrección de la hidrocefalia cuando esta haya ocurrido.

Desafortunadamente, debido a la falta de diagnóstico temprano, el tamaño de la lesión por lo general no permite la extirpación radical, por lo que se aplica radioterapia para control del crecimiento tumoral y terapia hormonal sustitutiva según el perfil hormonal pre y post operatorio.

En los adenomas intraselares no funcionantes, la microcirugía ofrece el control del crecimiento tumoral a largo plazo en el 95% de los pacientes, dejándose la radioterapia en caso de recurrencia.

La prioridad es la conservación de la reserva hipofisaria y se debe tomar en cuenta que la radioterapia convencional produce hipopituitarismo mayor del 80% a 5 años. Así mismo, la radioterapia convencional en la región selar está relacionada con alteraciones en la actividad eléctrica de los lóbulos temporales y deficiencia en la memoria.(8)

Los macroadenomas no funcionantes representan un reto quirúrgico mayor, en función del patrón de crecimiento hacia el tercer ventrículo o hacia los senos cavernosos. En tal caso el cirujano libera la vía visual y la mayor parte del tejido adenomatoso y pseudo-cápsula dejando la reserva hormonal de la adenohipófisis en segundo término, y solamente se insiste en conservar neurohipófisis para disminuir la severidad de las complicaciones hidroelectrolíticas perioperatorias y diabetes insípida permanente.

Los pacientes con macroadenomas generalmente presentan deficiencia hormonal desde el preoperatorio, lo cual en la actualidad es fácil de sustituir a un bajo costo, por lo que se da prioridad a la cirugía lo más radical posible. En caso de necrosis hemorrágica del tumor (apoplejía), se debe actuar con urgencia, ya que la posibilidad de recuperar la visión es directamente proporcional al tiempo desde el inicio del déficit visual y la descompresión quirúrgica, debiendo operar antes de que se produzca daño isquémico en la vía visual.



Para pacientes jóvenes con tumores gigantes y un riesgo quirúrgico aceptable, contamos con la operación simultánea de dos equipos quirúrgicos por vía transnasal y transcranial, para la mayor radicalidad quirúrgica con el menor riesgo, tomando ventaja de que ambos cirujanos bajo control microscópico, se guían durante la extirpación.

### ***Tumores Residuales No Funcionantes***

En el caso de tumores residuales no funcionantes se recomienda la aplicación de radiación ionizante para disminuir el riesgo de recurrencia tumoral. Actualmente se dispone de tres métodos para radiación complementaria: 1) La radiocirugía gamma-knife utiliza una fuente de cobalto-60 que administra rayos colimados convergentes de radiación ionizante al blanco. 2) Aceleración lineal (LINAC) que utiliza también fotones dirigidos a un punto determinado con energía en rango de 4 a 30 MeV (mega electron volts), en un "gantry" móvil. 3) La terapia con rayos de protones cargados, se produce mediante un acelerador de partículas, como el sincrociclotrón. Aquí se utilizan partículas pesadas cargadas (protones) que liberan energía en forma de radiación (Bragg peak) cuando frenan, más que cuando viajan a través de los tejidos. Es por eso que pueden proporcionar una dosis alta y definida profunda en los tejidos, respetando al tejido circundante en su paso hacia el blanco que recibirá dosis altas entre 72 y 1000 Mev. (11)

El objetivo fundamental al utilizar radiación ionizante es el control del crecimiento tumoral, definido como la detención y/o la involución del volumen tumoral. En términos generales, cuando un paciente recibe terapia con radiación complementaria se disminuye el riesgo de recurrencia desde un 5 a un 15% dependiendo del volumen residual y el tipo de radioterapia. Además del control del crecimiento tumoral, cuando se utiliza radiación, también debe ser un objetivo importante la conservación máxima de la reserva hormonal y el índice más bajo de neuropatía post-radiación y la vía visual. La radioterapia convencional a mediano y largo plazo produce mayor panhipopituitarismo en comparación con las técnicas computarizadas de dosis única (RCGK).

### ***Adenomas Funcionantes***

Los adenomas funcionantes representan un mayor reto en su diagnóstico y tratamiento integral, ya que la severidad del cuadro clínico no siempre depende del tamaño del tumor y el síndrome endocrino que lo acompaña puede condicionar un riesgo quirúrgico mayor.

### ***Prolactinomas***

En ausencia de compresión de la vía visual, el uso de agonistas dopaminérgicos puede controlar el crecimiento tumoral y los niveles de prolactina a largo plazo. Cuando se suspende el medicamento, la hiperprolactinemia recurre en la mayoría de los pacientes. En caso de intolerancia al medicamento por cefalea o estado nauseoso de difícil control, la cirugía en microprolactinomas puede lograr el control de la enfermedad alrededor del 80% si los niveles de prolactina son menores de 200ng/ml.

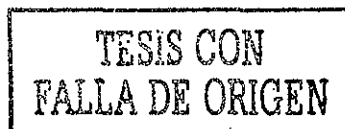
A medida que el nivel preoperatorio de prolactina es mayor, el rango de curación es menor, siendo alrededor de 55% para niveles de 200 a 500 ng/ml y del 23% para niveles superiores a 500 ng/mL. (15)

En los macroprolactinomas con invasión al seno cavernoso y compresión de la vía visual, el uso de agonistas dopaminérgicos debe ser simultáneo a la descompresión quirúrgica, debiendo considerar terapia con radiación e los restos del tumor para buscar el control biológico y del crecimiento tumoral por el mayor tiempo posible.

En caso de embarazo posterior al tratamiento médico para un microprolactinoma, se suspende el medicamento y es poco probable un crecimiento significativo de la glándula por el embarazo. Por lo tanto, en tumores de tamaño cercano a la vía visual y posible embarazo después de tratamiento médico, deberá considerarse el crecimiento glandular adicional durante el embarazo y posible síndrome quiasmático secundario. (14,15)

### ***Acromegalia***

La mayoría de los pacientes con acromegalia pueden ser tratados con microcirugía transesfenoidal. Es importante considerar que el mayor riesgo quirúrgico está dado por las alteraciones asociadas en las partes blandas y óseas de la ruta transnasal y en la vía aérea, así como las complicaciones cardiovasculares e hiperglucemia. Una tercera parte se acompañan además de hiperprolactinemia.



Existen diferentes parámetros para evaluar los resultados con microcirugía. Los niveles basales de hormona del crecimiento (HC) deben ser menores de 10 ng/ml, y después de la prueba de supresión a la glucosa 1-2 ng/ml.

La microcirugía ofrece la forma más rápida para el alivio de los síntomas de acromegalia y el control biológico de los niveles de HC. Dependiendo de la dimensiones del adenoma y los niveles preoperatorios menores de 40 ng/ml se obtienen los índices más altos de curación. Existe buen pronóstico de curación cuando los niveles postoperatorios inmediatos son menores de 5 ng/ml con expectativas globales de recurrencia alrededor del 5 al 10%.(11)

Cuando la extirpación quirúrgica ha sido incompleta o si la condición médica general representa un riesgo quirúrgico inaceptable, el tratamiento con radiación representa una alternativa de tratamiento, debiéndose considerar el tratamiento complementario con bromocriptina, somatostatina y análogos.(3)

En caso de utilizar tratamiento con radiación, los mejores resultados se han obtenido con radiocirugía (dosis única), con el inconveniente de que el control biológico se logra paulatinamente en los próximos meses (40%) y 90% a los 2 años.(3,16)

Durante el período de latencia en el control biológico post-radiocirugía, se recomienda el uso complementario de bromocriptina con la probabilidad de reducción del 75% de los niveles de HC. Así mismo, dependiendo de la disponibilidad y costos se cuenta con somatostatina y análogos.

### ***Enfermedad de Cushing***

Aunque el diagnóstico clínico de síndrome de Cushing no es difícil, el reto más importante está relacionado con el diagnóstico etiológico. Una vez establecido el diagnóstico de enfermedad de Cushing, se implica la presencia de un adenoma hipofisario asociado a las complicaciones secundarias del hipercortisolismo. Clínicamente el paciente se encuentra con fatiga fácil, debilidad muscular, labilidad emocional, dolor, obesidad, hipertensión arterial, hiperglicemia y mayor predisposición a infecciones y fenómenos de trombosis. (21) La causa más frecuente de enfermedad de Cushing es un microadenoma e la adenohipófisis, para el cual la adenoctomía puede ser curativa alrededor de 85%, pero si la causa es por sobre estimulación hipofisaria, la hipofisectomía es el criterio quirúrgico de elección. Debemos considerar la bromocriptina cuando se sospecha la participación del lóbulo intermedio. Aún con los avances en la resonancia magnética, no siempre se puede diagnosticar con precisión un adenoma, y además debemos considerar el antecedente de adenomas incidentales en diversos reportes de autopsia. De tal forma que ocasionalmente se requiere de pruebas dinámicas de estimulación con factor liberador hipotalámico, y cateterismo superselectivo de senos petrosos para guiar al cirujano en caso de crecimiento difuso de la glándula, con lo cual el criterio quirúrgico se apoya en dicha prueba para hipofisectomía vs hemihipofisectomía si el radio de la prueba fue mayor hacia uno de los senos venosos.(6) El rango de curación post-operatorio es muy variable dependiendo de cada reporte, pero en términos generales se obtiene un 85% de curación, siendo menor si el diagnóstico es de hiperplasia glandular y si existe adenoma invasor. Es importante mencionar que el diagnóstico incorrecto ha sido una de las causas de la persistencia de la enfermedad.(4)

En aquellos pacientes con invasión dural o hacia el seno cavernoso, ningún procedimiento de tipo quirúrgico puede ofrecer la remisión total. En caso de recurrencia, si los estudios de imagen y laboratorio demuestran persistencia del tejido tumoral y si el riesgo quirúrgico -anestésico es aceptable, se recomienda nueva operación o tratamiento con radiación.(28)

El tratamiento primario con radiocirugía tiene el inconveniente del período de latencia antes de lograr la remisión de la enfermedad; sin embargo, para los pacientes con recurrencia o con riesgo quirúrgico inaceptable, la radiocirugía ofrece el control biológico desde 3 a 18 meses postradiocirugía. Mientras tanto se debe valorar estrechamente con el endocrinólogo la administración de medicamentos para bloquear la producción de cortisol.(29)

Si el tratamiento multimodal con cirugía, radiocirugía y adrenalectomía química con aminoglutetimide no fueran suficientes, se debe considerar la ablación quirúrgica de las adrenales.

### ***Microcirugía transesfenoidal***

El tratamiento primario de los adenomas de hipófisis con cirugía, está indicado cuando se requiere el control rápido de la actividad biológica (síndromes endócrinos por hipersecreción) y cuando el efecto de masa por el volumen tumoral o por hemorragia aguda comprime la vía visual.

