

1123



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MEDICO NACIONAL "SIGLO XXI"

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

"DR. BERNARDO SEPULVEDA G."

EVALUACION CLINICA Y BIOQUIMICA EN PACIENTES CON ACROMEGALIA SOMETIDOS A RADIOTERAPIA CONVENCIONAL COMO TRATAMIENTO SECUNDARIO

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE

ESPECIALIDAD EN ENDOCRINOLOGIA

P R E S E N T A

DRA. ADRIANA LETICIA VALDEZ GONZALEZ



IMSS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO: DR. MOISES MERCADO ATRI

ASESOR DE TESIS:

DRA. ANA LAURA ESPINOSA DE LOS MONTEROS SANCHEZ

MEXICO, D. F.

FEBRERO 2004



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.



DR. ANTONIO CASTELLANOS OLIVARES
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MÉDICA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI
"DR. BERBARDO SEPÚLVEDA G"



DR. MOISÉS MERCADO ATRI
JEFE TITULAR DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGIA
JEFE DE SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA
HOSPITAL ESPECIALIDADES CMN SXXI



DRA. ANA LAURA ESPINOSA DE LOS MONTEROS SÁNCHEZ
MEDICO DE BASE ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI
ASESOR DE TESIS



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

DELEGACION 3 SUROESTE D.F.
C.M.N. SIGLO XXI
IMSS HOSP. DE ESPECIALIDADES

RECIBIDO
02 MAR 2004
IV. EDUCACION E INVESTIG. MEDICA

INDICE

Resumen.....	2
Introducción.....	3
Planteamiento del problema.....	13
Hipótesis.....	13
Objetivos.....	14
Material y Métodos.....	15
Resultados.....	20
Conclusiones.....	28
Bibliografía.....	32
Anexo 1.....	37

RESUMEN

Introducción: Los tumores hipofisarios productores de hormona de crecimiento pueden responder a radioterapia, esta modalidad terapéutica se ha reservado como tratamiento coadyuvante. Múltiples estudios han demostrado una disminución lenta de los niveles plasmáticos de GH a 20-25 años del procedimiento, donde 70-90% de los pacientes alcanzan niveles de GH por debajo de 5 µg/L y normalización de IGF-1 del 36%. El uso de esta modalidad terapéutica es considerado en aquellos pacientes con macroadenomas hipofisarios productores de GH en quienes a pesar de tratamiento quirúrgico inicial e incluso reintervención no es posible alcanzar la meta de curación bioquímica.

Objetivo: Analizar los datos clínicos y bioquímicos de los pacientes de la clínica de acromegalia que han sido sometidos a radioterapia como tratamiento coadyuvante dada la ausencia de curación con cirugía, tratando de identificar el tiempo en que se modificaron dichos parámetros y de ser posible algún factor pronóstico en la respuesta a la radiación.

Material y Métodos: Se revisaron expedientes clínicos de los pacientes pertenecientes a la clínica de acromegalia del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, que han sido atendidos desde junio de 1993 a diciembre del 2003, que fueron tratados con cirugía hipofisaria y posteriormente con radioterapia. En todos los pacientes se registraron las determinaciones hormonales para valorar la función de hipófisis anterior, incluyendo curva de GH con carga oral de glucosa e IGF-1. Se analizaron los datos de GH con CTOG e IGF-1 antes y después de recibir radioterapia así como la presentación de complicaciones.

Resultados: Se revisaron los expedientes de 195 pacientes, veintinueve pacientes recibieron tratamiento con radioterapia como terapia coadyuvante por persistencia de acromegalia activa. El tiempo medio de seguimiento de los pacientes posterior a radioterapia fue de 4.7 años (rango 6 meses-38 años). Los niveles de GH basal posterior a radioterapia redujeron en 18 (69%) pacientes de 9.04 ± 7.94 a 2.92 ± 2.66 ng/mL. Siete pacientes (27%) alcanzaron un nivel de GH nadir durante CTOG menor de 1 ng/mL, en un periodo de tiempo posterior a radioterapia de 4.5 años (rango 9 meses-7 años). A 5 años de seguimiento el 23% de los pacientes lograron niveles de GH basal menores de 2.5 ng/ml, y 38.4% a los 10 años. Se observó normalización de IGF-1 en 3 (12%) pacientes, en un periodo menor de 5 años postradioterapia. Tres (12%) pacientes cumplieron los criterios de curación, siete (27%) fueron catalogados como discordantes, en todos los casos por GH < 1 ng/ml con CTOG pero con IGF-1 alta y 16 (61%) persisten activos al final del seguimiento. Nueve pacientes (35%) desarrollaron al menos una deficiencia hormonal de hipófisis anterior como consecuencia de la radioterapia.

Conclusiones: Es importante considerar que la radioterapia puede ser una herramienta útil en el tratamiento de acromegalia, sin embargo se requiere una mayor seguimiento de estos pacientes y siempre valorar la respuesta en función de los criterios actuales de curación para poder definir su eficacia.

INTRODUCCIÓN

La acromegalia es una enfermedad que ocurre con una incidencia anual de de 1:1000 pacientes, y una prevalencia de 1 en 20,000 (1). Es una enfermedad insidiosa cuyo inicio generalmente pasa desapercibido hasta que la progresión del crecimiento de tejidos blandos y huesos causa cambios en la apariencia. Los niveles elevados de hormona de crecimiento (GH) y factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1 (IGF-1) son puntos clave para el diagnóstico de esta patología.

El exceso de hormona de crecimiento ocurre generalmente en forma secundaria a un adenoma hipofisiario (99% de los casos). Estos tumores hipofisarios pueden ser somatotropinomas puros (60%) o mamosomatotropinomas. Habitualmente los tumores productores de GH son esporádicos, pero pueden ocurrir en el contexto del síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN 1). En raras ocasiones la acromegalia puede ser secundaria a hiperplasia del somatotrofo por producción ectópica de hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH), gangliocitomas o hamartomas en hipotálamo. La acromegalia también puede estar asociada a otros trastornos genéticos, como el síndrome de McCune-Albright, síndrome de Carney o acromegalia familiar (1).

Las características clínicas de la acromegalia se han atribuido a los niveles elevados de GH e IGF-1. En promedio 10 años o más pueden transcurrir entre el inicio de la enfermedad y el diagnóstico, dado que los efectos de la hormona de crecimiento sobre los tejidos blandos evolucionan lentamente (1-3).

Las manifestaciones clínicas pueden ser divididas en 3 categorías:

a) Cambios físicos, relacionado con el exceso de GH e IGF-1: crecimiento acral con aumento de partes blandas y de huesos que determina manos y pies grandes, aumento de perímetro craneal, prognatismo por crecimiento mandibular, desarrollo exagerado de la lengua, diastemas dentales, maloclusión dental y rasgos faciales toscos, hipertrofia laríngea y aumento de tamaño de senos paranasales que determinan una voz cavernosa, hipertrofia de tejidos blandos del tracto respiratorio superior que condicionan apnea del sueño, manos húmedas y pastosas, aumento de los surcos cutáneos, acantosis nigricans y piel aceitosa; se presentan también parestesias (síndrome del túnel del carpo) y síntomas osteomusculares, artralgias y debilidad muscular; por hipertrofia del cartilago se puede presentar osteoartritis degenerativa. La artropatía se puede presentar en el 70% de los casos. Hipertensión arterial se observa en 25% de los pacientes con supresión del eje renina-aldosterona, asociada a expansión de volumen plasmático y de sodio orgánico total, también se puede presentar cardiomegalia e insuficiencia cardíaca. Es importante hacer énfasis que la enfermedad cardiovascular es la causa más importante de mortalidad en pacientes acromegálicos, responsable del 60% de las muertes. Así mismo se presenta visceromegalia en general sin que se produzcan alteraciones funcionales. Se han reportado la asociación de neoplasias benignas y malignas, preferentemente en el tracto gastrointestinal, principalmente la presencia de pólipos benignos y cáncer de colon.

b) Cambios Metabólicos: asociados a retención de sodio, antagonismo insulínico, retención de fosfato, metabolismo anormal del calcio. Es frecuente la intolerancia a carbohidratos y la DM franca se diagnostica en 10%-20% de los pacientes, también cursan con dislipidemias. Algunos presentan elevación de niveles de fósforo, aumento en la

absorción y excreción de calcio que son secundarias a un incremento en la actividad de 1α -hidroxilasa.

c)Efectos locales: por efectos de la masa tumoral, incluyen cefalea que generalmente es severa, alteraciones en el campo visual por compresión del quiasma óptico, y paresia oculomotora debida a invasión al seno cavernoso por extensión lateral del tumor.