El abordaje quirúrgico de los adenomas hipofisarios por vía transeptoescfenoidal, representa en la actualidad un procedimiento quirúrgico con una morbilidad muy baja y que debiera tener, según las condiciones del paciente y la experiencia del cirujano, una mortalidad nula. Sin embargo, la morbilidad inmediata está relacionada con la diabetes insípida temporal y desequilibrio hidroelectrolítico en el 20%, fístula de líquido cefalorraquídeo menor del 5%, hemorragia subaracnoidea menor del 2%, meningitis menor del 2%, lesión de la carótida menor del 1%, lesión del septum nasal menor del 5%, lesión de la vía visual en los macroadenomas menor del 5% y diabetes insípida permanente menor del 2%, entre las complicaciones más frecuentes. (17)

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



## OBJETIVOS

### PRIMARIO:

1. Conocer y describir la utilidad de la radiocirugía con Gamma-Knife (RCGK) para el control biológico y del crecimiento tumoral en un grupo de pacientes con diagnóstico de adenoma hipofisiario.

### SECUNDARIOS:

1. Conocer las indicaciones para la utilización de radiocirugía con Gamma Knife en pacientes con tumores hipofisarios.
2. Conocer y describir las características clínicas de los pacientes con tumores hipofisarios sometidos a terapia con RCGK.
3. Conocer y describir las posibles complicaciones de RCGK en adenomas hipofisarios.
4. Conocer el manejo y evolución del tratamiento con RCGK de este grupo de pacientes.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## HIPÓTESIS

H1  $p < 0.05$

El uso de radiación gamma a dosis única (RCGK) en pacientes con tumores hipofisarios es capaz de inhibir el crecimiento del tumor y revertir la endocrinopatía.

La RCGK es capaz de preservar mayor reserva funcional hipofisaria normal.

El riesgo de daño en el tejido sano peritumoral es mínimo con la aplicación de RCGK.

H0  $p > 0.05$ /No Significativa

El uso de radiación gamma a dosis única (RCGK) en pacientes con tumores hipofisarios no es capaz de inhibir el crecimiento del tumor ni de revertir la endocrinopatía.

La RCGK no es capaz de preservar mayor reserva funcional hipofisaria normal.

El riesgo de daño en el tejido sano peritumoral no es mínimo con la aplicación de RCGK.

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes de cualquier edad que cuenten con diagnóstico de adenoma de hipófisis sin efecto de masa en la vía visual.
2. Pacientes con fracaso de la cirugía convencional en el tumor hipofisario, o cuyo tumor se extiende hacia el seno cavernoso haciéndolo inaccesible para la excisión quirúrgica.
3. Pacientes con persistencia del tumor y/o de niveles hormonales altos, que denoten aún actividad biológica tumoral en el postoperatorio.
4. Pacientes que se rehusan a la cirugía o cuyos riesgos quirúrgico y/o anestésicos son inaceptables debido a malas condiciones generales.
5. Pacientes en los que se puede contar con estudios de tomografía axial computada y resonancia magnética que bajo conocimiento de los riesgos y beneficios acceden voluntariamente al tratamiento de dicho tumor por RCGK.
6. Pacientes que autoricen el análisis de sus reportes de patología, paraclínicos y la totalidad del expediente para el actual protocolo de investigación.

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes con compresión tumoral de la vía visual por el tumor y que ameriten una cirugía descompresiva inmediata.
2. Pacientes que no autoricen el análisis de sus reportes de patología, paraclínicos y la totalidad del expediente para el actual protocolo de investigación.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## HIPÓTESIS

H1  $p < 0.05$

El uso de radiación gamma a dosis única (RCGK) en pacientes con tumores hipofisarios es capaz de inhibir el crecimiento del tumor y revertir la endocrinopatía.

La RCGK es capaz de preservar mayor reserva funcional hipofisaria normal.

El riesgo de daño en el tejido sano peritumoral es mínimo con la aplicación de RCGK.

H0  $p > 0.05$ /No Significativa

El uso de radiación gamma a dosis única (RCGK) en pacientes con tumores hipofisarios no es capaz de inhibir el crecimiento del tumor ni de revertir la endocrinopatía.

La RCGK no es capaz de preservar mayor reserva funcional hipofisaria normal.

El riesgo de daño en el tejido sano peritumoral no es mínimo con la aplicación de RCGK.

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes de cualquier edad que cuenten con diagnóstico de adenoma de hipófisis sin efecto de masa en la vía visual.
2. Pacientes con fracaso de la cirugía convencional en el tumor hipofisario, o cuyo tumor se extiende hacia el seno cavernoso haciéndolo inaccesible para la excisión quirúrgica.
3. Pacientes con persistencia del tumor y/o de niveles hormonales altos, que denoten aún actividad biológica tumoral en el postoperatorio.
4. Pacientes que se rehusan a la cirugía o cuyos riesgos quirúrgico y/o anestésicos son inaceptables debido a malas condiciones generales.
5. Pacientes en los que se puede contar con estudios de tomografía axial computada y resonancia magnética que bajo conocimiento de los riesgos y beneficios acceden voluntariamente al tratamiento de dicho tumor por RCGK.
6. Pacientes que autoricen el análisis de sus reportes de patología, paraclínicos y la totalidad del expediente para el actual protocolo de investigación.

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes con compresión tumoral de la vía visual por el tumor y que ameriten una cirugía descompresiva inmediata.
2. Pacientes que no autoricen el análisis de sus reportes de patología, paraclínicos y la totalidad del expediente para el actual protocolo de investigación.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## MATERIAL, MÉTODOS Y PROCEDIMIENTOS

El estudio es descriptivo, retrolectivo en una cohorte de pacientes con diagnóstico establecido de adenoma hipofisiario que reunieron los criterios de inclusión.

Se revisaron con expertos en neurociencias los expedientes clínicos, estudios de Tomografía Axial Computada y Resonancia Magnética Nuclear de pacientes con diagnóstico establecido de tumoración hipofisiaria antes y después de la intervención con Gamma Knife.

Se reunieron características clínicas y de laboratorio, evolución y manejo de cada paciente en una base de datos diseñada ex profeso, realizando después un análisis comparativo, descriptivo y estadístico con paquete SPSS versión 10.

La muestra de pacientes pertenece a 2 centros hospitalarios con Unidad de Gamma Knife, el primero es el Hospital San Javier de la Ciudad de Guadalajara, y el segundo la Fundación Clínica Médica Sur de la Ciudad de México. Durante un periodo de 6 años en el primero, comprendido entre mayo 1995 y mayo 2001, y de un año en el segundo, mayo del 2000 a mayo del 2001.

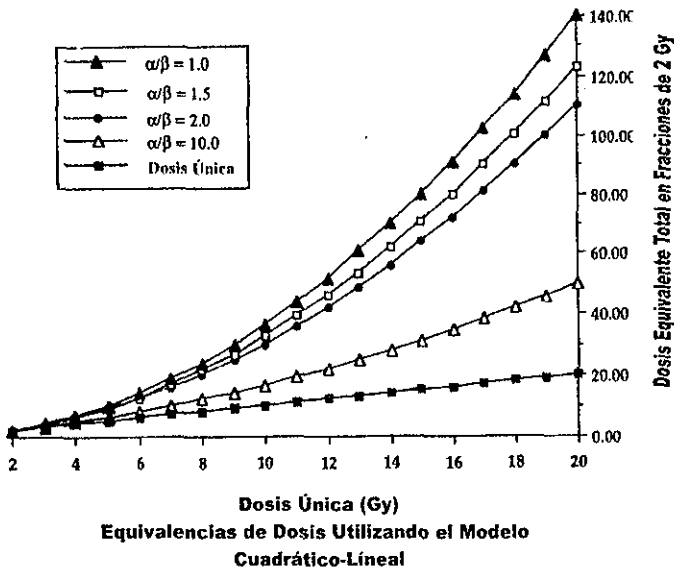
Se realizó radiocirugía estereotáctica utilizando una Unidad Leksell modelo B con 201 fuentes de cobalto 60 (Elekta Instruments, Atlanta, Ga., USA). La técnica consistió en sujetar un marco estereotáctico a la cabeza del paciente mediante anestesia local. Una vez asegurado y fijado el marco al cráneo, se procede a realizar una tomografía axial computada (TAC) y resonancia magnética nuclear (RMN). La RMN es la modalidad preferida, con adquisición volumétrica para disminución del factor de distorsión para inhomogeneidad de campo. Las imágenes se adquieren en tres planos (axial, coronal, sagital) y el programa de planeación Gamma Plan cuenta con la capacidad de fusión de imágenes de TAC y RMN. Se utilizan imágenes contrastadas pre y post gadolinium para visualizar mejor el volumen, y se solicitan cortes axiales y coronales de 1 mm. Dependiendo de si el paciente ha tenido o no cirugías previas, se utilizan técnicas con supresión grasa para mejorar la visualización del tumor. Si existía la posibilidad de que un tumor fuese muy pequeño, difícil de visualizar y el paciente tuviera una lesión intraselar confirmada por historia clínica y datos de laboratorio (Ej. Biopsia, aspirado del seno petroso, resto tumoral, etc.) la silla turca en su totalidad era el blanco (ACTH, hiperplasia vs. microadenoma).

Las imágenes digitalizadas se transfieren a un centro computarizado de planeación de alta velocidad, en donde el personal de neurociencias realiza un estudio detallado de la información, y formula una estrategia de prescripción de radiación y plan de dosis. Existen varios cascacos colimadores de rayos gamma que pueden ir de 4, 8, 14, y 18 mm de diámetro, y combinarse para construir un plan de dosificación con un pico máximo de radiación al centro del tumor y una dosis de dispersión mínima en los tejidos vecinos. La dosis mínima efectiva de radiación al margen del tumor es la clave para determinar la respuesta tumoral y se prescribe al 50% de la línea de isodosis. Aproximadamente 25 a 30 Gy para los funcionantes y 20 Gy para los no funcionantes. Se emplean obturadores en el casco que realizan el bloqueo selectivo de rayos que pudieran incidir en la vía visual. Las dosis máximas y al margen se seleccionan de acuerdo al volumen del tumor y se modifican de modo que se mantenga la dosis máxima a la vía visual por debajo de 10 Gy. La dosis también debe ajustarse si el paciente ha recibido anteriormente terapia con radiación fraccionada. De acuerdo a estas limitantes, se utilizan dosis mayores en adenomas funcionantes, ya que por tratarse de un tumor benigno la radiosensibilidad es de respuesta tardía, en comparación con los tumores malignos. Esto se explica por la diferencia radiobiológica dependiente de la proporción alfa/beta el cual está en relación a la propiedad de los tejidos de responder temprana o tardíamente. Los tumores benignos con una proporción alfa/beta menor de 2, como los adenomas de hipófisis, responden mejor a dosis altas en sesión única que con radioterapia fraccionada. (Figura 1).

La forma de los adenomas no es esférica y por tratarse de volúmenes de tratamiento de forma irregular, la conformación del plan de tratamiento a manera de "un traje a la medida" representa un objetivo fundamental durante la planeación.

Posteriormente se realiza el proceso de radiocirugía por Gamma-Knife administrando 201 rayos colimados convergentes de radiación ionizante al blanco, con uno o más colimadores se retira el marco del paciente controlando el dolor en sitios de sujeción con analgésicos. Se mantiene bajo observación intrahospitalaria 24 horas por el posible riesgo de edema sintomático y se egresa a domicilio.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



**Figura 1.** La curva de un modelo cuadrático-líneal describe la relación de muerte celular con la dosis de radiación. Una relación *alfa/beta* baja indica un tejido con mayor capacidad de radiorespuesta a dosis altas en sesión única. Observe la gran diferencia en dosis (Gy) utilizando dosis única y dosis fraccionadas.