La morbi-mortalidad en acromegalia está significativamente incrementada. Se ha reportado cerca de 3 veces de incremento en el riesgo de mortalidad en pacientes con acromegalia, comparado con sujetos sanos determinado principalmente por enfermedad cardiovascular, trastornos respiratorios y diabetes mellitus (4). Algunos estudios muestran que el principal factor determinante en el incremento de la mortalidad son los niveles elevados de hormona de crecimiento (1).

Debido a que la secreción de GH es pulsátil, un nivel basal de hormona de crecimiento no es útil para diagnóstico. Cuando se sospecha acromegalia, es útil la medición de IGF-1 como escrutinio, lo cual debe ir seguido de medición plasmática de GH durante una curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG) de dos horas. La glucosa normalmente suprime la secreción de hormona de crecimiento, con niveles plasmáticos <1 ng/ml durante cualquier punto de la curva, en cambio en el caso de acromegalia la hormona de crecimiento no es suprimida e incluso se elevan los niveles con la carga de glucosa, por lo que una falta de supresión es definitivamente diagnóstica de la enfermedad. La localización anatómica se realiza por imagen de resonancia magnética (IRM) (1,4).

Los objetivos del tratamiento son eliminar los efectos compresivos del tumor y la normalización de los niveles de GH e IGF-1, preservando la función hipofisiaria. Los criterios actuales de curación indican una supresión < 1 ng/ml de GH posterior a una carga oral de glucosa y normalización de niveles de IGF-1 (5). Existen tres modalidades terapéuticas: cirugía, radioterapia y tratamiento médico.

La primera opción de tratamiento es la cirugía, a través de resección transesfenoidal del tumor. El éxito de la cirugía depende de la experiencia y habilidad del cirujano; en el caso de microadenomas en manos experimentadas, presentan curación del 50 al 80% de los casos, y para macroadenomas menos del 50% de los pacientes curan (1,4-6). Los efectos secundarios incluyen: hipopituitarismo en 20%, diabetes insípida permanente, fistula de líquido cefalo-raquídeo, hemorragia y meningitis en 10% de los casos (1).

Entre los agentes del tratamiento médico se encuentran: bromocriptina y cabergolide que suprimen los niveles de GH a menos de $5 \mu\text{g/L}$ en 15% de los pacientes. El análogo de somatostatina, octreotide, suprime la secreción basal de GH durante 5 horas tras la administración subcutánea de 50-100 μg . En un estudio posterior a 6 meses de tratamiento con 100 μg de octreotide subcutáneo cada 8 horas la secreción integrada de GH fue menor de $5 \mu\text{g/L}$ y de $2 \mu\text{g/L}$ en 50% y 25% de los pacientes, respectivamente; 70% de los pacientes normalizaron niveles de IGF-1 (1,7). Actualmente el octreotide de larga acción (octreotide LAR) del que se requiere una inyección mensual, se ha convertido en el tratamiento médico de elección. Con una dosis de 20-30 mg el 70% de los pacientes responden con niveles de GH menores de $2.5 \mu\text{g/L}$, y normalización de IGF-1 en 60-70% de los casos en 12 meses de tratamiento (1,8). En general cuando todos los datos de los análogos de somatostatina son combinados, la normalización de IGF-1 se observa en 60%

de los pacientes y la supresión de GH en el 50%, cuando se utilizan como tratamiento primario; incluso se obtiene disminución del tamaño del tumor en 48% de los casos, reduciendo la masa tumoral entre un 20-50% del tamaño inicial. (9). Otras de las nuevas terapias farmacológicas desarrolladas es el antagonista del receptor de GH, pegvisomant, que ha mostrado alcanzar normalización de los niveles de IGF-1 en 97% de los pacientes acromegálicos (10,11).

Dado que los tumores hipofisarios productores de hormona de crecimiento pueden responder a radioterapia, esta modalidad terapéutica se ha reservado como tratamiento coadyuvante. La radiación hipofisaria externa ha sido utilizada como opción en el tratamiento de acromegalia desde 1909 (12,14). Múltiples estudios han demostrado una disminución lenta de los niveles plasmáticos de GH a 20-25 años del procedimiento, donde 70-90% de los pacientes alcanzan niveles de GH por debajo de 5 $\mu\text{g/L}$ (13,14). Así mismo, además de un beneficio bioquímico, también conlleva un beneficio morfológico, dado que el tamaño tumoral reduce en 94% de los pacientes a 5 años y en 88% a 10 años (13, 15). El uso de esta modalidad terapéutica es considerado en aquellos pacientes con macroadenomas hipofisarios productores de GH en quienes a pesar de tratamiento quirúrgico inicial e incluso reintervención no es posible alcanzar la meta de curación bioquímica. Actualmente dado el advenimiento del octreotide, la radioterapia se encuentra ubicada como la tercera opción terapéutica precedida en primer lugar por la cirugía y después por los análogos de somatostatina. Sin embargo algunos autores consideran que como el manejo con octreotide únicamente controla la hipersecreción hormonal y no cura la enfermedad, debería de darse un mayor peso a la radioterapia.

En años recientes el uso de radioterapia en el tratamiento de acromegalia ha generado una considerable controversia llegando incluso a cuestionarse su papel dentro del arsenal terapéutico. Sobre todo por que el avance en relación al tratamiento médico ya mencionado y puesto que la morbi-mortalidad más alta de los pacientes acromegálicos continua presente durante el intervalo existente entre el procedimiento y la curación bioquímica..

El uso de a radioterapia convencional como opción de tratamiento en la acromegalia ha tenido como objetivos controlar el tamaño tumoral y la hipersecreción de hormona de crecimiento. Siendo un punto importante en aquellos casos con tumores de comportamiento agresivo con invasión local a estructuras adyacentes incluyendo seno cavernoso y el lóbulo temporal.