El seguimiento del paciente se realiza mediante estudios de imagen y endocrinológicos a los 3, 6, 9, 12 meses y sucesivamente llegando en algunos de ellos hasta los 60 meses después de la intervención con Gamma-knife. Las dimensiones tumorales se miden y comparan con la inicial en el momento de la radiocirugía. La respuesta tumoral en términos de volumen se registra y se realizan tablas comparativas. Así mismo, se establecen las características de invasión del tumor por TAC y RMN y se catalogan de acuerdo a las clasificaciones de Knosp y Hardy Vezina. (Tabla 1 y 2)

**Tabla 1.** Clasificación de Knosp para Imagen por RMN de Invasión de adenomas hipofisarios al seno cavernoso.

Grado	Involucro del Seno Cavernoso	Involucro de la ACI intracavernosa
1	Un área solamente (A,P,L o M)	No involucrada
2	Más de un área. Sobrepasa línea intercarotídea	Desplazada, no tomada totalmente
3	Extensión tumoral M,L,S y/o I	Tomada totalmente al menos en un tramo
4	Total. Paredes S y L del espacio del SC alargadas o convexas	Atrapada totalmente con estrechamiento, pseudoaneurisma u oclusión

ACI: Arteria Carótida Interna, A: Anterior, P: Posterior, L: Lateral, M: Medial, S: Superior, I: Inferior, SC: Seno Cavernoso.

Neurosurg 1993;33(4):610-618.



**TESIS CON FALLA DE ORIGEN**

**Tabla 2. Clasificación Anatómica de Adenomas Hipofisarios Hardy-Vezina.**

Sitio del Adenoma

*Piso Intacto de la Silla Turca*

Grado I: Tumor < 10 mm; silla normal o

Expansión local

Grado II: Tumor > 10 mm; crecimiento selar

*Esfenoides*

Grado III: Perforación local del piso selar

Grado IV: Destrucción difusa del piso selar

*Diseminación a distancia*

Grado V: Diseminación del tumor via LCR o  
via hematogena

Extensión

*Extensión supraselar*

Estadio 0: Sin extensión supraselar

Estadio A: Extensión supraselar sin deformidad del  
tercer ventrículo

Estadio B: Extensión supraselar con obliteración de  
Recesos anteriores del tercer ventrículo

Estadio C: Extensión supraselar con elevación del  
piso del tercer ventrículo

*Extensión paraselar*

Estadio D: Extensión Intracraneal (intradural)

1) Fosa anterior

2) Fosa media

3) Fosa posterior

Estadio E: Invasión hacia o por debajo del seno cavernoso

Tindell GT, Barrow OL. Disorders of the pituitary. St. Louis: CV Mosby, 1986

Los estudios endocrinológicos se obtuvieron de médicos endocrinólogos y neurocirujanos que valoraban al paciente por lo que hubo cierta variabilidad en cuanto a la solicitud de determinación de hormonas específicas para el monitoreo de la respuesta al tratamiento. La prolactina se consideró en rangos de normalidad cuando era < 15 ng/ml. En pacientes con acromegalia, una HC sérica normal en ayuno se define en rangos que varían de 0-10 ng/ml dependiendo el laboratorio.

El nivel normal de somatomedina-C (IGF-1) se define de acuerdo a límites normales del laboratorio que realiza la prueba y a límites clínicos según percentilas y edad. (Tabla 3)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Tabla 3.** Límites clínicos de Somatomedina C (IGF-1) normales de acuerdo a la edad.

EDAD (AÑOS)	Límites Clínicos ng/ml		
	PERCENTIL 5	PERCENTIL 50	PERCENTIL 95
0-5	0	40	112
6-8	5	63	128
9-10	24	91	158
11-13	65	147	226
14-15	124	183	242
16-17	94	162	231
18-19	66	127	186
20-24	64	97	131
25-29	55	87	121
30-34	47	79	112
35-39	40	72	104
40-44	35	67	98
45-49	32	62	93
+de 50	29	60	90

Los pacientes con enfermedad de Cushing se estudiaron de acuerdo a los siguientes parámetros generales de normalidad en los distintos laboratorios: un cortisol normal matutino en ayuno < 25 mcg/dL, cortisol urinario libre de 24 horas normal en valores menores a 90 mcg, o un nivel de ACTH entre 10-60 pg/mL.

## RESULTADOS

En el Hospital San Javier durante un periodo de 6 años, comprendido entre mayo 1995 y mayo 2001, se atendieron un total de 216 pacientes encontrando sólo a 9 con diagnóstico de adenoma hipofisario (4.1%). En la Fundación Clínica Médica Sur de 87 pacientes, atendidos en el periodo de mayo 2000 a mayo del 2001, sólo 10 (11.4%) contaban con adenomas hipofisarios.

Es decir, de 303 pacientes de ambos centros, únicamente 19 fueron adenomas de hipófisis (6.2%). Nueve (47%) habían sido intervenidos quirúrgicamente en una ocasión, y cinco (26%) varias veces intentando remover el tumor. Cuatro pacientes (21%) habían recibido terapia con radiación fraccionada previamente. La distribución fue la siguiente: 12 pacientes con adenomas funcionantes (63%) y 7 (37%) con adenomas no funcionantes. La edad de los pacientes variaba desde los 16 hasta los 60 años de edad. Nueve de los pacientes eran hombres y diez mujeres. Todos firmaron el consentimiento de ser admitidos y utilizar su expediente clínico con fines de investigación. (Tabla 4 y 5)

**Tabla 4.** Distribución de la muestra de acuerdo a género y función.

	Hombres	Mujeres	Total
Adenomas Funcionantes	4	8	12
Adenomas No Funcionantes	5	2	7
Total	9	10	19

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Tabla 3.** Límites clínicos de Somatomedina C (IGF-1) normales de acuerdo a la edad.

EDAD (AÑOS)	Límites Clínicos ng/ml		
	PERCENTIL 5	PERCENTIL 50	PERCENTIL 95
0-5	0	40	112
6-8	5	63	128
9-10	24	91	158
11-13	65	147	226
14-15	124	183	242
16-17	94	162	231
18-19	66	127	186
20-24	64	97	131
25-29	55	87	121
30-34	47	79	112
35-39	40	72	104
40-44	35	67	98
45-49	32	62	93
+de 50	29	60	90

Los pacientes con enfermedad de Cushing se estudiaron de acuerdo a los siguientes parámetros generales de normalidad en los distintos laboratorios: un cortisol normal matutino en ayuno < 25 mcg/dL, cortisol urinario libre de 24 horas normal en valores menores a 90 mcg, o un nivel de ACTH entre 10-60 pg/mL.

## RESULTADOS

En el Hospital San Javier durante un periodo de 6 años, comprendido entre mayo 1995 y mayo 2001, se atendieron un total de 216 pacientes encontrando sólo a 9 con diagnóstico de adenoma hipofisario (4.1%). En la Fundación Clínica Médica Sur de 87 pacientes, atendidos en el periodo de mayo 2000 a mayo del 2001, sólo 10 (11.4%) contaban con adenomas hipofisarios.

Es decir, de 303 pacientes de ambos centros, únicamente 19 fueron adenomas de hipófisis (6.2%). Nueve (47%) habían sido intervenidos quirúrgicamente en una ocasión, y cinco (26%) varias veces intentando remover el tumor. Cuatro pacientes (21%) habían recibido terapia con radiación fraccionada previamente. La distribución fue la siguiente: 12 pacientes con adenomas funcionantes (63%) y 7 (37%) con adenomas no funcionantes. La edad de los pacientes variaba desde los 16 hasta los 60 años de edad. Nueve de los pacientes eran hombres y diez mujeres. Todos firmaron el consentimiento de ser admitidos y utilizar su expediente clínico con fines de investigación. (Tabla 4 y 5)

**Tabla 4.** Distribución de la muestra de acuerdo a género y función.

	Hombres	Mujeres	Total
Adenomas Funcionantes	4	8	12
Adenomas No Funcionantes	5	2	7
Total	9	10	19

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



**Tabla 5.** Distribución de acuerdo a Rango de edad, Media y Desviación Standard.

	Rango de Edad (años)	Media y Desviación Standard
Adenomas Funcionantes	(16-48)	35 años + DS 9.98
Adenomas No Funcionantes	(42-60)	50 años + DS 8.2

DS: Desviación Standard.

## **ADENOMAS HIPOFISIARIOS FUNCIONANTES**

### **Adenoma Hipofisiario productor de ACTH (GKSJ145)**

Unicamente una paciente de 34 años de edad presentó enfermedad de Cushing. Se le había diagnosticado 7 meses antes de su ingreso a la Unidad Gamma un microadenoma de hipófisis productor de ACTH. Refería haber acudido por primera vez a su médico por cefalea, e hipertensión arterial descubriendo posteriormente gracias a su endocrinólogo que además tenía hipokalemia, e hipotiroidismo, por lo que ya se le había instaurado terapia sustitutiva, y manejo con aminoglutetimida 250 mg cada 6 horas. Fenotípicamente presentaba obesidad central, facies de luna llena, estrias violáceas abdominales, acné, equimosis y sutiles datos de hirsutismo.

La determinación de ACTH pre Gamma Knife reportó 112pg/mL con un cortisol de 140 mcg/mL. No presentaba alteraciones visuales y el reporte del oftalmólogo la catalogaba con visión dentro de límites normales. Se le practicó RM calculando un volumen pre Gamma-Knife de 854 mm<sup>3</sup>. Nunca recibió radioterapia por lo que se trató en la unidad con una dosis máxima de 60 Gy, dosis periférica de 30 Gy y un porcentaje de isodosis de 50%. Tres disparos con colimador 8 mm y un disparo con colimador 4 mm. A 30 meses de seguimiento la paciente se encuentra estable sin tratamiento médico supresor, con ACTH de 39.3 pg/mL y cortisol de 30 mcg/mL. El volumen tumoral en su RM más reciente fue de 127mm<sup>3</sup>. Refiere mejoría clínica y sintomática evidente.

Aún cuando sólo tenemos una paciente y no es posible realizar una correlación estadísticamente significativa entre la dosis de radiación y la respuesta hormonal, todo parece indicar que hubo una respuesta favorable en el control de crecimiento tumoral, con un porcentaje de reducción de 85.13% a 30 meses de seguimiento.

### **Adenomas Hipofisarios Mixtos Productor de HC y ACTH. (GKSJ60)**

Acudió una paciente de 30 años de edad con antecedente de haber sido intervenida quirúrgicamente via transeptocsfenoidal (TSE) en Venezuela 10 meses antes por un síndrome mixto de acromegalia y enfermedad de Cushing secundario a un adenoma de hipófisis. El resultado clínico inmediato fue de disminución importante en la sensación de tensión cutánea y crecimiento acral. Cuatro meses después reinicia con aumento de peso y cierta pigmentación cutánea. Se realiza RM encontrando un aracnoidocele postoperatorio sin luxación del quiasma óptico. Se midió el perfil hormonal demostrando solamente HC aumentada (12 ng/mL) con cortisol plasmático normal. Se decide realizar una nueva intervención quirúrgica (TSE) por un adenoma de hipófisis recidivante, funcionalmente activo asociado a enfermedad de Cushing. La respuesta inmediata fue muy satisfactoria con signos clínicos y de laboratorio satisfactorios para el control biológico en la sobreproducción hormonal (ACTH 30 pg/ml).

Se continuó el seguimiento y un año después de la segunda cirugía se agregaron nuevos signos de recurrencia. Aún sin alteraciones del campo visual, presentó ACTH de 110 pg/mL, Cortisol de 147 mcg/mL y HC de 6 ng/mL. Actualmente se conoce que hasta un 30% de los pacientes con este tipo de adenomas pueden presentar recidiva tumoral.

Considerando que fue intervenida quirúrgicamente en dos ocasiones, lo que se le ofreció fue radiocirugía con la finalidad de preservar la reserva hormonal hipotalámica, ya que la radioterapia externa convencional puede producir disfunción hipotalámica en el 80% de los pacientes.

La RM previa al tratamiento con Gamma-Knife mostró un volumen tumoral de 763 mm<sup>3</sup>. Se le dió una dosis máxima al centro de 69.77Gy, dosis periférica de 30 Gy con un porcentaje de isodosis de tratamiento de 43%. Dos disparos con colimador 8 mm y cuatro disparos con colimador 4 mm. Hasta el momento, 53 meses después de haber sido intervenida, la paciente refiere un buen control hormonal y del volumen tumoral con disminución considerable de los síntomas. Sin embargo, ella regresó a Venezuela y no hemos podido obtener los valores de laboratorio y volúmenes tumorales por RM subsecuentes para este protocolo.

**Adenomas Hipofisarios Mixtos Productores de HC y PRL.  
(GKMS69,GKSJ127,GKSJ74,GKSJ67)**

Se realizó cirugía estereotáctica con Gamma-Knife a cuatro pacientes con diagnóstico clínico de adenomas mixtos productores de hormona de crecimiento y prolactina. Dos de ellos habían sido intervenidos quirúrgicamente vía TSE, y uno había recibido además radioterapia fraccionada convencional de 20 Gy. La respuesta a la radiocirugía se presenta en la *tabla 6*.

**Tabla 6. Características de los pacientes con adenomas funcionantes productores de HC y PRL.**

Pacientes HC y PRL	Dosis Max/Perif.	Terapia Supresión	HC pre-GK	PRL pre-GK	Alteración visual	Volúmen pre-GK	Seguimiento	PRL post-GK	HC post-GK	Volúmen post-GK
GKMS69 Hombre 37 años	50/25 Gy	No	23 ng/ml	121 ng/ml	No	2,646mm <sup>3</sup>	3 meses	110ng/ml	20ng/ml	2,116mm <sup>3</sup>
GKSJ127 Mujer 22 años	50/25 Gy	Si	54 ng/ml	89 ng/ml	No	2,047mm <sup>3</sup>	32 meses	2 ng/ml	9.2 ng/ml	1,126mm <sup>3</sup>
GKSJ74 Mujer 16 años	50/25 Gy	Si	36 ng/ml	40 ng/ml	Si	3,307mm <sup>3</sup>	51 meses	18.2 ng/ml	5 ng/ml	577 mm <sup>3</sup>
GKSJ67 Hombre 39 años	70/21 Gy	Si	56ng/ml	115 ng/ml	Si	9,943mm <sup>3</sup>	60 meses	12 ng/ml	3ng/ml	3,100mm <sup>3</sup>

Los resultados de laboratorio post Gamma-Knife se obtuvieron después de un período de seguimiento promedio de 36.5 meses (3-60 meses). Los niveles de hormona de crecimiento se normalizaron en 3 de los pacientes después de los 9 meses y a pesar de tomar bromocriptina como terapia de supresión para su control, este fue más estable y la dosis se redujo en los tres a la mitad. Los tres pacientes con HC normal refirieron disminución en sus características acromegálicas, con un porcentaje de efectividad en la reducción de HC sérica de 83.4%, 96.2%, y 94% a los 32, 51 y 60 meses respectivamente.

Los niveles de prolactina también se modificaron favorablemente en los 3 pacientes con seguimiento mayor a los 3 meses con porcentajes de efectividad de 96.3%, 50%, y 78.6% a los 32, 51 y 60 meses respectivamente. El grado y estadiaje de Knosp y Hardy Vezina se muestra en la *tabla 8*. Dos de ellos (GKSJ74 y GKSJ67) presentaban alteraciones visuales previas al tratamiento con Gamma-Knife, mismos que refirieron mejoría sostenida hasta el momento del seguimiento 51 y 60 meses después..

El control del crecimiento tumoral se logró en el 100% de los 4 pacientes consiguiendo buenos porcentajes de reducción en el volumen tumoral promedio 54.3% (21-82.5%) y efectividad del tratamiento promedio 45.6% (17%-79%). ( $p=0.001$ )

Las dosis de tratamiento se impartió de la manera mostrada en la *tabla 7*, observando que los valores tanto de HC y PRL disminulan a partir del sexto mes post-tratamiento dando un porcentaje de reducción durante el seguimiento para HC de un 5.3%-17% (media 12%) y para PRL de 2.2%-45% (media 19.2%).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Tabla 7.** Efectos de la radiocirugía en niveles de HC y PRL en pacientes con Adenomas Funcionantes Mixtos n=4, seguimiento promedio de 36.5 meses (3-60 meses).

	HC ng/ml	PRL ng/ml	Dosis Máxima	Dosis Periférica	% Isodosis Tx.
GKMS69	21(20-23)	115(110-121)	50	25	50
GKSJ127	31( 3-54)	45 ( 2-89)	50	25	50
GKSJ74	20 ( 3-36)	38 (18-40)	50	25	50
GKSJ67	29 ( 3-56)	63 (12-115)	70P	21	30

### **Adenoma Hipofisiario productor de HC.**

La paciente de 48 años de edad acudió por diagnóstico de adenoma de hipófisis productor de hormona de crecimiento. Tratado 3.5 meses antes con cirugía frontolaterobasal derecha. Presentó como complicación quirúrgica una fistula de LCR nasal que se encontraba en fase resolutive. Existía déficit campimétrico de cuadrantanopsia superior izquierda en ambos ojos. Refería cefalea moderada a intensa, fenotipo acromegálico, hipertensión arterial y cifras altas de glucosa controladas con medicamentos para tal efecto, pero aún sin ningún tratamiento supresor de hormona de crecimiento. El perfil hormonal mostraba adecuada reserva en el perfil tiroideo, hormona de crecimiento de 3 ng/ml. y somatomedina C (IGF 1) de 240 ng/ml.

El estudio de RM mostraba un tumor residual intraselar de aproximadamente 3,400 mm3, con predominio de hipocaptación en la hemisilla izquierda e hipercaptación en hemisilla derecha, que se continuaba con el tallo hipofisiario sin contacto directo con el nervio óptico derecho. Catalogada como Knosp II y Hardy-Vezina III.

Se decidió dar tratamiento con Gamma-Knife administrando una dosis máxima de 51.11 Gy, dosis periférica de 23 Gy con un porcentaje de isodosis de tratamiento de 45%, llegando a un total de 11 disparos. Se verificó dosis máxima a la porción ventral de la vía visual menor de 10 Gy.

Actualmente lleva un seguimiento de 6 meses en los que la paciente refiere mejoría de la sintomatología, y una disminución favorable en sus exámenes de laboratorio y RM de control, con un volumen de 2,409 mm3.

Demostando un buen control del volumen tumoral con un porcentaje de reducción de 30% a 6 meses, y una efectividad de 70%. (p=0.0001)

### **Adenomas Hipofisiarios productores de Prolactina.**

**(GKMS18, GKMS53, GKMS82, GKSJ152, GKSJ65)**

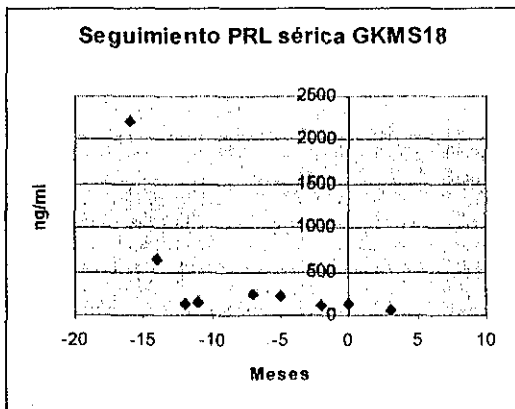
Se realizó radiocirugía con Gamma-Knife a 5 pacientes con prolactinomas. El primero fue un paciente de 26 años de edad con antecedente de haber sido sometido a diferentes procedimientos quirúrgicos en la infancia adenoidectomía, amigdalectomía, descenso testicular por criptorquidia, así como mastectomía reductiva izquierda 2 años previos a su ingreso a la Unidad Gamma-Knife.

Él inició su padecimiento actual hace 2 años al notar aumento de volumen en mama izquierda, por lo que decidió la mastectomía izquierda. Se le detectó galactorrea y su médico solicitó perfil hormonal que demostró una prolactina de 2,200 ng/mL. Al realizar estudio de RM se encontró una lesión selar compatible con macroadenoma de hipófisis productor de prolactina, con un volumen aproximado de 8,488 mm3. Fue valorado por endocrinólogo quien inició tratamiento a base de Quinagolida 25 mcg en dosis hasta de 150 mcg al día, lográndose un descenso en el nivel de prolactina a 124 ng/ml. Se le realizaron estudios campimétricos y neuro-otológicos reportándose dentro de límites normales.

Clinicamente el paciente refería disminución en la libido, galactorrea, impotencia, redistribución de la grasa corporal, discreta ginecomastia, vértigo y aumento de peso.

Se decidió dar tratamiento con gamma-knife con una dosis máxima de 40 Gy, dosis periférica de 20 Gy y un porcentaje de isodosis de 50% completando un total de 13 isocentros. Hasta el momento el paciente ha reportado disminución de la sintomatología. Se ha logrado reducir la dosis de Quinagolida a 100 mcg al día, mejorando su control hormonal con un último reporte de prolactina sérica de 56 ng/mL, lo que equivale a un porcentaje de reducción de 45% y efectividad del 55% en un seguimiento de 3 meses. (p=0.05) (Figura 2)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Figura 2.** Valores de prolactina sérica del paciente GKMS18. Tiempo 0 en el eje de las X es la fecha de Gamma-Knife

El siguiente caso trata de una paciente de 42 años de edad con diagnóstico de adenoma hipofisiario grado III E de Hardy-Vezina y Knosp 3 con extensión al seno cavernoso izquierdo. La paciente fue intervenida quirúrgicamente por vía transeptoescfenoidal un mes después de realizado el diagnóstico con resección parcial de la lesión por la inaccesibilidad al seno cavernoso. Recibió tratamiento coadyuvante tres meses después con radioterapia en dosis de 60 Gy, en 30 fracciones, utilizando un acelerador lineal de 30 Mev, tres campos directos en una primera fase, y respaldo con las curvas de isodosis idóneas para el tratamiento. Se efectuaron las sesiones de localización y simulación durante el proceso, necesarias para el control de calidad. Sin embargo, a un año de instaurado este manejo la paciente no presentaba mejoría, persistía con hiperprolactinemia (promedio 32.3 ng/ml.), y galactorrea a pesar del tratamiento con bromocriptina 15 mg al día. Aún sin afección de campos visuales, ya iniciaba con datos de hipotiroidismo que su endocrinólogo detectó y manejó con terapia sustitutiva. Ante el riesgo de recidiva tumoral y afección neurológica, se propone tratamiento con Gamma-Knife.