En relación al control de la hipersecreción de GH, existen diversos estudios clínicos que han valorado el efecto de la radioterapia a largo plazo, con resultados controvertidos. Algunos autores han reportado falta de eficacia del tratamiento con radioterapia en relación a parámetros bioquímicos. Barkan mostró que solo 5.3% de los pacientes normalizan niveles de IGF-1 a los 5 años de radioterapia (16). A su vez Van der Lely reportó falla de radioterapia en 37 pacientes acromegálicos ninguno normalizó IGF-1 a 7 años post-tratamiento (17). Tampoco Cozzi y colaboradores encontraron buenos resultados, describieron posterior a un seguimiento de 10 años en 72 pacientes, la normalización de IGF-1 en 16% de los casos y GH menor 2.5 mcg/l en 12% (18). En cambio otros autores han descrito resultados alentadores en cuestión de reducción tanto de valores de GH y de IGF-1. Swearingen presentó los datos de 45 pacientes 7 años después de radioterapia en quienes el 42% disminuyeron niveles de IGF-1 hasta parámetros normales (19). Thalassinos describió en 46 pacientes disminución de niveles de GH a < 2.5 ng/ml en 20%

de los casos, en esta serie no se realizó medición de IGF-1 (20). Biermasz reportó en su serie de pacientes que el 75% alcanzaron niveles de GH < 5 mU/l después de 5 años, 76% después de 10 años y 87% a los 15 años.; y los niveles de IGF-1 normalizaron a los 5 años en 60%, a los 10 años en 74% y a los 15 años en 84% de los casos (21). Jenkin observó que los niveles de GH < 5 mU/l fueron alcanzados en 36% de los pacientes a los 2 años, 44% a los 5 años, en 59% a los 10 años, con niveles normales de IGF-1 en 27% de los casos a los 3 años, 53% a los 7 años y 56% a los 10 años (22). Barrande con una serie de 128 pacientes y con un promedio de 11 años post-radioterapia observó niveles de GH con CTOG menor a 2 mcg/l en 61% e IGF-1 normal en 79% (23). Powell encontró IGF-1 normal en 40% y GH menor de 2.5 ng/mL en 44% (24). Nuevamente Bierzmasz reportó en 40 acromegálicos niveles de GH menor 5 mU/l a 5, 10 y 15 años de seguimiento en 75%, 76% y 87% respectivamente y valores normales de IGF-1 en 73% (25). Epaminonda y colaboradores reportaron normalización de IGF-1 y GH menor de 2.5 µl en 65% de los pacientes posterior a 15 años de seguimiento (26). Gutt reportó a 12 años de seguimiento GH menor de 1.6 µg/l e IGF-1 normal en 34% de sus pacientes (27).

En una revisión de varios estudios publicados, realizada por Barkan (13), encontró que la frecuencia de normalización de IGF-1 después de radioterapia convencional fue de 36%. Sin embargo observó que el número de pacientes perdidos durante el seguimiento fue significativo y en algunos los pacientes que completaron seguimiento a 15-20 años representaban el 10% del número inicial, lo cual limita la confiabilidad de los resultados.

Como se observa en el párrafo anterior los resultados de eficacia de la radioterapia para el control de la hipersecreción de hormona de crecimiento y de IGF-1 en pacientes con

acromegalia activa posterior a cirugía son muy heterogéneos. Resulta difícil con esta discrepancia poder realizar una conclusión del rol de la radioterapia en el tratamiento de acromegalia. Uno de los principales obstáculos para poder comparar los resultados es que los pacientes han recibido la radioterapia mediante técnicas diferentes (desde radioterapia externa convencional hasta radiocirugía con *gamma knife*), así como las diversas dosis aplicadas. Por otro lado, dado que algunos reportes fueron realizados utilizando criterios bioquímicos de curación distintos a los del consenso del 2000, los resultados no pueden ser analizados adecuadamente.

Por otro lado, la radioterapia no está exenta de efectos secundarios, el hipopituitarismo es el más frecuente observado en 50-60% de los pacientes (1, 12), y en algunos casos, poco habituales, presentan daño en el nervio óptico u oftalmoplejía, el cual está determinado por dosis total de radiación (12, 28). También se ha descrito el desarrollo de tumores malignos secundarios en 1.9% de los pacientes, reportándose casos que han desarrollado gliomas, meningiomas y sarcoma meníngeo (12,29-31). Del mismo modo la radioterapia parece interferir con la pulsatividad de hormona de crecimiento, lo cual podría ser la razón de la discrepancia entre los niveles de GH y de IGF-1 (32).

Inicialmente la técnica de radioterapia utilizada para el tratamiento de adenomas hipofisarios era la radioterapia convencional, la característica de esta es la aplicación de la dosis de forma fraccionada en varias sesiones involucrando el uso de 2-4 campos de rayos de radiación, con lo cual se trata de disminuir la dosis que reciben estructuras radiosensibles como el nervio óptico, quiasma y hipotálamo. En los años 60's del siglo pasado, Lars Leksell empezó a desarrollar la técnica de "radiocirugía estereotáxica" la cual consiste en la administración de una dosis alta de radiación aplicada en una sola sesión, a

un volumen intracraneano pequeño y bien definido por medio de localización estereotáxica administrando de esta forma múltiples haces de radiación angosta y convergente en un punto. Esto se realiza a través de una fuente de cobalto-60 mediante dos modalidades *gamma Knife* y acelerador lineal modificado (33,34). Los resultados obtenidos hasta el momento en pacientes acromegálicos muestran mejores resultados que la radioterapia convencional, observándose una disminución más rápida de los niveles de GH e IGF-1 (12, 35-37). Landolt comparó un grupo de pacientes con radiocirugía vs radioterapia fraccionada; en aquellos en los que se obtuvo normalización de ambos parámetros bioquímicos se observó a los 7.1 años con la técnica fraccionada y 1.4 años con *gamma knife* (35). En la revisión de Barkan en relación a la eficacia de la radiocirugía observó que el 33% de los pacientes alcanzaron normalización de valores IGF-1 y la toxicidad local en relación a daño del nervio óptico fue más frecuente que con radioterapia convencional (13).

Otro aspecto importante es que se han descrito factores predictores de la respuesta a radioterapia: perfil hormonal basal, tamaño del remanente, edad y tratamiento con octreotido durante la radioterapia. Se ha sugerido que la combinación de radioterapia con análogos de somatostatina puede reducir la respuesta a la radiación. Landolt reportó el seguimiento de 31 pacientes tratados con radiocirugía por acromegalia persistente, observando que en aquellos que fueron tratados con octreotido alcanzaron niveles normales de IGF-1 y GH posterior a un intervalo significativamente mayor que aquellos pacientes que no recibieron el medicamento. No observando diferencias significativas en relación a aspectos clínicos: sexo, edad, volumen tumoral, dosis de radiación, niveles basales de hormona de crecimiento e IGF-1 (38). Algunos autores han observado que los niveles hormonales antes de la radioterapia entre más altos se encuentren la respuesta de reducción de los mismos es más lenta.

Con todo esto, actualmente la radioterapia se considera una indicación de tratamiento en pacientes con acromegalia activa posterior a cirugía y que no responden o hay una respuesta suficiente con tratamiento médico o que este último no sea tolerado por el enfermo. También está indicada en caso de que la cirugía y el tratamiento médico estén contraindicados. Incluso también en aquellos pacientes que no lograron curación con cirugía y por costo no pueden ser tratados con análogos de somatostatina (12).

En nuestro centro hospitalario contamos con radioterapia convencional fraccionada, administrada mediante acelerador lineal. Convencionalmente se administran a los pacientes acromegálicos una dosis que oscila entre 50-54 Gy aplicada a través de 3 campos (2 laterales y 1 anterior).

Por todo lo anterior es importante conocer los resultados obtenidos clínica y bioquímicamente con la serie de pacientes de nuestro hospital sometidos a radioterapia posterior a tratamiento quirúrgico fallido. La finalidad de nuestro estudio es analizar los datos clínicos y bioquímicos de los pacientes de la clínica de acromegalia que han sido sometidos a radioterapia como tratamiento coadyuvante dada la ausencia de curación con cirugía, tratando de identificar el tiempo en que se modificaron dichos parámetros y de ser posible algún factor pronóstico en la respuesta a la radiación.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.-¿Cuántos pacientes con acromegalia activa posterior a tratamiento quirúrgico que han sido sometidos a radioterapia convencional como terapia coadyuvante han alcanzado valores de IGF-1 y GH considerados de curación?