El tratamiento se realiza con una dosis máxima de 44 Gy, dosis periférica de 20 Gy y un porcentaje final de isodosis de tratamiento de 50% para un volumen tumoral de 2,205 mm<sup>3</sup>.

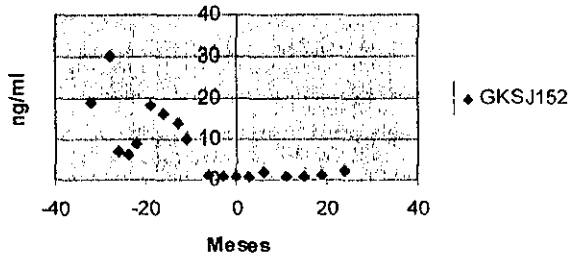
Actualmente la paciente ha cumplido un periodo de seguimiento de 30 meses, refiriendo gran mejoría clínica, manejo únicamente a base de bromocriptina 2.5 mg al día en ausencia de déficit visual o campimétrico. El último reporte de prolactina sérica es de 2.6 ng/ml, con un volumen tumoral por RM de 826 mm<sup>3</sup>. Lo que significa una reducción de 37.4% y una efectividad de 62.5%. (Figura 3)

El tercer paciente que se describe a continuación fue un caso difícil por tratarse de un adenoma hipofisiario invasor recidivante productor de prolactina, en un hombre de 47 años de edad. Se contaba con el antecedente de parálisis del tercer par izquierdo como complicación transoperatoria de una crancotomía descompresiva. Recibió tratamiento con Gamma-Knife un año después a la cirugía como terapia coadyuvante, a dosis máxima de 30 Gy, dosis periférica de 15 Gy con porcentaje de isodosis del 50%. Posteriormente presentó déficit visual progresivo en el ojo izquierdo.

Un año después se evidenció en una RMN de control que el adenoma mostraba las mismas características de invasión al seno cavernoso del lado izquierdo, pero con reducción del efecto compresivo hacia el puente y mesencefalo. El tumor no parecía haber crecido, sino por el contrario, tenía disminución de señal en su mayor parte e inclusive, tanto el nervio óptico como el tracto óptico izquierdos tenían mayor separación de la superficie del tumor. El quiasma óptico se apreciaba con mayor claridad, y caudalmente el trayecto del tracto óptico izquierdo, dejaba de tener contacto con la superficie del tumor en comparación con imágenes previas. Dicha porción de la vía visual de acuerdo al plan original de RMN fue incluida en la isodosis del 30% (9 Gy), lo cual está dentro de la dosis de seguridad por debajo de los 10 Gy. En conclusión existió control de crecimiento tumoral en la porción dorsal y caudal, pero se planteó la posibilidad de reintervención quirúrgica descompresiva transesfenoidal en caso de

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### PRL sérica de paciente GKSJ152



**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**Figura 3.** Valores de prolactina sérica del paciente GKSJ152. Tiempo 0 en el eje de las X es la fecha de Gamma-Knife.

detección por RM de pérdida de control del crecimiento tumoral. El volumen al año del tratamiento con radiocirugía fue 24 x 22 mm en relación con un previo de 30 x 28 mm con datos de radionecrosis. Diecisiete meses después bajo acuerdo con el paciente se realizó nuevamente tratamiento del tumor con Gamma-Knife, indicándose para las características y volumen de 12,789 mm<sup>3</sup> una dosis máxima de 30 Gy, periférica de 15 Gy, y un porcentaje de isodosis de 50%. El seguimiento del paciente hasta el momento es de 54 meses desde su primera intervención, y de 36 meses a partir de la segunda. Se encuentra estable refiriendo déficit visual y campimétrico semejante al de hace 54 meses, con disminución en la aparición de cefaleas así como en el control y cifras laboratoriales de hiperprolactinemia. Se ha logrado buen control del crecimiento tumoral con un volumen a 54 meses de su primera intervención de 6,930 mm<sup>3</sup>, es decir una reducción del 45.8% y una efectividad del 54.1%.

El caso siguiente es de una paciente de 36 años de edad con antecedente de tres rinoseptoplastias por disfunción septal que inicia 5 meses antes de su ingreso con amenorrea y galactorrea, niega embarazos previos, y refiere fatiga fácil, sensación de pesantez occipital, cefalea e insomnio. Los estudios de laboratorio demostraron un perfil hormonal de tiroides normal, y dos determinaciones de prolactina que reportaron 20.9 ng/mL y 14.6 ng/mL.

El estudio de resonancia magnética dinámica con gadolinio demostró aumento de la glándula hipófisis por un proceso neofornativo que sustituye la adenohipófisis. Debido a que la prolactina era normal no había opción de tratamiento médico con agonistas dopaminérgicos por lo que se le propuso tratamiento con radiocirugía gamma para control de la tumoración. Por otra parte, el antecedente de cirugías múltiples en el septum nasal, representaría un riesgo alto de disfunción nasal permanente de someterse a una cirugía TSE, por el proceso adherencial postoperatorio.

Se dió una dosis máxima al centro de 41.6 Gy, periférica de 20 Gy y un porcentaje de isodosis del 48% a un volumen aproximado de 761 mm<sup>3</sup>. Actualmente cursa su sexto mes de seguimiento, con una última RMN que demuestra una reducción tumoral de 12.2% y efectividad del 87.7% con un volumen de 668 mm<sup>3</sup>. Los niveles séricos de prolactina por laboratorio se han mantenido hasta el momento dentro de límites normales altos, cedió la galactorrea pero aún persiste con amenorrea y tendencia a cuadros depresivos.

El último caso tratado en la Unidad Gamma Knife de Médica Sur de prolactinoma, sólo cuenta con un mes de seguimiento. Se trata de una mujer de 46 años de edad con diagnóstico de macroadenoma hipofisiario funcionante productor de prolactina, que refería galactorrea intermitente, ciclo menstrual irregular, e hiperprolactinemia detectada y tratada desde hace 2 años con agonistas dopaminérgicos. Se le había realizado resección transeptoefenoidal 6 meses antes, encontrándose en la última resonancia de seguimiento una imagen paraselar izquierda de aproximadamente 8,079 mm<sup>3</sup>, que involucraba al seno cavernoso, y atrapaba el trayecto de la carótida cavernosa. No había déficit campimétrico y la prolactina sérica en ese momento fue de 23.3 ng/mL, por lo que se decide dar tratamiento con Gamma-knife a dosis máxima de 27.27 Gy, periférica de 15 Gy y un porcentaje de isodosis de 55%. Aún es muy pronto para realizar estudios de seguimiento, sin embargo la paciente clínicamente se refiere estable con disminución en la sensación de turgencia en ambas mamas, sin galactorrea y sin déficit visual.

**Tabla 8. Relación de antecedentes Quirúrgicos y de Radioterapia con Estadaje de Knosp y Hardy Vezina.**

Pacientes de 2 Centros GK en México		ADH Funcionante	Cirugía Pre-GK	Radioterapia pre-GK	Knosp pre-GK	Hardy Vezina pre-GK
GKMS17	Mujer 48 años	Si (HC)	TSE (1)	No	2	IIE
GKSJ60	Mujer 30 años	Si (HC,ACTH)	TSE(2)	No	1	IIE
GKMS69	Hombre 37 años	Si ( PRL, HC)	No	No	2	IIE
GKSJ127	Mujer 22 años	Si (PRL, HC)	No	No	1	IIIA
GKSJ74	Mujer 16 años	Si (PRL, HC)	TSE(1)	No	1	IIE
GKSJ67	Hombre 39 años	Si (PRL, HC)	TSE(1)	Si (20Gy)	2	IIIE
GKMS18	Hombre 26 años	Si (PRL)	No	No	1	IIIE
GKMS53	Mujer 36 años	Si (PRL)	Rinoseptumplastia (3)	No	0	IIID
GKMS82	Mujer 46 años	Si (PRL)	TSE (1)	No	2	IIE
GKSJ152	Mujer 42 años	Si (PRL)	TSE (1)	Si (60Gy)	3	IIIE
GKSJ65	Hombre 47 años	Si (PRL)	Cranectomía Descompresiva (1)	No	2	IIE
GKSJ145	Mujer 34 años	Si (ACTH)	No	No	2	IIE
GKMS13	Mujer 43 años	No	TSE(1)	No	1	IIE
GKMS26	Mujer 43 años	No	TSE(2)	No	2	IIE
GKMS49	Hombre 60 años	No	TSE (3)	No	1	IIIE
GKMS61	Hombre 54 años	No	No	No	0	IIA
GKMS81	Hombre 60 años	No	TSE (2) TC (1)	Si(60Gy)	2	IIE
GKSJ147	Hombre 42 años	No	TSE(1)	Si (20Gy)	2	IIE
GKSJ38	Hombre 46 años	No	TSE(1)	No	2	IIE

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## ADENOMAS HIPOFISIARIOS NO FUNCIONANTES.

Se obtuvieron imágenes de RMN de seguimiento sólo en tres de los 7 adenomas no funcionantes (42%), con un periodo de seguimiento de 6-12 meses. El volumen tumoral disminuyó en los tres pacientes demostrando un volumen de reducción promedio de 18.6% y una media en la efectividad para el control del crecimiento tumoral de 81.3%. (Tabla 9)

**Tabla 9.** Tabla de Volúmenes pre y post Gamma-Knife en 12 pacientes con Adenomas Hipofisarios de los que se obtuvo un seguimiento.

Pacientes		Volumen Pre-GK	Seguimiento	Volumen post-GK	Efectividad %	Vol. reducción %
Funcionante	GKMS17	3,400 mm <sup>3</sup>	6 meses	2,409 mm <sup>3</sup>	70%	30%
Funcionante	GKMS69	2,646 mm <sup>3</sup>	3 meses	2,116 mm <sup>3</sup>	79%	21%
Funcionante	GKSJ127	2,047 mm <sup>3</sup>	32 meses	1,126 mm <sup>3</sup>	55%	45%
Funcionante	GKSJ74	3,307 mm <sup>3</sup>	51 meses	577 mm <sup>3</sup>	17.44%	82.56%
Funcionante	GKSJ67	9,943 mm <sup>3</sup>	60 meses	3,100 mm <sup>3</sup>	31.17%	68.83%
Funcionante	GKMS53	761 mm <sup>3</sup>	6 meses	668 mm <sup>3</sup>	87.77%	12.23%
Funcionante	GKSJ152	2,205 mm <sup>3</sup>	30 meses	826 mm <sup>3</sup>	37.46%	62.54%
Funcionante	GKSJ65	12,789 mm <sup>3</sup>	54 meses	6,930 mm <sup>3</sup>	54.18%	45.82%
Funcionante	GKSJ145	854 mm <sup>3</sup>	30 meses	127 mm <sup>3</sup>	14.87%	85.13%
<b>No Funcionante</b>	GKMS13	2,200 mm <sup>3</sup>	12 meses	1,297 mm <sup>3</sup>	58.95%	41.05%
<b>No Funcionante</b>	GKMS49	3,000 mm <sup>3</sup>	7 meses	2,900 mm <sup>3</sup>	96.66%	3.34%
<b>No Funcionante</b>	GKMS61	791 mm <sup>3</sup>	6 meses	700 mm <sup>3</sup>	88.49%	11.51%

El seguimiento en todos los pacientes de la muestra se realizó durante  $26.0 \pm 6.4079$  ES meses, obteniendo un volumen inicial de  $3685.73 \pm 583.09$  ES y final de  $1915.18 \pm 1189.94$  ES lo que equivale a una  $p < 0.05$  y menor a .0001 a intervalos de confianza de 95 y 99%.(Tabla 10)

**Tabla 10.** Volúmenes en ambos grupos.

	Volumen inicial	Volumen final	P
<b>Funcionantes</b>	4319.00 $\pm$ 1589.53 ES	1933.75 $\pm$ 789.92 ES	<0.001
<b>No funcionantes</b>	1997.00 $\pm$ 645.71 ES	1865.66 $\pm$ 638.47 ES	<0.035

ES= Error Standard

En conclusión se puede inferir que no hay diferencia en el tratamiento con radiocirugía Gamma-Knife entre adenomas funcionantes y no funcionantes pues los resultados en volumen inicial pre-Gamma Knife y post-Gamma Knife son estadísticamente significativos en ambos.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## Déficits Neurológicos Nuevos

Hasta el momento, sólo un paciente con un macroadenoma invasor recidivante productor de prolactina, ha presentado déficit visual en el ojo izquierdo 4 meses después de ser intervenido con Gamma-Knife, aún cuando existía evidencia por RMN de reducción en el volumen tumoral. Es preciso mencionar que este paciente ya contaba con parálisis del III par izquierdo como complicación quirúrgica de una craneotomía previa. En la tabla siguiente se muestra la evolución de los pacientes que ya referían alteraciones visuales previas a la intervención con Gamma-Knife. (Tabla 11)

Tabla 11. Evolución del Déficit Visual Pre y Post- Gamma Knife.

Paciente	Alteración Visual	Seguimiento	Evolución
GKMS17	Cuadrantanopsia Sup. Izq. Ambos ojos	6 meses	Mejoría
GKSJ74	Paresia del VI y III par	51 meses	Mejoría
GKSJ67	Hemianopsia bitemporal	60 meses	Mejoría
GKSJ65	Déficit visual progresivo OI Parálisis III par izq. Complicación Qx. TC	54 meses	Peor
GKMS13	Cuadrantanopsia Homónima der.	12 meses	Mejoría
GKMS26	Hemianopsia bitemporal sec a TSE (2)	9 meses	Mejoría
GKMS49	Hemianopsia Inf. Izq.	7 meses	Igual
GKMS61	Hemianopsia bitemporal parcial	6 meses	Igual
GKMS81	Amaurosis en OD Hemianopsia temporal OI	1 mes	Igual
GKSJ147	Hemianopsia bitemporal	29 meses	Mejoría
GKSJ38	Hemianopsia Inf. Izq.	60 meses	Mejoría

Por lo anterior podemos concluir que de 11(57%) pacientes que ya presentaban alteraciones visuales antes de ser tratados con radiocirugía gamma-Knife, 7 (63.6%) mejoraron después de la intervención, 3(27.2%) permanecieron sin cambios y 1 (9%) empeoró.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



**Dosis de Tratamiento.**

En los 19 pacientes incluidos en el estudio se realizó una planeación cuidadosa y detallada, de acuerdo al tipo de adenoma, volumen y relación con la vía visual. Un plan de dosificación con un pico máximo de radiación al centro del tumor y una dosis de dispersión mínima en los tejidos vecinos. Los rangos de tratamiento para evitar daño a la vía visual fueron entre 8-10 Gy, nunca excediendo los 10 Gy.

En los 13 pacientes con adenomas funcionantes, se administraron dosis máximas al centro en un rango de 30-70 Gy, obteniendo una media de 47. Mientras que en los 6 pacientes restantes del grupo de adenomas no funcionantes la media fue tan sólo de 33 Gy, en un rango de 26.8-40 Gy. Las dosis fueron determinadas de acuerdo a los volúmenes predeterminados por imagen (TAC y RM) del tumor, empleando obturadores que las modifican de modo que se mantenga la dosis máxima a la vía visual por debajo de 10 Gy. La dosis también se ajustó de acuerdo a historia de exposición previa a radiación fraccionada. De acuerdo a estos estatutos la dosis periférica en el grupo de pacientes con adenomas funcionantes se mantuvo en un rango de 12-30 Gy con una media de 21.6 Gy, que fue 6.3 Gy mayor a la obtenida para adenomas no funcionantes que oscilaron en un rango de 13.5 a 20 Gy.

El porcentaje de isodosis de tratamiento y número de isocentros fue muy similar en ambos grupos obteniendo medias de 47% con 8 isocentros para los funcionantes y 46.5 % con 9 isocentros para los no funcionantes. (Tabla 12)

**Tabla 12.** Dosis de tratamiento en adenomas funcionantes y no funcionantes

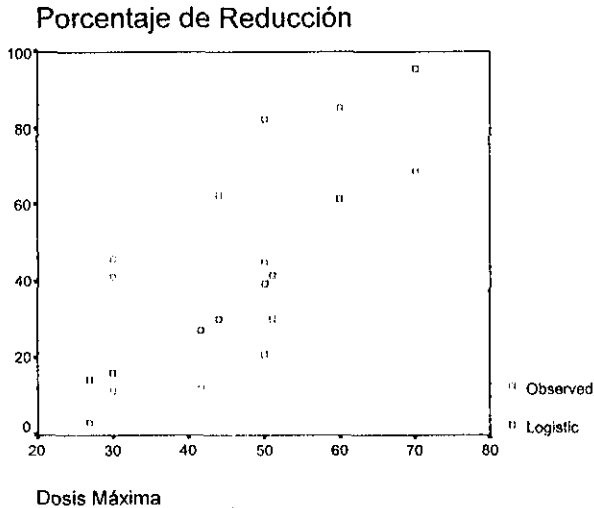
	N	Dosis Max. Gy	Dosis Perif. Gy	Isodosis Tx. %	# Isocentros
Funcionantes	12	47(30-70)	21.6(12-30)	47(30-55)	8(1-14)
No Funcionantes	7	20(26.8-40)	15.3(13.5-20)	46.5(40-54)	9(5-13)

En nuestra serie de 19 pacientes con adenomas hipofisarios, en un seguimiento promedio de 24 meses (3-60 meses) se logró obtener de 12 de ellos evidencia para un control en el crecimiento tumoral en el 100%. En los 7 restantes no fue posible recabar los estudios necesarios para esta valoración, por falta de apego de los pacientes a nuestro protocolo. Se observó que la dosis más efectiva en el porcentaje de reducción del volumen tumoral en adenomas funcionantes y no funcionantes era la dosis máxima. Se realizó una gráfica de regresión logística y mediante prueba de ANOVA se obtuvo una  $p=0.0311$  estadísticamente significativa para dosis máxima de 44 Gy (30-70). Por otro lado, se determinó que la dosis periférica no era estadísticamente significativa con una  $p=0.0765$  en dosis promedio de 20 Gy (12-30). (Figura 4)

Se debe considerar la limitación de la muestra tan pequeña y la mezcla de adenomas funcionantes y no funcionantes para la plena confiabilidad del análisis estadístico, ya que los adenomas no funcionantes reciben en general menores dosis en la periferia que los adenomas funcionantes. Además al intentar aplicar la misma prueba estadística para cada grupo de 6 adenomas funcionantes y 6 adenomas no funcionantes en forma independiente el análisis por el programa de SPSS 10 rechazó la muestra tan pequeña.

También debemos aclarar que la medición de los volúmenes tumorales post-RCGK no se realizó en todos los casos en el mismo periodo de tiempo, por lo que sería importante valorar en estudios posteriores bajo un mayor periodo de seguimiento y con una muestra más grande el efecto de la dosis en un tiempo establecido.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



**Figura 4.** Gráfica de regresión logística del porcentaje de reducción del volumen tumoral en adenomas hipofisarios funcionantes y no funcionantes de 12 pacientes. Se obtuvo mediante ANOVA una  $p=0.0311$  estadísticamente significativa para dosis máxima de 44 Gy (27-70)

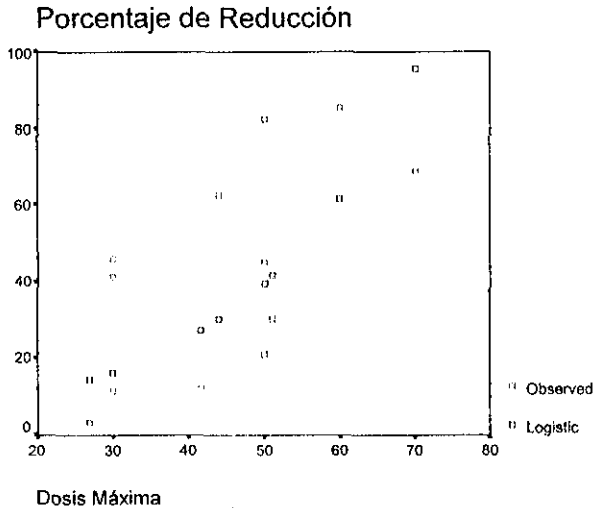
### Discusión y Conclusiones.

Los propósitos fundamentales del tratamiento de adenomas hipofisarios con Gamma-Knife son controlar el crecimiento neoplásico, con reducción del volumen tumoral, y corrección de las endocrinopatías. Las estructuras circunvecinas en especial la vía visual y el hipotálamo deben estar siempre preservadas, y la reserva funcional hipofisaria deberá conservarse al máximo. La dosis correcta debe ser aquella que produzca el efecto deseado en todos los casos.

Dentro de los factores que nosotros encontramos que podrían modificar el resultado se encuentran determinados por la dosis y definición precisa del tumor. Los tumores grandes con extensión supraselar en estadio IIA-E de Hardy Vezina son un verdadero problema debido a la proximidad con la vía visual que limita la dosis. En nuestra evaluación preliminar de 12 pacientes, con seguimiento promedio de 34 (3-60 meses), la dosis más efectiva en el porcentaje de reducción del volumen tumoral, en adenomas hipofisarios funcionantes, y no funcionantes ha sido la dosis máxima con una  $p=0.0311$  mediante prueba de ANOVA estadísticamente significativa para dosis máxima de 44 Gy (30-70). Por otro lado, se determinó que la dosis periférica no era estadísticamente significativa con una  $p=0.0765$  en dosis promedio de 20 Gy (12-30). (Figura 4) Se debe aclarar que la medición de los volúmenes tumorales post-RCGK no se realizó en todos los casos en el mismo periodo de tiempo, por lo que sería importante valorar en estudios posteriores bajo un mayor periodo de seguimiento y con una muestra más grande el efecto de la dosis en un tiempo establecido.