2. ¿Cuánto tiempo después de la radioterapia los pacientes con acromegalia alcanzan niveles de IGF-1 y GH considerados de curación?

3. ¿Es posible identificar algun(os) factor(es) predictores de la respuesta a la radioterapia convencional en los pacientes con acromegalia de nuestro hospital?

HIPÓTESIS

Hipótesis Positiva:

El tratamiento coadyuvante con radioterapia es efectivo en pacientes con acromegalia, logrando normalizar los niveles tanto de IGF-1 como de GH.

La radioterapia requiere de un largo tiempo de evolución para que los pacientes con acromegalia consigan IGF-1 y GH normales.

Existen factores pronosticos en la respuesta a la radioterapia

Hipótesis Negativa:

El tratamiento con radioterapia no es efectivo en pacientes con acromegalia, persistiendo elevados los niveles de IGF-1 y GH.

OBJETIVO

1. Describir la frecuencia de efectividad de la radioterapia convencional como tratamiento coadyuvante en los pacientes con acromegalia activa de nuestro hospital, determinando el porcentaje de aquellos que cumplen con criterios de curación bioquímica, así como de la persistencia o remisión del cuadro clínico.

2.-Evaluar cuanto tiempo de evolución post-radioterapia se requirió para normalizar los valores de IGF-1 y GH y para modificar el cuadro clínico en pacientes acromegálicos.

3.-Establecer si las características de los pacientes con acromegalia tratados con radioterapia que lograron curación difirieron de aquellos que persistieron activos de la enfermedad a pesar de haber recibido radioterapia.

MATERIAL Y MÉTODOS

1.-Diseño del estudio:

Es un estudio de cohorte transversal

2.-Universo de trabajo

Se estudiarán a los pacientes con acromegalia activa que han sido previamente tratados con cirugía de hipófisis y posteriormente con radioterapia convencional; pertenecientes a la clínica de acromegalia del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, que han sido atendidos desde junio de 1993 a diciembre del 2003.

3.-Descripción de las variables

Variable Independiente:

-Tratamiento con radioterapia convencional

Variable Dependiente

-Normalización de los niveles de IGF-1 y GH

4.-Selección de la muestra

a) Tamaño de la muestra:

El tamaño de la muestra será determinado de acuerdo al número de pacientes que recibieron radioterapia como parte del manejo de acromegalia.

b) Criterios de selección

I Criterios de inclusión

Pacientes con diagnóstico de acromegalia activa tratados en forma primaria con cirugía de hipófisis, y en forma secundaria con radioterapia convencional

II Criterios de no inclusión

- Pacientes que no cuenten con evaluación hormonal completa
- Pacientes que no cuenten con determinación de IGF-1 o curva de supresión de GH con carga oral de glucosa.
- Pacientes que recibieron radioterapia en los últimos 6 meses previos a su ingreso al estudio
- Pacientes que no cuenten con un seguimiento clínico y bioquímico de al menos 1 año posterior a la radioterapia

5.-Procedimientos

Pacientes

Se realizará revisión de los expedientes clínicos de los pacientes correspondientes a la clínica de acromegalia del servicio de endocrinología del Hospital de Especialidades CMN SXXI, que han sido valorados desde enero de 1995 a diciembre de 2003; y se seleccionarán a aquellos que cumplan con los criterios de inclusión.

Los datos serán vertidos en una hoja de recolección de datos que contendrá: edad, sexo; los datos clínicos de acromegalia antes y después de recibir radioterapia (presencia o ausencia de acrocrecimiento, acrocordones, cefalea, sx. quiasmático, artralgias, atrapamiento neural, apnea del sueño, parestesias, hiperhidreosis, mialgias, fatiga, sinusitis); las características por resonancia magnética del tumor hipofisiario antes y después de la cirugía; los resultados hormonales de IGF-1 y de la prueba de supresión de GH con carga oral de glucosa (curva de GH), así como los resultados del resto de los ejes hormonales hipofisarios: LH, FSH, estradiol, testosterona, cortisol, TSH, T4 libre y prolactina, realizados desde la fecha de diagnóstico hasta la última valoración hormonal antes de su inclusión al estudio (anexo 1).

Los pacientes se clasificaron en 3 grupos: 1) Activos: con enfermedad activa si persistían con valores de IGF-1 elevados calculados para su edad y sexo y curva de GH con nadir arriba de 1 ng/mL posterior a la administración de carga oral de glucosa; 2) Discordantes: si solo uno de los dos parámetros (IGF-1 o curva de GH) se encontraba alto y el otro normal; y 3) Curados: cuando tanto IGF-1 como curva de GH cumplían con los criterios de curación aceptados en el consenso. Para catalogar en cada uno de estos grupos se tomó en cuenta la última valoración hormonal incluida en el expediente.

Los pacientes que continuaban con actividad bioquímica de acromegalia se les administró tratamiento con octreotide subcutáneo, en dosis promedio de 100 mcg c/8hrs y en algunos casos se añadió bromocriptina. Estos tratamientos fueron suspendidos 1-2 semanas previas a la realización de la curva de GH y medición de IGF-1.

Evaluación Hormonal

La curva de GH se efectúa con el paciente en ayuno, se canaliza una vena periférica, se administra una carga oral de glucosa de 75 gr, tomando muestras a los 0 minutos para GH, IGF-1, prolactina, cortisol, hormona luteinizante (LH), hormona foliculo estimulante (FSH), estradiol o testosterona, T4 libre, tiotropina (TSH); posteriormente a los 30, 60, 90 y 120 minutos solo para cuantificar GH.

La medición de GH se realiza mediante quimioluminiscencia con un analizador IMMULITE BTF de DPC con una sensibilidad de 0.01 ng/ml. La cuantificación IGF-1 se efectúa mediante radioinmunoanálisis (RIA) con valores normales de acuerdo a edad y sexo (anexo 2). En este estudio, de acuerdo a los últimos criterios de remisión del consenso del 2000 (5), se considera curación con un nivel de GH con carga oral de glucosa <1 ng/ml e IGF-1 normal ajustado a edad y sexo. La determinación del resto de estudios hormonales (LH, FSH, prolactina, estradiol, testosterona, T4L, TSH) se lleva a cabo por medio de quimioluminiscencia con un analizador IMMULITE BFT de DPC.

Radioterapia

Los pacientes, fueron referidos a recibir radioterapia al hospital de Oncología del mismo centro médico. Donde se administró radioterapia externa convencional por medio de un acelerador lineal, utilizando tres campos (dos laterales y un anterior), administrando una dosis de 50-54 Gy.

6.-Análisis Estadístico

Los datos se presentarán con base a parámetros de mediana y rangos, con desviaciones estándar.

Los resultados serán expresados como porcentajes de pacientes activos y curados posterior a la administración de radioterapia. Así mismo se analizaran los resultados hormonales de GH e IGF-1 de cada paciente para relacionar tiempo de evolución post-radioterapia con la normalización de GH e IGF-1. Se analizará también la evolución del cuadro clínico de los pacientes.

RESULTADOS

Se revisaron los expedientes de 195 pacientes de la clínica de Acromegalia del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades CMN SXXI, atendidos en el hospital de junio de 1993 a diciembre de 2003. A todos los pacientes se les realizó el diagnóstico de acromegalia de acuerdo a GH > 1 ng/mL posterior a CTOG e IGF-1 alta. Veintinueve pacientes recibieron tratamiento con radioterapia como terapia coadyuvante por persistencia de acromegalia activa posterior a manejo quirúrgico. Tres pacientes fueron excluidos del estudio debido a que recibieron radioterapia 6 meses o menos, antes de su inclusión al estudio. Por tanto el análisis se llevó a cabo con 26 pacientes, los cuales tuvieron valoración clínica y hormonal completa. De los cuales 19 (73%) son mujeres y 7 (27%) hombres, con edad media de 43.7 años (rango 22-69 años).