De acuerdo a estudios realizados en Pittsburgh y a hallazgos durante el análisis del presente estudio la dosis mínima necesaria para asegurar el control tumoral es de 12 Gy, sin embargo la radiosensibilidad de la vía visual en una única emisión de radiación aún no se ha determinado. (1) El hecho de realizar un protocolo clínico para evaluar este problema sería éticamente inapropiado por lo que existe una necesidad inminente de investigación a este respecto. De acuerdo al resultado que nosotros obtuvimos en la evolución del déficit visual pre y post- GK se puede concluir que de 11 (57%) pacientes que ya presentaban alteraciones visuales antes de ser tratados con RCGK, 7 (63.6%) mejoraron después de la intervención, 3 (27.2%) permanecieron sin cambios y sólo 1 (9%) empeoró. Ante

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



**Figura 4.** Gráfica de regresión logística del porcentaje de reducción del volumen tumoral en adenomas hipofisarios funcionantes y no funcionantes de 12 pacientes. Se obtuvo mediante ANOVA una  $p=0.0311$  estadísticamente significativa para dosis máxima de 44 Gy (27-70)

### Discusión y Conclusiones.

Los propósitos fundamentales del tratamiento de adenomas hipofisarios con Gamma-Knife son controlar el crecimiento neoplásico, con reducción del volumen tumoral, y corrección de las endocrinopatías. Las estructuras circunvecinas en especial la vía visual y el hipotálamo deben estar siempre preservadas, y la reserva funcional hipofisaria deberá conservarse al máximo. La dosis correcta debe ser aquella que produzca el efecto deseado en todos los casos.

Dentro de los factores que nosotros encontramos que podrían modificar el resultado se encuentran determinados por la dosis y definición precisa del tumor. Los tumores grandes con extensión supraselar en estadio IIA-E de Hardy Vezina son un verdadero problema debido a la proximidad con la vía visual que limita la dosis. En nuestra evaluación preliminar de 12 pacientes, con seguimiento promedio de 34 (3-60 meses), la dosis más efectiva en el porcentaje de reducción del volumen tumoral, en adenomas hipofisarios funcionantes, y no funcionantes ha sido la dosis máxima con una  $p=0.0311$  mediante prueba de ANOVA estadísticamente significativa para dosis máxima de 44 Gy (30-70). Por otro lado, se determinó que la dosis periférica no era estadísticamente significativa con una  $p=0.0765$  en dosis promedio de 20 Gy (12-30). (Figura 4) Se debe aclarar que la medición de los volúmenes tumorales post-RCGK no se realizó en todos los casos en el mismo periodo de tiempo, por lo que sería importante valorar en estudios posteriores bajo un mayor periodo de seguimiento y con una muestra más grande el efecto de la dosis en un tiempo establecido.

De acuerdo a estudios realizados en Pittsburgh y a hallazgos durante el análisis del presente estudio la dosis mínima necesaria para asegurar el control tumoral es de 12 Gy, sin embargo la radiosensibilidad de la vía visual en una única emisión de radiación aún no se ha determinado. (1) El hecho de realizar un protocolo clínico para evaluar este problema sería éticamente inapropiado por lo que existe una necesidad inminente de investigación a este respecto. De acuerdo al resultado que nosotros obtuvimos en la evolución del déficit visual pre y post- GK se puede concluir que de 11 (57%) pacientes que ya presentaban alteraciones visuales antes de ser tratados con RCGK, 7 (63.6%) mejoraron después de la intervención, 3 (27.2%) permanecieron sin cambios y sólo 1 (9%) empeoró. Ante

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

esto debemos preguntarnos el peso que en realidad tenía el hecho de que 10 (90%) de los 11 que manifestaban alteraciones visuales pre-GK, se sometieron a una o varias cirugías y 3 (27%) a sesiones de radioterapia previas. Hasta el momento, sólo se acepta el hecho de haber mantenido en todo momento precauciones mediante obturadores de cristalinos y planeación acusiosa, de una dosis máxima aceptada de 10 Gy a la vía visual. Es importante aclarar que el paciente que presentamos cuyo tumor continuo creciendo después de la primera radiocirugía y que presentó empeoramiento de la función visual tenía un tumor invasor muy agresivo, y se le ofreció esta oportunidad aún después de haber fallado el tratamiento médico convencional, la cirugía, y la radioterapia fraccionada

En nuestra serie de 19 pacientes con adenomas hipofisarios, en un seguimiento promedio de 24 meses (3-60 meses) se logró obtener de 12 de ellos evidencia para un control en el crecimiento tumoral en el 100%. En los 6 restantes no fue posible recabar los estudios de imagen necesarios para esta valoración, por falta de apego de los pacientes a nuestro protocolo.

El control biológico en nuestro paciente con adenoma productor de ACTH, a 30 meses de seguimiento, ha permanecido estable sin tratamiento médico supresor. Se ha observado mejoría clínica y un porcentaje de reducción en niveles de ACTH de 35%, demostrando una efectividad de 65%, sin insuficiencia hipofisaria. Rahn et al (2) reportó en 1991 una remisión de 82 y 100% en pacientes con enfermedad de Cushing tratados en base a imágenes de neumocisternografía y RM, respectivamente. En aquel grupo utilizaban hasta 4 sesiones con dosis de 70-100 Gy hasta inducir la remisión. No hubo insuficiencia hipofisaria en el grupo tratado bajo planeación con imágenes de RM pero el seguimiento es tan sólo de 2 a 4 años. En nuestro paciente la dosis máxima al centro fue de 60 Gy en una sola sesión con dosis periférica de 30 Gy, logrando hasta el momento un control del crecimiento tumoral y un porcentaje de reducción de 85% en 30 meses. No obstante, el seguimiento es muy importante, pues en otros estudios publicados por Ganz et al (3) se observó que en adenomas hipofisarios mixtos HC y ACTH, se lograba un control tumoral excelente de 93% sin incidencia de insuficiencia hipofisaria con dosis menores (50-60 Gy), pero con menor rango de curación en términos de la endocrinopatía. Durante un periodo de seguimiento de 18 meses, sólo 2 de 4 pacientes con enfermedad de Cushing y 1 de 4 pacientes con acromegalia lograron la remisión. Los 3 pacientes con prolactinoma del estudio y 2 de 3 pacientes con síndrome de Nelson mejoraron sin conseguir niveles hormonales normales. Los 3 pacientes que se curaron recibieron una dosis periférica de 25 Gy y una máxima al centro de 50-83 Gy (4) por lo que se sugiere que la dosis requerida para el control del crecimiento tumoral podría ser mucho menor que la requerida para el tratamiento de la endocrinopatía.

En 6 pacientes tratados con RCGK en nuestro estudio por adenomas productores de hormona de crecimiento, los niveles de HC, se normalizaron en el 66% y mejoraron en el 34 % restante, en un seguimiento promedio de 34 (3-60) meses. Los niveles de IGF-1 sólo se solicitaron en un paciente que tuvo una hormona de crecimiento de 3 ng/mL y una somatomedina C (IGF-1) de 240 ng/mL, y del cual se llevaron controles posteriores sólo con determinación de HC. Es importante resaltar y aclarar que esto no fue el protocolo ideal, ya que debido a que los niveles de HC tienden a fluctuar durante el día, y los de somatomedina C (IGF-1) se mantienen relativamente constantes, siempre es preferible seguir a los pacientes con acromegalia mediante esta determinación pues es de mayor utilidad y precisión.

Existen varios estudios en pacientes con acromegalia donde también Levy et al (5) reporta niveles de HC en una cohorte de 234 pacientes donde disminuyen un 70% durante el primer año y paulatinamente durante su seguimiento. Se mantuvieron niveles normales durante los 10 años subsiguientes de seguimiento. Por otra parte, Kjellberg y Kliman (6) encontraron que el 60% de los pacientes tenían una cifra de HC normal a los 24 meses posteriores al tratamiento de RCGK, y el 80% alcanzaban cifras de HC normales a los 48 meses post-tratamiento. No obstante, hay muy pocos estudios que realicen un seguimiento con determinaciones de IGF-1 por lo que sería de interés realizar uno en el futuro. Kondziolka et al (4) refiere que en una serie de 6 pacientes que presentaron disminución franca, 5 pacientes tenían HC normal y sólo 2 tenían niveles de IGF-1 normal.

Nuestra propuesta es que en la actualidad, ante los grandes avances tecnológicos y de técnicas de laboratorio, el seguimiento de pacientes con acromegalia se realice con determinaciones de HC y somatomedina C (IGF-1), pues hasta ahora tanto las series de reportes quirúrgicos y post-RCGK, no han sistematizado el IGF-1 como criterio de curación biológica. Se acepta actualmente como criterio de curación de la endocrinopatía un nivel de HC menor de 5 ng/mL, y en términos más estrictos una HC con prueba de supresión a la glucosa menor a 1-2ng/mL, con IGF-1 dentro de límites normales para la edad en las diferentes percentilas.

De los 9 pacientes con adenomas productores de prolactina fue notable encontrar que los niveles de PRL en 5 (55%) se normalizaron y en 4 (45%) mejoraron de manera considerable disminuyendo dosis de medicamentos supresores y facilitando su control. Aún cuando el porcentaje de reducción de PRL sérica fue de un 2.2-45% (media 19.2%) el tiempo de seguimiento es muy corto (3-60 meses) y quizás exista la posibilidad de que a largo plazo sus niveles de PRL continúen disminuyendo.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

Una diferencia importante entre nuestros resultados y aquellos obtenidos en pacientes tratados con radioterapia fraccionada es el hecho de que ninguno de nuestros pacientes ha desarrollado hipopituitarismo. Quizás esto se deba a la alta resolución obtenida de imágenes de RM y al avanzado equipo de computo con *software* especializado útil para distinguir tejido tumoral de tejido glandular normal. Así mismo, el bajo porcentaje de lesión a la vía visual se puede realizar gracias a una caída en la dosis de radiación en la periferia del tumor con la utilización de colimadores de diámetro pequeño. Es por esto que la radiocirugía expone a radiación un mucho menor volumen cerebral, por lo que hasta el momento no hay secuelas de crisis convulsivas, ni daño a la función intelectual.

Nuestros resultados también demuestran que la radiocirugía estereotáctica con gamma-knife tiene una muy baja morbilidad, pues la experiencia sigue incrementando el conocimiento sobre la tolerancia del nervio óptico, y salvo algunos pacientes con circunstancias especiales nosotros recomendamos la radiocirugía en todos los pacientes, sin límite de edad, que presenten un adenoma hipofisario que no ha tomado la vía visual.

La RCGK se ha convertido en una parte indispensable de nuestro plan de tratamiento interdisciplinario para el manejo de adenomas de hipófisis. En el futuro, creemos que la precisión en imagen, el diagnóstico endocrinológico exacto y la cuidadosa planeación, permitirán constantes progresos en los resultados. El hecho de que muchos de nuestros pacientes son casos muy difíciles con tumores extensivos e invasivos, tiende a subestimar la eficacia de esta metodología en el manejo de lesiones que son de configuración y tamaño óptimo.