El tiempo medio de seguimiento de los pacientes posterior a radioterapia fue de 4.7 años (rango 6 meses-38 años), solo 1 paciente tuvo un seguimiento posterior a radioterapia mayor de 10 años. Los niveles de GH basales previos a la cirugía fueron $17.2 \text{ ng/mL} \pm 12.1 \text{ ng/mL}$ y los niveles posterior a cirugía y antes de radioterapia redujeron a $5.61 \pm 7.81 \text{ ng/mL}$.

Cabe mencionar que tres pacientes recibieron radioterapia en otro centro hospitalario, y uno de ellos recibió radiocirugía en un hospital del extranjero.

En cuanto al tamaño tumoral, valorado por estudio de RM, antes de la cirugía el 85% de los casos correspondía a macroadenomas hipofisarios y 15% a microadenomas. Posterior a cirugía y antes de recibir radioterapia 8 (31%) pacientes tenían un remanente

tumoral de > 1 cm, 12 (46%) pacientes presentaban un remanente ≤ 1 cm, en 2 (8%) no se observó remanente, y en 4 (15%) se desconoce si presentaban remanente tumoral .

Los pacientes fueron distribuidos en tres grupos de acuerdo al tiempo de seguimientos post-radioterapia: Grupo 1 seguimiento a 5 años: 20 pacientes, Grupo 2: seguimiento a 10 años: 5 pacientes, y Grupo 3: seguimiento > 10 años: 1 paciente.

Efectos de radioterapia sobre GH basal y curva de GH

Los niveles de GH basal posterior a radioterapia redujeron en 18 (69%) pacientes de 9.04 ± 7.94 a 2.92 ± 2.66 ng/mL. De los 8 pacientes restantes, en 6 casos no se contó con la determinación de GH basal pre-radioterapia y en dos se observó un discreto aumento de los niveles de GH basal de 3.6 a 4.6 ng/mL en un paciente, y en otro de 1.9 a 2.6 ng/mL.(gráfica 1).

Se observaron niveles de GH basal menores de 2.5 ng/mL en seis pacientes del grupo1 (23%), 4 pacientes del grupo 2 (15%), y 0 del grupo 3. (tabla 1). A 5 años de seguimiento el 23% de los pacientes lograron niveles de GH basal menores de 2.5 ng/mL, y 38.4% a los 10 años.

Siete pacientes (27%) alcanzaron un nivel de GH nadir durante CTOG menor de 1 ng/mL, en un período de tiempo posterior a radioterapia de 4.5 años (rango 9 meses-7 años).

Efectos de radioterapia sobre IGF-1

Los valores de IGF-1 (ajustados para edad y sexo) disminuyeron paulatinamente durante el seguimiento en 13 (50%) pacientes (gráfica 2).. En 6 pacientes se observó incremento de los niveles de IGF-1. El resultado de IGF-1 pre-radioterapia no se obtuvo en seis pacientes.

Se observó normalización de IGF-1 en 3 (12%) pacientes, en un período menor de 5 años postradioterapia. La IGF-1 se mantuvo alta en 88% de los pacientes.

Criterios de Curación

Únicamente 3 (12%) pacientes cumplieron los criterios considerados de curación (IGF-1 normal y supresión < 1 ng/mL de GH con CTOG). Del resto de los pacientes, siete (27%) fueron catalogados como discordantes, en todos los casos por GH < 1 ng/mL con CTOG pero con IGF-1 alta y 16 (61%) persisten activos al final del seguimiento.

Los tres pacientes considerados curados pertenecen al grupo 1 de seguimiento a 5 años, de los pacientes discordantes 4 pertenecen al grupo 1 y tres al grupo 2.

Predictores de Respuesta

Se valoró si el tamaño tumoral o los niveles basales de GH tuvieron influencia sobre la respuesta obtenido con radioterapia.

. De los tres pacientes que lograron curación 2 presentaban un remanente ≤ 1 cm y en un caso no se dispuso de estudio de RMN pre-radioterapia. Se observó que de los 8 pacientes con remanente tumoral > 1 cm, en dos casos (25%) bioquímicamente están discordantes y 6 (75%) se encuentran activos. Doce pacientes tenían remanente ≤ 1 cm, de los cuales: dos (17%) pacientes están curados, 3 (25%) son discordantes y 7 (58%) se encuentran activos. De los pacientes en que no se observó remanente tumoral un paciente está discordante y el otro activo. Los valores de GH basal pre y post-radiación comparativos con el tamaño tumoral se muestran en la tabla 2.

En cuanto a los niveles basales de GH, los pacientes que lograron curación tenían niveles pre-radiación de GH basal menor de 2 ng/mL, a excepción de 1 paciente (con GH basal de 9.2 ng/mL), pero en los tres casos el nadir de GH con CTOG fue de ≤ 1.4 ng/mL. Aquellos pacientes con niveles basales de GH mayores de 6 ng/mL tuvieron menor probabilidad de lograr curación durante el seguimiento.

Evaluación Clínica

En todos los pacientes se realizó registro de los principales síntomas de acromegalia (anexo 19, tomando en consideración su presencia e intensidad antes y después de cirugía, y pre y post-radioterapia. Todos los pacientes refirieron mejoría de la sintomatología posterior a tratamiento quirúrgico, notando recuperación en el 75% de los datos clínicos. No refiriendo cambios significativos posterior a recibir radioterapia.

Deficiencias de hormonales de hipófisis anterior

De los 26 pacientes incluidos en el estudio, nueve (35%) desarrollaron al menos una deficiencia hormonal de hipófisis anterior como consecuencia de la radioterapia.

De estos pacientes, cinco (19%) tuvieron hipotiroidismo, 6 (27%) hipocortisolismo y 6 (23%) hipogonadismo. Encontrándose disfunción de 3 ejes hormonales en 3 (12%) pacientes; déficit de 2 ejes en 3 (12%) pacientes, con alteración de solo un eje hormonal en 3 (12%) pacientes. (tabla 2).

El tiempo de evolución posterior a radioterapia en que se presentaron las deficiencias hormonales fue en general en promedio 1.86 ± 1.06 años. El hipogonadismo se observó a 1.5 ± 0.5 años post-radioterapia, el hipotiroidismo 1.53 ± 0.80 años y el hipocortisolismo en 1.96 ± 1.26 años.

No se observó ninguna otra complicación asociada a radioterapia.

Tabla 1 Niveles de GH pre y post-radioterapia

Tiempo Seguimiento Post-radioterapia	No. pacientes (%)	GH Basal Pre-radioterapia (ng/mL)	GH Basal Post-radioterapia (ng/mL)
5 años	19 (73%)	5.92 ± 8.50	3.24 ± 13.89
10 años	6 (23%)	4.52 ± 3.00	1.79 ± 2.83
> 10 años	1 (4%)	---	40
Todos	26 (100%)	5.61 ± 7.81	3.11 ± 13.72

* Paciente que recibió radioterapia en otro centro hospitalario

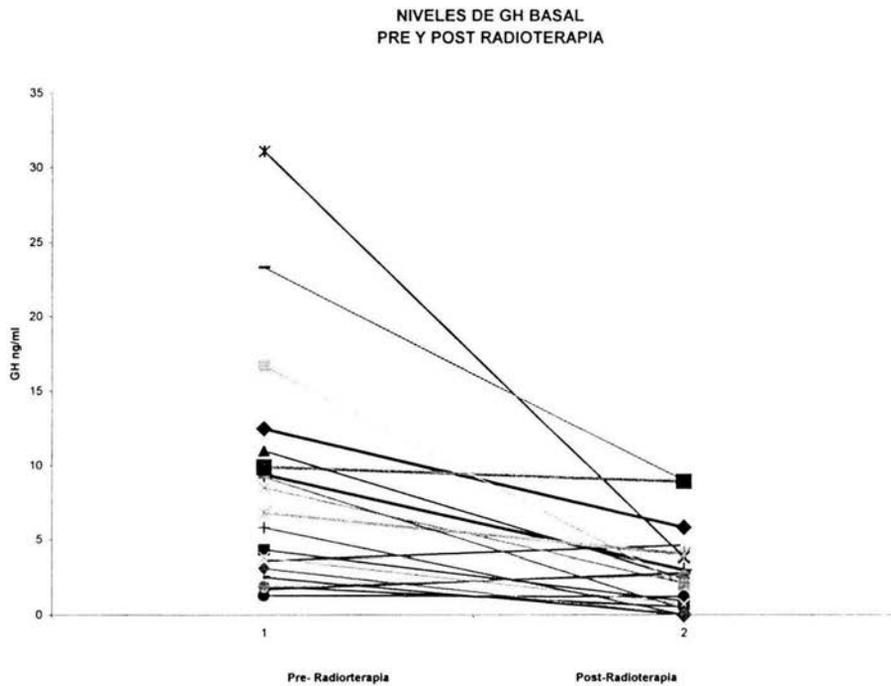
Tabla 2. Relación de tamaño tumoral con reducción de niveles de GH basal

Remanene tumoral Pre-radioterapia	No. Pacientes	GH Basal pre-radioterapia (ng/mL)	GH Basal post-radioterapia (ng/mL)	% reducción de GH Basal	No Pacientes Curados	No. Pacientes Discordantes
> 1 cm	8	6.94 ± 7.94	3.23 ± 21.35	53.4%	0	2
≤ 1 cm	12	5.40 ± 3.85	2.53 ± 3.66	53.1%	2	3
No remanente visible	2	7.19 ± 9.61	1.18 ± 0.91	83.5%	0	1
Presencia de remanente desconocida	4	7.68 ± 20.64	7.56 ± 17.72	1.5%	1	1

Tabla 3 Deficiencias hormonales hipofisarias en pacientes radiados

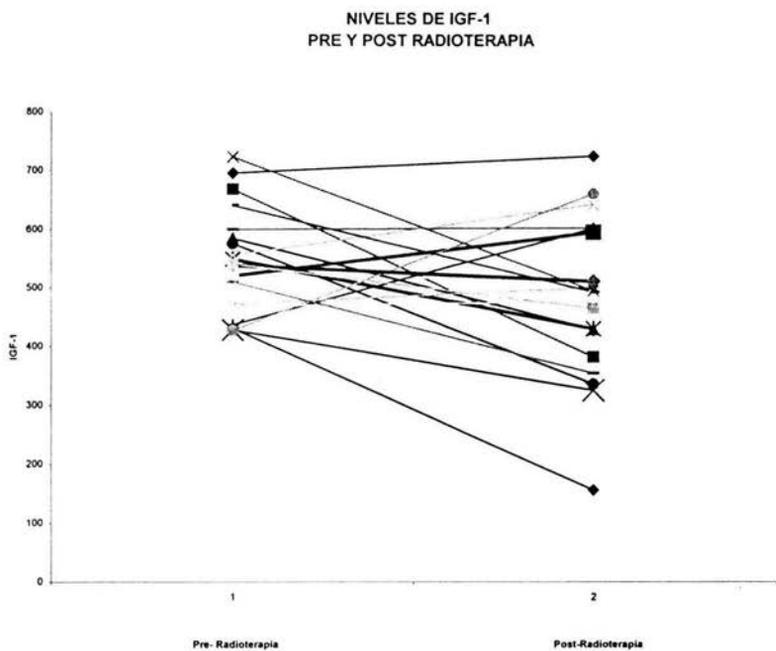
Deficiencia Hormonal Hipofisaria	No. Pacientes (%)	Tiempo de presentación post-radioterapia (años)
ACTH	7 (27%)	1.96 ± 1.26
TSH	5 (19%)	1.53 ± 0.80
LH/FSH	6 (23%)	1.50 ± 0.50
Total	9 (35%)	1.86 ± 1.06

Gráfica 1. Niveles de GH basal antes y después de radioterapia de pacientes con acromegalia*



*Se graficaron los datos de los pacientes que contaban con determinación de GH antes y después de radioterapia, excluyéndose a 6 pacientes que no tenían reporte de GH basal pre-radioterapia.

Grafica 2. Niveles de IGF-1 antes y después de radioterapia de pacientes con acromegalia *



*Se graficaron los datos de pacientes que contaban con determinación de IGF-1 antes y después de radioterapia, excluyéndose a 6 pacientes que no tenían nivel de IGF-1 pre-radioterapia.

CONCLUSIONES

El papel de la radioterapia en el tratamiento de la acromegalia ha ido evolucionando con el paso del tiempo junto con los avances en el tratamiento médico. En la mayor parte de los casos la cirugía es la primera opción de terapéutica en pacientes con acromegalia, lográndose curación en caso de microadenomas en 50-80% de los pacientes y en caso de macroadenomas en menos de 50% (1,4-6). Como segunda opción de manejo está el uso de agonistas de somatostatina (octreotide y octreotide de larga acción) y la radioterapia. Uno de las principales desventajas del uso de octreotide es su alto costo y la necesidad de mantener de forma continua el tratamiento médico. Por tal motivo, la radioterapia constituye una opción tratamiento en algunos casos seleccionados.

Con la radioterapia se han reportado reducción de niveles tanto de GH como de IGF-1, siendo estos datos bastante controvertidos, dado que por un lado algunos estudios han demostrado reducción de GH basal < 2.5 ng/mL en el 20-87% de los casos (20-27), mientras que en otros reportan fracaso de la radioterapia con solo una modesta reducción de niveles de GH y alcanzando una reducción < 2.5 ng/mL de GH basal en 12% de los pacientes (18). En nuestra serie de pacientes con acromegalia sometidos a radioterapia como terapia coadyuvante posterior a cirugía por persistencia de enfermedad activa, se observó que el 58% de los pacientes lograron una GH basal < 2.5 ng/mL. Tomando en consideración los actuales criterios de curación tomando en cuenta el nadir de GH durante CTOG < 1.0 ng/ml solo el 12% de los pacientes cumplieron con este criterio durante un promedio de 3.2 ± 1.79 años.

En cuanto a la normalización de IGF-1, se ha observado en estudios anteriores que va desde 0-84% (16-19, 25-27), lo cual representa un rango amplio de respuesta, que en algunos casos ha llevado a la conclusión de la falta de eficacia de la terapéutica con radiación y en otros a considerar una buena opción terapéutica. En nuestro estudio únicamente 3 (12%) pacientes lograron normalizar el valor de IGF-1 al final del seguimiento. Sin embargo nuestro período de seguimiento es corto (media 4.7 años) en comparación con el resto de los estudios que reportan un seguimiento mayor. Por otro lado, algunos autores han descrito una reducción más lenta de los niveles de IGF-1 con respecto a los de GH (39). Esto al parecer dado por que la radioterapia induce un patrón anormal de secreción y pulsatilidad de GH, con una mayor liberación de GH no pulsátil (32,40). De acuerdo a lo anterior, en nuestra serie observamos que los tres pacientes actualmente curados por efecto de la radioterapia, primeramente presentaron una disminución en el nivel de GH (aproximadamente en 1 año) y en 1-4 años después se obtuvo efecto en descenso de IGF-1. Así mismo 7 pacientes más han mostrado ya una reducción en el nivel de GH pero aún mantiene IGF-1 elevada.

Un punto importante a considerar que es que pocos estudios han tomado en cuenta los criterios de curación de acromegalia adoptados por el consenso (5) para valorar la eficacia de la radioterapia. En el estudio de Biermanz utilizando estos criterios de remisión, la curación se alcanzó en el 65% de los pacientes (21) y Powell utilizó solo el valor de GH durante CTOG en un pequeño porcentaje de sus pacientes, alcanzando en estos criterios de curación en el 31% (24). En nuestra serie solo 3 pacientes cumplen ambos criterios de curación, representando el 12%. Es importante considerar que nuestra serie es pequeña y el

tiempo de seguimiento es corto. Por tanto será necesario revalorar estos resultados en varios años más para poder llegar a una conclusión mejor definida.

Llama la atención que en nuestros pacientes, la mayor parte de ellos han logrado niveles de GH nadir < 1.0 ng/mL con CTOG (10 pacientes) pertenecen al grupo de seguimiento de 5 años (7 pacientes) y el resto al grupo de 10 años de seguimiento. Esto no parece tener relación con la técnica de radioterapia, dado que los pacientes han recibido el tratamiento en el mismo centro hospitalario y con dosis promedio semejantes, además las valoraciones hormonales se realizan en el mismo laboratorio. Sin embargo no hay forma de valorar si algunos pacientes en los grupos de 10 años o más de 10 años de seguimiento son pacientes con tumores resistentes a tratamiento, lo cual confundiría los resultados.

Algunos autores han descrito que los niveles de GH pre-radiación son predictores de respuesta a la radioterapia, considerando que con niveles mayores a 20 ng/mL los pacientes tiene un 63% de menor probabilidad de lograr curación (23). Por nuestra parte esta correlación con los valores pre-tratamiento de GH basal y el porcentaje de curación no fue observada, probablemente por la gran desviación estándar de los valores de GH basal entre nuestros pacientes. Pareciera tener mejor correlación el tamaño tumoral pre-radiación, dado que en nuestros pacientes, aquellos con tumor remanente menor de 1 cm lograron menores niveles de GH basal que los que se observaba tumor residual mayor de 1 cm.

Además se ha descrito que la radioterapia es útil para controlar el tamaño tumoral, observándose reducción del mismo hasta en 88% de los pacientes (12). En nuestro estudio no se valoró el efecto de la radioterapia sobre la reducción del remanente tumoral.

Con lo que respecto a las complicaciones de la radioterapia, está bien establecido que la principal es el hipopituitarismo, reportado en un 50-60% (1,12). En nuestro trabajo el 35% de los pacientes presentaron uno o varias deficiencias hormonales, siendo la más frecuente el hipocortisolismo en 27%, hipogonadismo en un 23%, y hipotiroidismo en 19%. En algunos reportes se ha descrito complicaciones neurológicas y desarrollo de una segunda neoplasia (12, 29-31), situación no observada en nuestra serie.

Hasta el momento no se ha podido esclarecer adecuadamente cual es el papel e la radioterapia en el tratamiento de los pacientes con acromegalia activa posterior a manejo quirúrgico. Lo que podemos concluir es que es importante valorar adecuadamente a los pacientes que van a enviarse a esta opción terapéutica dado el alto riesgo de desarrollar hipopituitarismo. Se sugiere considerar radioterapia convencional para aquellos pacientes que no curaron con cirugía y que no responden al tratamiento médico , y en aquellos pacientes que no toleran el tratamiento con agonistas de somatostatina o que no aceptan este tratamiento; en los casos con tumores grandes invasivos no candidatos a cirugía; en caso de pacientes con alto riesgo de morbi-mortalidad quirúrgica y en caso de considerar reducción del tamaño tumoral.

Es importante considerar que la radioterapia puede ser una herramienta útil en el tratamiento de acromegalia, sin embargo se requiere una mayor seguimiento de estos pacientes y siempre valorar la respuesta en función de los criterios actuales de curación para poder definir su eficacia.

BIBLIOGRAFICA

- 1.-Sholomo AB, Melmed S. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin Noth Am* 2001; 30(3):
- 2.-Melmed S, Ho K, Klibanski A, Reichlin S, Thorner M. Recent advances in pathogenesis, diagnosis, and management of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(12): 3395-3402.
- 3.- Melmed Sholomo. Acromegaly. *N Engl J Med* 1990; 322(14):966-977.
- 4.- Mlmed S, Jackson I, Kleinberg D, Klibanski A. Current treatment guidelines for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*1998;83(8):2446-2652.
- 5.- Giustina A,, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini FF Forman L, Ho K, Veldhuis J, Wass J, Von Werder K, Melmed S. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:526-529.
- 6.- Espinosa de los Monteros AL, Mercado M, Sosa EE, Lizama O, Guinto G, López-Felix B, García O, Hernández II, Ovalle A, Mendoza V. Changing Patterns of insulin-like growth factor-1 and glucose-suppressed growth hormone levels after pituitary surgery in patients with acromegaly. *J Neurosurg* 2002; 97:287-292.
- 7.-Ezzat S, Snyder PJ, Young WE, et al: Octreotide treatment of acromegaly: A randomized, multicenter study. *Ann Intern Med* 1992; 117:711-718.
- 8.- Lancranjan I, Atkinson AB, and the Sandostatin LAR group: Results of a European multicenter study with Sandostatin LAR in acromegalic patients. *Pituitary* 1999; 1:105-114.
- 9.- Freda P. Somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(7):3013-3018.

- 10.- Kopchick JJ, Parkinson C, Stevens EC, Trainer PJ. Growth hormone receptor antagonists: discovery, development, and use in patients with acromegaly. *Endo Rev* 2002; 23(5):623-646.
- 11.- van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ, Besser GM, Katznelson L, Klibanski A, Herman-Bonert V, Melmed S, Vance ML, Freda PU, Stewart PM, Friend KE, Clemmons DR, Johannsson G, Stavrou S, Cook DM, Phillips LS, Strasburger CJ, Hackett S, Zib KA, Davis RJ, Scarlett JA, Thorner MO. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone antagonist. *Lancet* 2001; 358:1754–1759.
- 12.-Was JAH. Radiotherapy in acromegaly: a protagonists viewpoint. *Clin Endocrinol* 2003; 58(2):128-131.
- 13.- Barkan Ariel L. Radiotherapy in acromegaly: the argument against. *Clin Endocrinol* 2003; 58(2):132-135.
- 14.-Thorner Michel. Controversy: radiotherapy for acromegaly. *Clin Endocrinol* 2003;58(2):136-137
- 15.-Brada, M., Rajan, B. & Traish, D. The long-term efficacy of conservative surgery and radiotherapy in the control of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol* 1993, 38, 571–578.
- 16.-Barkan A, Halasz I, Dornfeld KJ, Jaffe CA, Demott FR, Chandler WF, Sandler H. Pituitary irradiation is ineffective in normalizing plasma insulin-like growth factor I in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(10):3187-3191.
- 17.- van der Lely AJ, de Herder WW, Lamberts SW. The role of radiotherapy in acromegaly. *JCEM* 1997; 82(10):3185-3186.
- 18.- Cozzi R, Barausse M, Asnagli D, Dallabonzana D, Lodrini S, Attanasio R. Failure of radiotherapy in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2001; 145(6):717-726.

- 19.-Swearingen B, Barker FG, Katzenelson L, Biller BMK, Grinspoon S, Klibanski A, Moayeri N, Black P, Zervas N. Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(10): 3419-3420.
- 20.- Thalassinos NC, Tsagarakis S, Ioannides G, Tzavara I, Papavasiliou C. Megavoltage pituitary irradiation lowers but seldom leads to safe GH levels in acromegaly: a long-term follow-up study. *Eur J Endocrinol* 1998; 138(2):160-163.
- 21.- Biermasz NR, van Dulken H, Roelfsema F. Long-term follow-up results of postoperative radiotherapy in 36 patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(7):2476-2482.
- 22.-Jenkins, P.G., Elliott, E.L., Carson, M.N. & Bates, P.R. (1999) Use of a national database to explore the effects of pituitary irradiation on serum growth hormone and IGF-1 in acromegaly. *J Endocrinol*, 163 (Suppl.), OC4
- 23.- Barrande G, Pittino-Lungo M, Coste J, Ponvert D, Bertagna X, Luton JP, Bertherat J. Hormonal and metabolic effects of radiotherapy in acromegaly: long-term results in 128 patients followed in a single center. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(10):3779-3785.
- 24.-Powell JS, Wardlaw SL, Post KD, Freda PU. Outcome of radiotherapy for acromegaly using normalization of insulin-like growth factor 1 to define cure. *JCEM* 2000; 85(5):2068-2071.
- 25.-Biermasz NR, Dulken HV, Roelfsema F. Postoperative radiotherapy in acromegaly is effective in reducing GH concentration to safe levels. *Clin Endocrinol* 2000; 53(3): 321-327.
- 26.- Epaminonda P, Porretti S, Cappiello V, Beck-Peccoz P, Fraglia G, Arosio M. Efficacy of radiotherapy in normalizing serum IGF-1, acid-labile subunit (LAS) and IGFBP3 levels in acromegaly. *Clin Endocrinol* 2001; 55(2):183-189.

- 27.-Gutt B, Hatzack C, Morrison K, Pollinger B, Schopohl J. Conventional pituitary irradiation is effective in normalizing plasma IGF-1 in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2001; 144(2):109-116.
- 28.- Jones, A. (1991) Radiation oncogenesis in relation to the treatment of pituitary tumours. *Clin Endocrinol* 1991; 35, 379–397.
- 29.- Brada, M., Ford, D., Ashley, S. *et al.* Risk of second brain tumour after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma. *BMJ* 1992; 304, 1343–1346
- 30.-Piatt JH, Blue JM, Chold SC, Burger PC. Glioblastoma multiforme after radiotherapy for acromegaly. *Neurosurgery* 1983; 13(1):85-89.
- 31.-Erfurth, E.M., Bulow, B., Mikoczy, Z., Svahn-Tapper, G. & Hagmar, L. Is there an increase in second brain tumours after surgery and irradiation for a pituitary tumour? *Clin Endocrinol* 2001; 55:613–616.
- 32.-Peacey, S.R., Toogood, A.A., Veldhuis, J.D., Thorner, M.O. & Shalet, S.M. The relationship between 24-hour growth hormone secretion and insulin-like growth factor 1 in patients with successfully treated acromegaly: impact of surgery or radiotherapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(1): 259–266.
- 33.- Petrovich Z, Jozsef G, Yu C., Apuzzo MLJ. Radiotherapy and stereotactic radiosurgery for pituitary tumors. *Neurosurg Clin N Am* 2003; 14:147-166.
- 34.-del Valle RR, Rojas CP, Ortiz RJ et al. Radiocirugía y radioterapia estereotáxica lineamientos del Consejo Mexicano de Cirugía Neurológica. *Rev Mex Neuroci* 2003; 4(1):27-36.
- 35.-Landolt A, Haller D, Lomax N, Cheib S, Schubiger O, Siegfried J, Wellis G. Stereotactic radiosurgery for recurrent surgically treated acromegaly: comparison with fractionated radiotherapy. *J Neurosurg* 1998; 88:100-1008.

- 36.- Jackson, I.M. & Noren, G. Role of gamma-knife radiosurgery in acromegaly. *Pituitary* 1999, 2, 71–77.
- 37.-Laws, E.R. Jr & Vance, M.L. Radiosurgery for pituitary tumors and craniopharyngiomas. *Neurosurgical Clin North Am* 1999, 10:327–336.
- 38.-Landolt, A.M., Haller, D., Lomax, N., Scheib, S., Schubiger, O., Siegfried, J. & Wellis, G. Octreotide may act as a radioprotective agent in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(3):1287–1289.
- 39.- Ciccarelli, E, Valetto , MR, Vasario E, Avataneo, T, Girottoli, S, Camanni, F. Hormonal and radiological effects of megavoltage radiotherapy in patients with growth hormone-secreting pituitary adenoma. *J Endocrinological Investigation* 1993;16:565-572.
- 40.-Jaffe, CA. Reevaluation of conventional pituitary irradiation in the therapy of acromegaly. *Pituitary* 1999; 2:55-62.

ANEXO 1

ACROMEGALIA Y RADIOTERAPIA

NOMBRE: _____

AFILIACIÓN: _____

EDAD: _____

SEXO: _____

FECHA QX: _____

DATOS CLINICOS:

PRE-Qx							
ACROCORDONES		Crecim. Manos		GINECOMASTIA		PARESTESIAS	
ALT. MENSTRUALES		Crecim. Pies		Hábitos Intestinales		RONCA/APNEA	
ARTRALGIAS		DEPRESIÓN		HAS (mmHg)		Sep. DENTAL	
ATRAP. NEURAL		DISM LIBIDO		HIPERHIDROSIS		SINUSITIS	
BOCIO		DM		HIRSUTISMO		Sx. QUIASMÁTICO	
CEFALEA		FATIGA		IMPOTENCIA		VISCEROMEGALIAS	
Crecim. CARA		GALACTORREA		MIALGIAS		VISION BORROSA	

POST-Qx	Mejor	Igual		Mejor	Igual		Mejor	Igual		Mejor	Igual
ACROCORDONES			Crecim. Manos			GINECOMASTIA			PARESTESIAS		
ALT. MENSTRUALES			Crecim. Pies			Hábitos Intestinales			RONCA/APNEA		
ARTRALGIAS			DEPRESIÓN			HAS (mmHg)			Sep. DENTAL		
ATRAP. NEURAL			DISM LIBIDO			HIPERHIDROSIS			SINUSITIS		
BOCIO			DM			HIRSUTISMO			Sx. QUIASMÁTICO		
CEFALEA			FATIGA			IMPOTENCIA			VISCEROMEGALIAS		
Crecim. CARA			GALACTORREA			MIALGIAS			VISION BORROSA		

POST-RADIOTERAPIA (última evaluación) Fecha:

POST-RT (última evaluación) Fecha	Mejor	Igual		Mejor	Igual		Mejor	Igual		Mejor	Igual
ACROCORDONES			Crecim. Manos			GINECOMASTIA			PARESTESIAS		
ALT. MENSTRUALES			Crecim. Pies			Hábitos Intestinales			RONCA/APNEA		
ARTRALGIAS			DEPRESIÓN			HAS (mmHg)			Sep. DENTAL		
ATRAP. NEURAL			DISM LIBIDO			HIPERHIDROSIS			SINUSITIS		
BOCIO			DM			HIRSUTISMO			Sx. QUIASMÁTICO		
CEFALEA			FATIGA			IMPOTENCIA			VISCEROMEGALIAS		
Crecim. CARA			GALACTORREA			MIALGIAS			VISION BORROSA		

GABINETE:

	Pre-Qx		Pre-Rt	
RMN	Fecha		Fecha	
	Resultado		Resultado	
CAMPIMETRIA	Fecha		Fecha	
	Resultado		Resultado	