Ante la alta frecuencia de cirugía parcial de adenomas hipofisarios y el habitual manejo con radioterapia fraccionada en el postoperatorio, nosotros recomendamos la RCGK como terapia de elección. Dentro de las complicaciones de la radioterapia está el daño a la vía visual, lo cual es relativamente raro con radioterapia fraccionada convencional si se administran 45-50 Gy en un lapso de 6 semanas. La neuropatía óptica es aún más rara en la actualidad con RCGK. Generalmente no ocurre si la dosis a los nervios ópticos es menor de 8-10 Gy. La utilización del acelerador lineal para radioterapia convencional, sin planeación estereotáctica en tumores hipofisarios se ha asociado a un alto número de complicaciones visuales, como se demostró en un estudio de Rocher et al (7) donde 12 de 42 sujetos tratados las presentaron, por lo que dejó de utilizarse. La emisión de radiación de esta manera es muy poco precisa en comparación con otras formas de radiocirugía estereotáctica.

Otra complicación tardía de la radioterapia convencional a la hipófisis, es el incremento en las probabilidades de desarrollar un segundo tumor cerebral. En una serie de Brada et al (8) en 334 pacientes con adenomas hipofisarios, tratados con cirugía conservadora y radioterapia convencional fraccionada (media 45 Gy), se desarrollaron tumores en 5 sujetos (2 astrocitomas, 2 meningiomas, 1 meningiosarcoma). El riesgo acumulado para esta complicación se calcula en 1.3% para los 10 primeros años y de 1.9% para los siguientes 20 años. El riesgo relativo para desarrollar un tumor cerebral no-hipofisario fue 10 veces mayor al de la población normal. Aún cuando no hubo riesgo para el desarrollo de tumores en alguna otra parte del cuerpo.

En el estudio de Simmons y Laws (9) se reportan 2 pacientes en quienes se desarrollaron gliomas cerebrales a los 11 y 18 años respectivamente, de haber recibido radiación fraccionada a la hipófisis. En su revisión de la literatura revelan otros 30 reportes de gliomas que se desarrollaron bajo circunstancias similares con una dosis promedio a la hipófisis de 53 Gy y una latencia de 10.6 años. Los gliomas eran histológicamente de alto grado, y ocurrían generalmente en sujetos jóvenes en el lóbulo temporal. Los pacientes con acromegalia tenían una mayor propensión de desarrollarlos. Por lo que Simmons y Laws concluyen que la radioterapia convencional fraccionada sólo debe utilizarse en circunstancias donde no exista la posibilidad para realizar radiocirugía estereotáctica. En nuestra experiencia concluimos que la RCGK es el tratamiento de elección en los adenomas hipofisarios que han sido resecaos de manera incompleta o con poco éxito por la vía trans-esfenoidal. En pacientes que rehusan o no les es propicio la practica de una cirugía trans-septo-esfenoidal, ya sea por intervenciones previas, alto riesgo anestesiológico, o tumor invasor con involucro del seno cavernoso es una excelente alternativa.

Anticipamos que el seguimiento continuo esperado de nuestros pacientes permitirá un análisis riguroso de los efectos de la Radiocirugía, y también conclusiones más definitivas respecto a este tratamiento para tumores de hipófisis.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Stephanian E., Lunsford LD, Coffey RJ, et al: Gamma Knife surgery for sellar and suprasellar tumours. *Neurosurg Clin North Am* 3:207,1992.
- 2.- Rahn T, Thoren M, Werner S: Stereotactic radiosurgery in pituitary adenomas; in Faglia G, Beck -Peccoz P, Ambrosi B, Travaglini P, Spada A (eds): *Pituitary Adenomas: New Trends in Basic and Clinical Research*. New York, Excerpta Medica, 1991, pp 303-312.
- 3.- 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 (supp 1): 30-37.
- 4.- Kondziolka D (ed), et al: *Stereotactic radiosurgery for Pituitary tumors; Radiosurgery 1996*. Basel, Karger, vol 1, pp 55-65.
- 5.- Levy RP, Fabrikant JI, Frankel KA, Phillips MH, Lyman JT, Lawrence JH, Tobias CA: Heavy-charged-particle radiosurgery of the pituitary gland: Clinical results of 840 patients. *Stereotact Funct Neurosurg* 1991; 57:22-35.
- 6.- Kjellberg RN, Kliman B: Lifetime effectiveness-- A system of therapy for pituitary adenomas , emphasizing Bragg peak proton hypophysectomy; in Linfoot JA (ed): *Recent Advances in the Diagnosis and Treatment of Pituitary Tumors*. New York, Raven Press, 1979, pp 269-288.
- 7.- Rocher FP, Sentenac I, Berger C, et al: Stereotactic radiosurgery: The Lyon Experience. *Acta Neurochir* 63:109, 1995.
- 8.- Brada M, Ford D Ashley S, et al: Risk os second brain tumour after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma. *BMJ* 304: 1343, 1992.
- 9.- Simmons NE, Laws ER Jr: Glioma occurrence after sellar irradiation: Case report and review. *Neurosurgery* 42: 172, 1998.
- 10.- Jackson Ivor et al., *Advances in Pituitary Tumor Therapy- Role of Gamma Knife Therapy in the Management of Pituitary Tumors—Endocrinology and Metabolism Clinics*, 28(1)March 1999, pp133-141.
- 11.- Backlund EO, Ganz JC, *Stereotactic Radiosurgery –Pituitary Adenomas: Gamma Knife—Mc Graw Hill, Inc* 1993, pp 167- 173.
- 12.- Masahiro Shin et al, Stereotactic radiosurgery for pituitary adenoma invading the cavernous sinus, *J Neurosurg (Suppl 3)* 93: 2-5, 2000.
- 13.- Zhang Nan et al, Radiosurgery for growth hormone-producing pituitary adenomas, *J Neurosurg (Suppl 3)* 93: 6-9,2000.
- 14.- Pan Li et al, Gamma Knife Radiosurgery as a primary treatment for prolactinomas, *J Neurosurg (Suppl 3)* 93: 10-13,2000.
- 15.- Landolt Alex M and Lomax Nicoletta, Gamma Knife Radiosurgery for prolactinomas, *J Neurosurg (Suppl 3)* 93: 14-18,2000.
- 16.- Masahiro Izawa, Kohtarou N, Tomokatsu H, Gamma knife radiosurgery for pituitary adenomas, *J Neurosurg (Suppl 3)* 93: 19-22, 2000.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

- 17.- Laws ER, Kamal T, Advances in Pituitary tumor Therapy, Endocrinology and Metabolism Clinics 28 (1), March 1999, pp119-132.
- 18.- Motti ED, Losa M, Pieralli S, et al: Stereotactic radiosurgery of pituitary adenomas. Metabolism 45: 111, 1996.
- 19.- 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, Neurosurg 33 (4) Oct 1993 pp 610-620.
- 20.- Losa M, Franzin A, Mangili F, et al; Proliferation Index of Nonfunctioning Pituitary Adenomas: Correlations with Clinical Characteristics and Long-term Follow-up Results., 47 (6) Dec 2000, pp 1313-1323.
- 21.- Tindall GT, Barrow DL. Disorders of the pituitary . St Louis: CV Mosby, 1986.
- 22.- Barrow DL, Mizuno J, Tindall GT, Management of prolactinomas associated with very high serum prolactin levels. J Neuro surg 1988; 68: 554-558.
- 23.- Morange-ramos I, Short-term endocrinological results after gamma-knife surgery of pituitary adenomas, Stereotact Funct Neurosurg, 1998 Oct; 70 Suppl 1: 127-38.
- 24.- Shimon I, Shlomo M, Management of Pituitary Tumors, Annals of Internal Medicine, 129 (6) Sept 1998, pp 472-483.
- 25.- Kondziolka D, Firlak AD, Lunsford LD, Complications of Stereotactic Brain Surgery, Neurologic Clinics, 16(1) Feb 1998 pp 35-55 .
- 26.- Ganz JC, Gamma Knife Surgery: A guide for Referring Physicians. Vienna: Springer-Verlag, 1993.
- 27.- Giovanelli M, Losa M, Mortini P, Surgical Therapy of Pituitary Adenomas, Metabolism, 45(8), Suppl 1 (August)1996: pp115-116.
- 28.- Pollock BE, Kondziolka D, Lunsford LD, et al: Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: imaging visual and endocrine results. Acta Neuro chir Suppl 62:33, 1994.
- 29.- Park YG, Gamma Knife surgery in pituitary microadenomas, Yonsei Med J, 1996 Jun; 37 (3): 165-73. (abstract)
- 30.- Yoon SC, Clinical results of 24 pituitary macroadenomas with linac-based stereotactic radiosurgery, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998 Jul 1; 41 (4):849-53. (abstract)
- 31.- Pan L, Pituitary adenomas: the effect of gamma knife radiosurgery on tumor growth and endocrinopathies , Stereotact Funct Neurosurg, 1998 Oct; 70 Suppl 1: 119-26 (abstract)
- 32.- Hayashi M, Gamma Knife radiosurgery for pituitary adenomas, Stereotact Funct Neurosurg, 1999;72 Suppl 1: 111-8. (abstract)
- 33.- Jackson IM, Gamma Knife radiosurgery for pituitary tumours, Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab - 1999 Oct; 13 (3):461-9.



# ANEXOS

*Anexo 1.* Planeación con Gamma-Plan Wizard 3  
definición del tumor y de la vía visual.



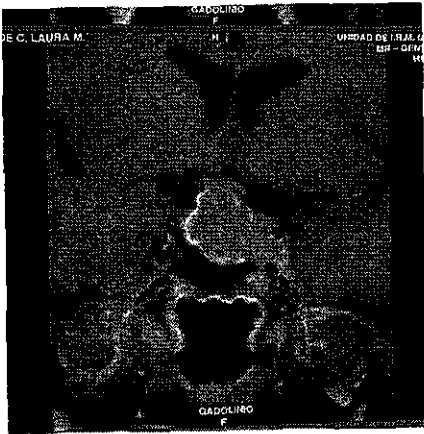
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



**Anexo 2.** Colocación del marco estereotáctico y burbuja de medición de contorno craneal.



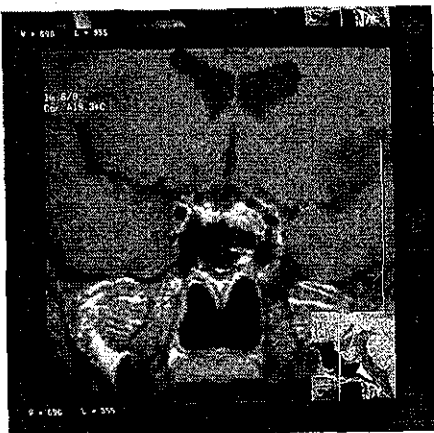
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



**CASO GKMS82.**  
 Imagen de macroadenoma hipofisiario.  
 Hardy Vezina II E y Knosp 2. Invasión  
 al seno cavernoso.



**CASO GKMS82**  
 Imagen de tumor residual paraselar  
 izquierdo, posterior a la resección TSE.  
 Involucra el seno cavernoso y la carótida  
 intracavernosa.



**CASO GKMS82**  
 Imagen 3 meses después al procedimiento  
 de Gamma-knife. Nótese la liberación del  
 seno cavernoso.

**TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN**