



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARIA DE SALUD

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.

RADIOCIRUGIA ESTEREOTAXICA EN ADENOMAS HIPOFISIARIOS

RECURRENTES. RESPUESTA ENDOCRINOLOGICA Y POR

IMAGEN.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

MEDICO ESPECIALISTA EN

R A D I O - O N C O L O G I A

P R E S E N T A

DR. JUAN FRANCISCO GONZALEZ PARRA

ASESOR DE TESIS: DR POMPONIO J. LUJAN CASTILLA

MÉXICO, D.F.

OCTUBRE 2006



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

A mi esposa Marisol y mis hijos Juan Pablo y Sebastián por el apoyo Incondicional y por ser la motivación principal para cumplir una meta más en nuestra vidas, sientan este triunfo como suyo.

A mis padres por darme los valores que rigen mi vida y enseñarme a volar para cumplir uno más de mis sueños.

Al Dr. Pomponio J. Luján Castilla por brindarme la oportunidad de demostrar que los objetivos se cumplen a pesar de tantos obstáculos.

A todos los médicos y personal de enfermería que hicieron con la convivencia diaria los mejores años de mi vida.

INDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
JUSTIFICACIÓN.....	38
HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	39
OBJETIVOS.....	40
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	41
MATERIAL Y METODOS.....	42
RESULTADOS.....	45
DISCUSIÓN.....	55
CONCLUSIONES.....	57
BIBLIOGRAFÍA.....	58

I. INTRODUCCIÓN.

La radiocirugía es un procedimiento que consiste en la aplicación de altas dosis de radiación a un volumen intracraneal pequeño y bien definido, localizado por medio de un sistema de estereotaxia y aplicada por medio de múltiples haces de radiación y concéntricos, sin daño a tejidos o estructuras adyacentes.

A. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.

La palabra estereotaxia se deriva de dos palabras griegas: “stereos”: tridimensional y “taxis”: arreglo metódico. En 1889, la primera unidad de estereotaxia fue utilizada en una neurocirugía en humanos en Rusia (1). Para 1906, Robert Clarke, usando la idea de neurocirugía estereotáctica manejó el dolor y tumores cerebrales con implantes de semillas de radio o mediante electrocoagulación (2). En 1918, un neuroanatomista canadiense A.T. Mussen desarrolló métodos de esterotaxia más integrales, utilizando aparatos diseñados específicamente para humanos (3). En 1940 los trabajos de Spiegel llevaron a desarrollar métodos para correlacionar estructuras internas del cerebro con sistemas de coordenadas externas (4).

Lars Leksell en 1951, fue el primero en introducir el concepto de radiocirugía, concibiendo la destrucción de lesiones pequeñas en el cerebro mediante haces de energía radiante dirigidos estereotácticamente, en la descripción inicial de este método fueron usados rayos X-200 KV (5), pero dada la limitada penetración de los mismos al tejido cerebral se utilizaron isótopos radiactivos como el cobalto-60 (Co-60), que emite rayos gamma de mayor penetración con una energía promedio de 1.25 MV, así pues, una unidad de tratamiento que contenía un arreglo fijo de fuentes de Co-60 fue

construida por el profesor Lars Leksell en el Instituto Karolinska en Estocolmo, Suecia en 1968, llamándolo Gamma Knife (6).

El Gamma Knife utiliza 201 fuentes de Co-60 que son posicionadas a lo largo del eje longitudinal y cada fuente es orientada a lo largo del radio de la esfera siendo apuntadas al punto central de la unidad. Presenta dos niveles de colimadores, un set fijo inmediatamente adyacente a las fuentes y colimadores circulares que pueden medir 4, 8, 14 o 18 mm de diámetro. Se producen rayos gamma con una energía de 1.17 y 1.33 MV durante el decaimiento del Co-60, resultando en curvas de dosis en profundidad semejantes a las producidas con energía de rayos X 4MV en el Acelerador Lineal. La dosis deseada es producida precisamente por el tiempo de exposición a la irradiación. (6).

En 1984, Betti y Derechinsky describieron un sistema de radiocirugía utilizando Acelerador Lineal (LINAC) como fuente de irradiación, llamándolo Talarach (7).

Colombo y cols., reportaron también este sistema en 1985, pero no contaba con colimadores secundarios, solo colimador macro (8).

Winston y Lutz brindaron un significativo avance en la tecnología del Acelerador Lineal al incorporar en estos un sistema posicionador estereotáxico. En el sistema radioquirúrgico del LINAC se siguen los siguientes paradigmas básicos: un haz colimador de rayos X es enfocado al paciente mediante la localización estereotáxica del volumen blanco intracraneal; el gantry del LINAC rota arriba del paciente, produciendo un arco de radiación enfocado al volumen blanco. La mesa con el paciente, es entonces rotada en el plano horizontal y otro arco es formado. De esta manera, múltiples intersecciones de arcos no coplanares de radiación son producidas. Debido a los arcos

creados se asegura una mayor dosis al volumen blanco con mínima irradiación a tejido cerebral circundante (9).

a. Acelerador Lineal.

Un LINAC típico consiste en un cañón de electrones, un magnetrón, un tubo acelerador, curvas magnéticas, un blanco, un sistema de colimadores primarios móviles y una placa bloqueadora fija a un colimador secundario (10) La producción de fotones en el LINAC se realiza de la siguiente manera:

1. Liberación de electrones del cañón.
2. Los electrones son inyectados en el tubo acelerador.
3. En el tubo acelerador se producen cambios alternantes en las cargas eléctricas, de positivo a negativo y viceversa, lo cual hace que por la atracción o repulsión de cargas con los electrones estos se atraigan y disparen cada vez con mayor velocidad.
4. La habilidad del magnetrón consiste en precisar el tiempo del cambio en los campos magnéticos de las cámaras individuales del tubo acelerador de positivo a negativo.
5. Los electrones acelerados son frenados por el blanco metálico creándose fotones por el efecto "bremsstrahlung" (reacción de frenado), el cual consiste en la interacción entre un electrón a alta velocidad y los electrones vecinos al núcleo, donde el electrón con su campo electromagnético, al pasar cerca del núcleo de la materia con la que interacciona, afecta a sus electrones orbitales provocando una rápida aceleración y deflexión de estos últimos, resultando en energía disociada del electrón que se propaga en el espacio como radiación electromagnética (fotones o rayos X).
6. El haz de fotones es entonces filtrado a través de colimadores móviles de tungsteno, los cuales también se localizan en el cabezal del LINAC.

7. Este haz ya colimado posteriormente se le da forma mediante colimadores secundarios que se localizan en la cabeza de la unidad (10).

El isocentro del LINAC es definido como un punto en el espacio, el cual representa la intersección de los ejes de rotación del gantry y la mesa, generalmente este punto se localiza a 100 cm del blanco de rayos X (10).

La energía utilizada para radiocirugía basada en LINAC es de 6 MV, donde la dosis máxima es liberada a una profundidad aproximada de 1.5 cm. Debido a que el uso de LINAC se basa en la suma de múltiples haces no coplanares hacia un punto en común, es muy importante la dosis de entrada y salida del haz para asegurar una dosis alta al blanco y una rápida caída de la dosis fuera del volumen blanco. No está indicado utilizar energías mayores de 10 MV, ya que el tejido cerebral normal recibirá altas dosis de radiación (13). La ventaja del LINAC solo es cierta para apertura de haz pequeñas, típicamente menores o iguales a 4 cm (10).

Diversos componentes son necesarios para realizar radiocirugía basada en LINAC. Se necesita un LINAC capaz de generar fotones en rangos de 4 a 10 MV, también debe tener un mecanismo apropiado para la relación exacta espacial entre el isocentro y las múltiples posiciones del gantry y la mesa. Accesorios como un freno para la mesa, una funda para los colimadores y una variedad de los mismos con rangos de apertura de 4 a 40 mm de diámetro. Parte importante sin duda es el sistema de localización estereotáxica como tomografía computada o resonancia magnética, un marco cefálico estereotáxico de metal y finalmente el sistema de planeación incluyendo el software y hardware en la computadora (10).

El objetivo de la radiocirugía consiste en aplicar altas dosis de radiación conformada de acuerdo a la forma de la lesión intracraneal. En la planeación de la radiocirugía se definen: a) El volumen tumoral macroscópico reconstruido con imágenes de TAC o RMN, b) El volumen blanco clínico que es el volumen tumoral macroscópico, c) El volumen blanco planeado que esta definido por la superficie de isodosis que envuelve al volumen blanco clínico, d) El volumen blanco tratado que esta definido por la superficie de isodosis que envuelve también el tejido normal adyacente y e) el volumen radiado que incluye todos los tejidos expuestos a radiación (33). La radiocirugía basada en LINAC utiliza un solo colimador de uno o varios diámetros para cubrir la lesión en su totalidad, asimismo durante la planeación del tratamiento se debe definir la combinación óptima de los arcos convergentes no coplanares para producir una dosis conformacional al volumen blanco y un decaimiento rápido de la dosis fuera de éste. La dosis se prescribe al punto o cerca del centro del volumen blanco, este punto es referido como isocentro del tratamiento, deberá tenerse especial cuidado de seleccionar el tamaño del colimador para asegurar una mínima dosis a la periferia del volumen blanco, la cual debe ser aproximadamente del 80% de la prescripción de la dosis al punto central, lo que respaldará una adecuada homogeneidad de la dosis en el volumen blanco. Cuando varios isocentros son requeridos habrá que poner atención en identificar y minimizar el volumen de la sobreposición de la dosis, lo cual en ocasiones es inevitable (11). Respecto a esto último Nedzi y cols., identificaron que la sobreposición de la dosis se asocia con incremento en las complicaciones (12).



b. Sistemas de calidad en radiocirugía

El RTOG (Radiation Therapy Oncology Group), publicó las guías para asegurar la calidad de la prescripción de la dosis para radiocirugía, tanto para Gamma Knife o LINAC. Se toma en cuenta principalmente la conformación y homogeneidad. La conformación establece el mayor o menor ajuste de la curva de isodosis, por lo que deberá ser lo mas conformado posible, se recomienda para una radiocirugía óptima un índice de conformación menor de 2 y se define como la relación entre el volumen de la isodosis prescrita y el volumen de la lesión, aunque para localizaciones críticas y/o lesiones grandes deberá ser menor de 1.5. La homogeneidad de la dosis dentro del volumen blanco se mide en función de la dosis máxima y la dosis mínima administrada y esta deberá ser menor de 2. Cabe señalar que ha mayor número de isocentros menor homogeneidad (13).

La radiocirugía debe incorporar rígidos sistemas de calidad, lo que llevará a resultados satisfactorios. Estos sistemas de calidad puede dividirse en tres categorías:

- a) Calidad en la adquisición de las imágenes mediante TAC, RMN o angiografía.
- b) La calidad en el LINAC que involucra asegurar la estabilidad mecánica del isocentro, función del gantry, mesa y posición de colimadores, calibración rutinaria, alineación del campo de luz con el de fotones y sistema de láser.
- c) La calidad al brindar el tratamiento asegurándose que el paciente sea tratado reproduciéndose de forma exacta el plan inicial de tratamiento. Asimismo deberá confirmarse que no existan colisiones entre el gantry, mesa, piso y paciente durante el procedimiento (14, 33).

Todos los sistemas de radiocirugía requieren los mismos pasos para definir los parámetros de control de calidad (33), y son los siguientes:

1. Colocación del marco estereotáxico.
2. Localización y definición del volumen blanco.
3. Planeación del tratamiento
4. Administración de la dosis.

c. Tratamiento

Los elementos fundamentales de un adecuado tratamiento radioquirúrgico incluyen:

1. Reunión del equipo multidisciplinario formado por el neurocirujano, radio-oncólogo y físico médico para la selección del paciente.
2. Utilizando anestesia local se fija a la cabeza del paciente un marco estereotáxico Zamorano –Dujovniv (Z-D) que nos permita localizar la lesión en forma espacial y exacta.

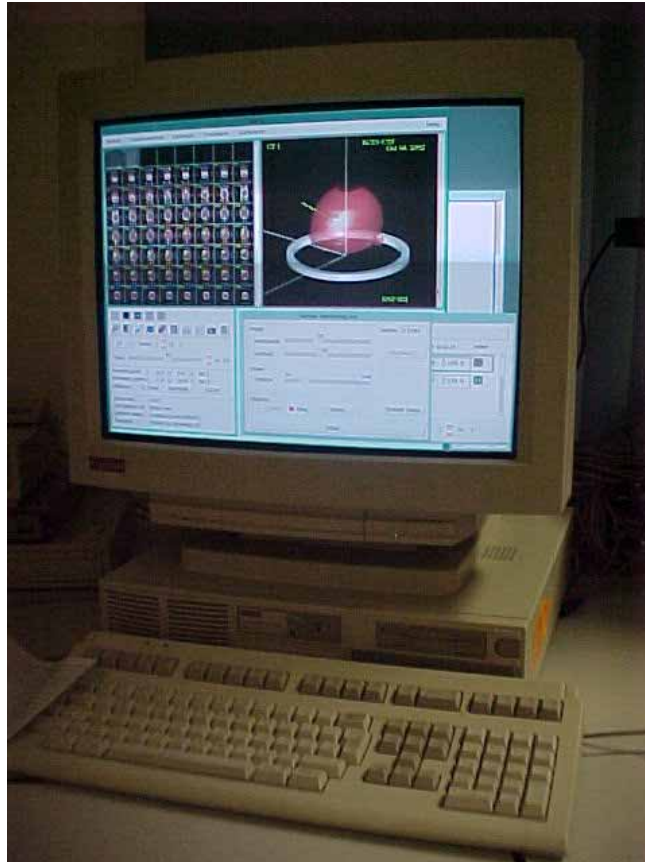


3. Adquisición de imágenes tomográficas tridimensionales de alta calidad, cortes de 2mm de espesor, donde se incluyan las referencias estereotáxicas Z-D.

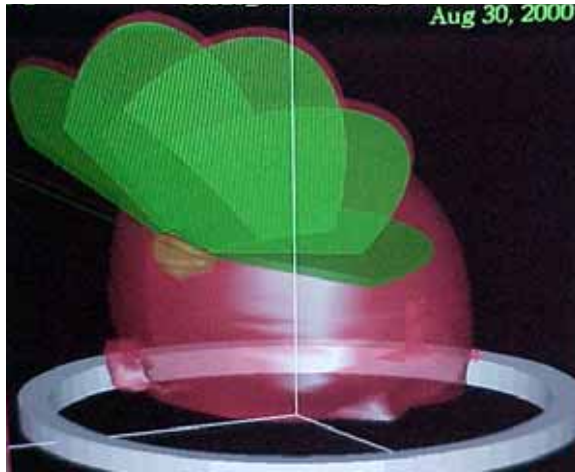




4. La planeación del tratamiento de la radiocirugía basada en LINAC es iniciada cargando los datos de las imágenes axiales dentro del sistema de planeación de tratamiento de la computadora vía conexión directa con la sala de imagen o mediante archivos. El software del sistema de planeación reconstruye las imágenes para mostrarla, algunos sistemas tienen integrado reconstrucción para TAC, RMN y angiografía. La mayoría de los sistemas requiere delimitar en forma manual el contorno del volumen blanco, así como de otras estructuras de interés como quiasma óptico y tallo cerebral.



5. Paso seguido, se delimita dicho contorno del volumen tumoral en forma tridimensional y se procede a la optimización que incluye la colocación del o de los isocentros, basándose en la localización de estructuras anatómicas importantes, forma del blanco y tamaño, selección del tamaño del colimador, determinación del recorrido de los arcos y determinar el peso de los arcos para manipular la distribución de la dosis y homogeneidad dentro del tumor (33).



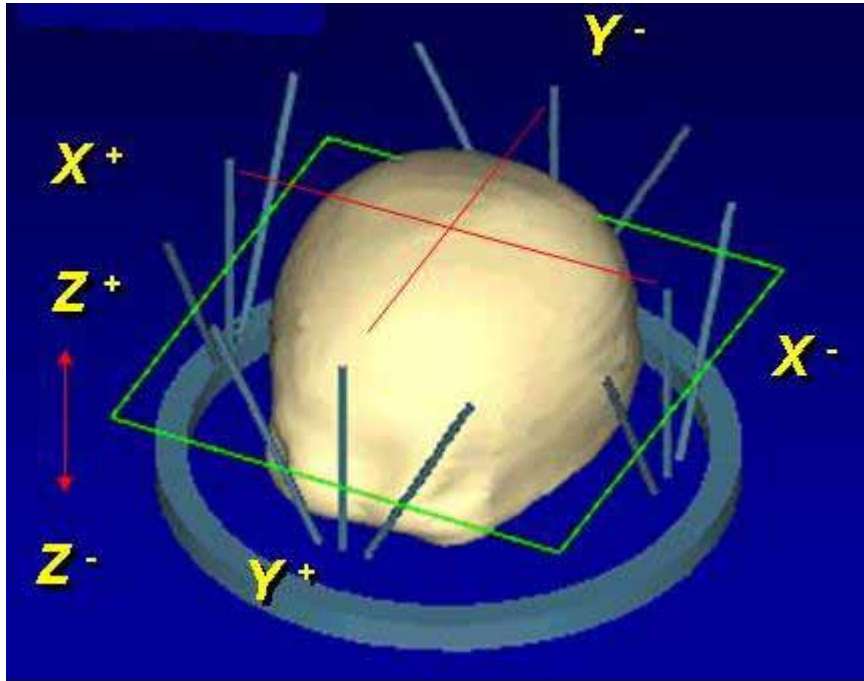
6. La prescripción de la dosis apropiada, tomando en cuenta seleccionar la dosis más baja conocida que sea efectiva para el blanco elegido, en blancos de gran volumen deberá disminuirse la dosis de radiación para evitar radionecrosis y dosis bajas en áreas elocuentes del cerebro.
7. Una vez que el plan de tratamiento generado en la computadora ha sido aprobado, el paciente es transportado al área de tratamiento, se coloca en la mesa de tratamiento y se fija el marco cefálico al sujetador de la misma y se procede a reproducir la posición del paciente con la obtenida por imagen.



- La localización del isocentro seleccionado es entonces confirmado mediante la obtención de placas AP y lateral mediante doble exposición y con colocación de un colimador con una apertura de 1-2mm de diámetro, que es el blanco del isocentro elegido.(33).



- Las coordenadas estereotáxicas del isocentro son calculadas con las placas tomadas y comparadas con las del isocentro aprobado.



10. Ya que la localización del isocentro ha sido confirmada, los arcos de tratamiento son dados en un periodo de 30 a 60 minutos, dependiendo del número de arcos.



11. Al término, el marco cefálico es retirado y el paciente es transportado a hospitalización para su observación o egreso a su casa, dependiendo de la situación clínica. Dependiendo de las características técnicas del LINAC y de los miembros del equipo multidisciplinario, el total del procedimiento deberá tomarse entre 4 a 5 horas (15)

d. Radiobiología de la radiocirugía.

La radiosensibilidad específica de un tejido esta dada por el cociente que resulta de dividir alfa/beta, que es la representación de un modelo matemático que expresa la supervivencia celular después de un tratamiento y por lo tanto su efecto en función de la dosis por fracción. Ambos coeficientes expresan la importancia de los dos tipos de lesiones que pueden dar lugar a muerte celular, donde el coeficiente alfa representa los impactos únicos eficaces e irreparables y el coeficiente beta representa el acúmulo de impactos subeficaces o reparables. Así pues, mientras que el coeficiente alfa aumenta en forma lineal con la dosis, el coeficiente beta lo hace de forma exponencial cuadrática. El coeficiente alfa/beta se expresa en Gray (Gy) e indica la dosis de radiación a la que la cuantía de mortalidad celular debida a impactos únicos eficaces, es igual a la producida por acúmulo de daño subletal. Los tejidos de respuesta rápida o temprana expresan un cociente alfa/beta elevado del orden de 6 – 12 Gy, indicando una mayor importancia cuantitativa del coeficiente alfa (numerador del cociente). Esto demuestra que son tejidos cuyas células tienen poca capacidad para reparar el daño subletal y que por lo tanto presentan elevada mortalidad con dosis bajas, la cual, crece en forma lineal cuando se aumenta la dosis. Los tejidos de respuesta lenta o tardía expresan un cociente alfa/beta del orden de 0.1 – 1 Gy, indicando una mayor

importancia cuantitativa del coeficiente beta (denominador del cociente). Estos tejidos esta formados por células con gran capacidad de reparación del daño subletal, y por lo tanto, toleran bien las dosis bajas. Es por eso que a dosis bajas la mortalidad celular es debida, casi exclusivamente a impacto únicos, eficaces no reparables, mientras que a medida que la dosis crece, el componente exponencial cuadrático (beta) se hace mas importante y aumenta la mortalidad debido al acúmulo del daño subletal (16,33).

Larson y cols., en un excelente artículo sobre la radiobiología de la radiocirugía, propusieron un modelo simplificado para categorizar el volumen blanco radioquirúrgico (17). Este sistema esta en función de las características rabiobiológicas y consideraciones anatómicas entre el volumen blanco y el tejido normal que lo rodea (tabla 1).

El modelo de Larson sirve como un contexto importante para concebir protocolos radioquirúrgicos y tratar de forma individualizada a cada paciente de acuerdo a cada categoría (17).

CATEGORIA I. VOLUMEN BLANCO DE RESPUESTA TARDIA INCLUIDO DENTRO DE TEJIDO NORMAL DE RESPUESTA TARDIA. Un ejemplo de esta categoría son las malformaciones arteriovenosas (MAV), en este caso, ambos tejidos normal y blanco tienen valores bajos de alfa/beta y son expuestos a la misma dosis de radiación. Debido a la vasculatura anormal de las MAV, su nido no provee nutrición al tejido inmediato adyacente, esto hace posible que algunas células gliales tengan un estado hipóxico, lo cual les confiere una disminución de la radiosensibilidad.

CATEGORIA II. VOLUMEN BLANCO DE RESPUESTA TARDIA RODEADO POR TEJIDO NORMAL DE RESPUESTA TARDIA. Un ejemplo es el meningioma, el

cual usualmente no invade parénquima cerebral normal. En este caso, ambos tejidos normal y blanco son de respuesta tardía, alfa/beta bajo, pero son expuestos a diferentes dosis de radiación. Si se da una dosis de radiocirugía de 20 Gy al volumen blanco, en la periferia de este, a escasos milímetros tendremos una dosis aproximada de 5 – 10 Gy

CATEGORIA III. VOLUMEN BLANCO DE RESPUESTA TEMPRANA INCLUIDO DENTRO DE TEJIDO NORMAL DE RESPUESTA TARDIA. Un ejemplo de esta categoría son los astrocitomas de bajo grado, en donde ambas células gliales, normales y malignas residen dentro del volumen blanco. En estos casos, el tejido blanco tiene una alfa/beta de 10 y el tejido normal alfa /beta de 2, y son expuestos a la misma dosis de radiación.

CATEGORIA IV. VOLUMEN BLANCO DE RESPUESTA TEMPRANA RODEADO POR TEJIDO NORMAL DE RESPUESTA TARDIA. Un ejemplo de esta categoría son los glioblastomas y las metástasis. Es evidente que el tejido anormal (volumen blanco), con una alfa/beta de 10 experimenta un efecto radiobiológico equivalente a un fraccionamiento convencional de radioterapia externa de 50 – 100 cGy, mientras que el tejido normal con un alfa/beta de 2 experimenta un efecto radiobiológico equivalente a solo un fraccionamiento convencional de radioterapia externa de 10 – 30 Gy.

TABLA No. 1.

**MODELO DE LARSON PARA LA CATEGORIZACIÓN DEL VOLUMEN BLANCO
RADIOQUIRÚRGICO**

CATEGORIA.	TEJIDO DEL VOLUMEN BLANCO.	TEJIDO NORMAL QUE LO RODEA.	LESIÓN REPRESENTATIVA.
I	Respuesta tardía.	Respuesta tardía.	Malformación arterio-venosa.
II	Respuesta tardía.	Respuesta tardía	Meningioma.
III	Respuesta temprana.	Respuesta tardía.	Glioma de bajo grado.
IV	Respuesta temprana.	Respuesta tardía.	Glioma de alto grado y metástasis.

FUENTE: Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys 1993;25:557.

Larson y cols, describieron la correlación que existe entre la dosis de radiocirugía y la dosis con radioterapia con fraccionamiento convencional de 2 Gy por día, para lograr un efecto radiobiológico similar en tejidos de respuesta temprana y tardía (tabla 2)(18).

TABLA No. 2

DOSIS CON RADIOCIRUGÍA Y SU EQUIVALENTE CON DOSIS DE RADIOTERAPIA EXTERNA PARA PRODUCIR UN EFECTO RADIOBIOLÓGICO SIMILAR PARA TEJIDOS DE RESPUESTA TARDÍA (ALFA/BETA=2) Y TEJIDO DE RESPUESTA TEMPRANA (ALFA/BETA=10)

DOSIS DE RADIOCIRUGÍA (Gy).	DOSIS DE RADIOTERAPIA EXTERNA.	
	2 Gy FRACCIÓN.	
	ALFA / BETA = 2	ALFA / BETA = 10
10	30	16.7
20	110	50
30	240	100

FUENTE: Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1993;12:557-561.

El sistema de radiocirugía con LINAC ha sido usado para tratar lesiones anatómicas incluyendo las siguientes entidades patológicas:

1. Enfermedades benignas.
 - i. Tumores benignos.
 - Adenoma hipofisiario

- Neurinoma acústico.
- Meningioma
- ii. Lesiones vasculares.
 - Malformación arteriovenosa.
- iii. Trastornos funcionales.
 - Neuralgia del trigémino.
- 2. Tumores malignos.
 - i. Metástasis
 - ii. Gliomas

e. Tolerancia de dosis.

La tolerancia a la radiación del tejido normal del sistema nervioso central, depende de varios factores, incluyendo la dosis total, dosis por fracción, tiempo total de tratamiento, volumen de tratamiento y calidad de la radiación. Así existe la llamada Tolerancia de Dosis (TD) del tejido normal a la radiación, definida como TD 5/5 cuando la dosis prescrita resulta en el 5% de probabilidades de complicaciones a 5 años, y el TD 50/5 como el 50% de probabilidades de complicaciones a 5 años (tabla 3)(19).

TABLA No.3

**TOLERANCIA DE DOSIS DE TEJIDOS NORMALES EN SISTEMA NERVIOSO
CENTRAL CON RADIOTERAPIA EXTERNA CONVENCIONAL.**

TEJIDO	TD 5/5 (Gy)	TD 50/5 (Gy)
Cerebro	40	60
1/3 Cerebro.	60	75
2/3 Cerebro	50	65
Tallo cerebral.	50	65
1/3 Tallo cerebral.	60	--
2/3 Tallo cerebral	53	--
Retina.	45	65
Cristalino.	10	18
Nervio y Quiasma Óptico	20	65

FUENTE: I. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1991;21:109-122.

Como ya se mencionó, la dosis brindada con radiocirugía presenta equivalencia biológica con un fraccionamiento convencional con radioterapia externa, así pues, las dosis a considerar como tolerancia par los principales órganos de riesgo con radiocirugía se muestran en la tabla 4. (20).

TABLA No 4

**DOSIS DE RADIO CIRUGÍA A CONSIDERAR COMO TOLERANCIA PARA LOS
ORGANOS DE RIESGO.**

ORGANO DE RIESGO.	DOSIS (Gy).
Nervio óptico.	8
Tallo cerebral.	10
Nervios craneales V, VII y VIII.	15
Área sensitivo motora	18
Sustancia blanca	20

FUENTE: Radiother. Oncol. 1990;17:311-321.

f. Complicaciones.

Las reacciones adversas en el cerebro irradiado son clasificadas de acuerdo al tiempo de presentación y son agudas, subagudas y tardías.

Las reacciones agudas son raramente reportadas e incluyen reacción en la piel, fatiga y alopecia parcial, se han reportado pacientes con náusea y vómito 6 horas después del tratamiento y se correlaciona con la dosis recibida. También han sido descritas crisis convulsivas por lo que en algunos centros de radiocirugía se premedica a los pacientes con anticonvulsivantes iniciando el día del tratamiento y manteniéndose por espacio de 7 días.

Las reacciones subagudas pueden presentarse después de 1 a 6 meses, en general entre 1 a 3 meses. Generalmente los pacientes presentan signos o síntomas de deterioro neurológico o la presencia de un nuevo déficit. Cuando los nervios

craneales son involucrados, los síntomas son más focales y relacionados al nervio afectado (21).

Las reacciones tardías se presentan de 1 a 5 años después de la radiocirugía o incluso más de 10 años. Incluyen radionecrosis, parálisis de nervios craneales y desarrollo de nuevos tumores (21).

Para la probabilidad de complicaciones, se han establecido dosis recomendadas para cada entidad nosológica. (tabla 5) (21).

TABLA No 5

**DOSIS RECOMENDADA EN RADIOCIRUGÍA PARA LAS DIFERENTES
PATOLOGÍAS INTRACRANEALES.**

PATOLOGÍA.	DOSIS (Gy).
Malformación arteriovenosa.	18-22
Neurinoma acústico.	22-18
Adenoma hipofisiario no funcionante.	16-20
Adenoma funcionante.	19-30
Meningioma.	12-18 (15)
Glioma de alto grado.	16-25
Craneofaringioma.	11-18
Metástasis. (dosis total).	18-25

FUENTE: Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1990;6:1215-1220.

B.ADENOMA DE HIPOFISIS.

Los adenomas de hipófisis son tumores relativamente frecuentes, constituyendo del 10 al 20% de los tumores primarios intracraneales. Este tipo de tumores son clasificados en dos grandes grupos: secretores y no secretores. Aproximadamente el 30% no producen ningún tipo de marcador biológicamente activo (22).

Los adenomas de hipófisis son generalmente benignos y pueden ser curados por cirugía y radioterapia. Henderson había demostrado ya que el 87% de los pacientes operados por Cushing y posteriormente manejados con radioterapia, habían continuado asintomáticos después de 5 años. Sin embargo, el 13% los pacientes recurrieron. Los síntomas de recurrencia aparecieron dentro de los primeros 3 años en el 70% y dentro de los primeros 5 años en el 95% de los casos. En muchas series, el fenómeno de recurrencia aparece entre los 4 y 8 años posteriores a la cirugía (23,24, 25, 26). Esto sugiere la existencia de un tiempo límite después del cual las recurrencias son mínimas. Por otro lado, los análisis de la Clínica Mayo presentados por MacCarty y cols. (27) que sugieren que la incidencia de las recurrencias puede ocurrir incluso 19 años después, disminuyendo con el tiempo, representando una función lineal en el tiempo, lo cual también es apoyado por Wirth (28).

La cirugía transcraneal se ha asociado a una incidencia del 30% en las recurrencias en comparación con la cirugía transesfenoidal (5%). Además, existe una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.005$ por prueba de Kruskal – Wallis) del número de recurrencias si comparamos solamente el tratamiento quirúrgico con el tratamiento quirúrgico completado con radioterapia. (29).

a. Aspectos biológicos del adenoma recurrente.

Actualmente se conocen un número de factores que pueden favorecer la recurrencia. En general, los grandes tumores son difíciles de resear al 100%. Del 44 a 94% de los adenomas crecen hacia la dura, rodeando la silla, el seno cavernoso, las estructuras supraselares y el seno del esfenoides (30). Los grandes adenomas invaden la dura basal de la silla en mayor frecuencia que los pequeños; sin embargo los microadenomas también lo pueden presentar. También se ha descrito la asociación entre el crecimiento invasor y la recurrencia vistos en tomografía computada, resonancia magnética y durante la cirugía. (31).

El crecimiento tumoral es el resultado de la diferencia entre la multiplicación celular y la muerte celular, lo cual no es necesariamente constante durante la vida media del tumor. Varios factores pueden influenciar este proceso, tal como el mismo tamaño del tumor, su vascularización, el grado de anaplasia y el efecto endocrino que le rodea. La bromocriptina puede disminuir la velocidad de crecimiento de los prolactinomas durante el tiempo en que el medicamento esta presente. Al parecer la radiación parece no afectar el índice de crecimiento pero aumenta el índice de muerte celular (32,33).

b. Características clínicas y bioquímicas

Cuando el paciente presenta una recurrencia tumoral generalmente experimenta una reaparición de los síntomas iniciales (problemas visuales, alteraciones endocrinológicas, cefalalgia). La cefalea puede ser un síntoma aislado, sin embargo, debe tomarse con cautela. En un grupo de 131 pacientes tratados por Law, la causa de reintervención fue la hiperfunción hipofisiaria en el 48% de los casos, pérdida de la

visión en 38.2%, rinorrea por fístula de líquido cefalorraquídeo en 9.9% de los pacientes y efecto de masa sobre estructuras vecinas en el 3.8 % (32). Además de una recurrencia de la sintomatología se puede encontrar una hiperfunción hormonal por lo que una reevaluación endocrinológica es siempre necesaria para determinar la hipersecreción hormonal y establecer la función de la hipófisis remanente normal. Diversos estudios utilizan la estimulación de cuatro hormonas hipotalámicas. La mayoría de los adenomas recurrentes pertenecen al mismo tipo endocrino inicial, sin embargo, existe algunas excepciones. Es conveniente efectuar un seguimiento neuroradiológico en los pacientes con diagnóstico de adenoma hipofisario sobre todo si existe una reaparición de la sintomatología. (30, 31, 32).

c. Exámen radiológico.

La evaluación imagenológica de sospecha de recurrencia de adenoma hipofisaria es difícil a menos que el tumor sea muy grande. El examen debe mostrar el tamaño, la localización y la posible invasión de la recurrencia. Es importante determinar la anatomía de la silla turca y de las estructuras vecinas que pueden estar cambiadas debido al tumor o a la intervención quirúrgica.

Las imágenes de resonancia magnética (RM) son el estudio óptimo para evaluar los adenomas recurrentes y deben incluir imágenes con y sin gadolinio. Las imágenes deben ser comparadas con aquellas obtenidas antes de la primera intervención debido a que los adenomas recurrentes generalmente mantienen las imágenes características del tumor original. Las recurrencias pequeñas localizadas en el seno cavernoso pueden ser detectadas solo con una comparación cuidadosa del aumento con gadolinio de los canales venosos del seno cavernoso. (22,26)

Es necesario prestar una atención adecuada al material transplantado (esponja – gelatina, músculo, fascia, grasa) en el interior de la cavidad tumoral, las cuales pueden sufrir cambios con el tiempo. La esponja – gelatina aparece como una masa intraselar hipodensa con un anillo que disminuye o desaparece después de 4 a 15 meses. El músculo puede tener una apariencia similar a un adenoma; sin embargo, su textura es heterogénea. La comparación con tejido muscular transplantado al seno del esfenoidal y la extensión del adenoma hacia el seno cavernoso o al área paraselar, si se presenta, puede ayudar al diagnóstico. Un diagnóstico correcto puede lograrse por el seguimiento y observación secuencial del crecimiento o estabilización del tamaño de las imágenes intraselares. Esto explica la importancia de estudios prequirúrgicos o previos al tratamiento. El tejido transplantado hacia el seno del esfenoidal muestra una heterogeneidad en la evaluación por RM, con una tendencia a disminuir de tamaño en estudios posterior. Después de la administración de medio de contraste, la mucosa restante o regenerada aparece como una línea brillante que rodea la cavidad del seno (31,32,33).

La tomografía computada es de menos ayuda que la RM para localizar los adenomas recurrentes, con excepción de macroadenomas. La tomografía es necesaria primariamente para demostrar la configuración del hueso del esfenoides, particularmente si la operación primaria fue realizada en otra institución. (28,31).

d. Tratamiento de los adenomas recurrentes.

Las modalidades de tratamiento descritas son variadas, las opciones incluyen: reintervención con microcirugía vía transesfenoidal o a través de una craneotomía,

tratamiento con radioterapia y recientemente radiocirugía con acelerador lineal o gama-knife, sin embargo, nuevas técnicas han surgido como la radioterapia conformal fraccionada y la intensidad modulada. La resección transesfenoidal es el manejo más utilizado para la mayoría de los pacientes, teniendo una indicación clara en caso de apoplejía o cuando el tumor ha crecido rápidamente comprometiendo la función visual. La microcirugía por sí sola, ofrece un índice de control entre el 50 y el 90% (31, 32, 33, 34, 35, 36). El índice de control tumoral depende del tipo de tumor, el tamaño, la localización y la presencia de invasión. En ocasiones los tumores recurrentes se desarrollan en regiones que son inaccesibles para un abordaje transesfenoidal. Esto incluye el seno cavernoso y la extensión hacia fosa media o anterior.

En general es difícil obtener mejores resultados con una reintervención que con la primera cirugía, debido a que la reoperación es realizada bajo circunstancias más difíciles. Esto ha conducido a considerar otras alternativas de tratamiento. En algunos casos, la adrenalectomía bilateral puede curar la enfermedad de Cushing persistente o recurrente. Sin embargo, el síndrome de Nelson puede desarrollarse como una complicación entre el 10% o el 38% de los casos (37,38).

El tratamiento farmacológico incluye el uso de diversos medicamentos inhibidores de la función secretora como los agonistas dopaminérgicos y los análogos de la somatostatina que influyen de manera primaria la actividad secretora del adenoma y pudiendo modificar el tamaño del tumor (39). Los agonistas dopaminérgicos, bromocriptina, lisuride, cabergolina y quinagolida pueden normalizar la hiperprolactinemia, ya sea de un adenoma sin tratamiento o recurrente. La Bromocriptina normaliza la hiperprolactinemia en el 54% de los pacientes con

macroprolactinomas. Sin embargo, se ha observado una disminución del tamaño tumoral del 50% al 80% solo en algunos pacientes. Además la suspensión del tratamiento lleva a una recurrencia de los síntomas. En general el medicamento no cura a los pacientes, salvo en algunas excepciones. Por otro lado, los efectos colaterales que puede provocar el medicamento (náusea, gastritis, anorexia, congestión nasal, cefalalgia, somnolencia, trastornos emocionales) ocurren hasta en un tercio de los pacientes, y si persisten, provocan que el paciente suspenda el tratamiento llevando a un rápido incremento del tumoral. El quinagolide puede ser utilizado en aquellos pacientes con intolerancia a la bromocriptina debido a su mayor tolerancia y eficacia.

El octreótido, un octapéptido sintético análogo de la somatostatina, con una vida media de 80 a 90 minutos, es inyectado a dosis de 50 a 100 microgramos cada 8 horas para mantener niveles de supresión de GH séricos y valores normales de IGF-1. En algunos pacientes se ha utilizado una infusión continua de octreótido ha sido utilizada para aumentar la supresión de GH. Sin embargo, lo anterior es sustituido con la introducción de octreótido de liberación prolongada en microesferas (sandostatina). La droga es inyectada una vez cada 4 semanas llevando a niveles más estables de GH. El porcentaje de disminución tumoral varía. Lambert y Pozo (40) encontraron una ligera reducción del tamaño del adenoma en 3 de 4 pacientes, mientras que Barkan y cols (41), describieron una reducción del volumen tumoral de un 20 a un 54% en todos los pacientes tratados. El efecto positivo del octreótido puede aumentarse por el tratamiento simultáneo con bromocriptina, particularmente en pacientes con acromegalia con hiperprolactinemia concomitante.

El tratamiento médico de la enfermedad de Cushing recurrente o primaria incluye drogas que interfieren en la producción de esteroides, tales como la aminoglutamida, metirapone, mitotano DDD o ketoconazol.

El tratamiento médico de los adenomas endocrinológicamente inactivos es poco utilizado. Se han utilizado agonistas de la hormona luteinizante; sin embargo, raramente se reportan cambios en el tamaño tumoral. Warnet y cols (42), reportaron un efecto favorable del ocreótido, con mejoría en el daño visual en los primeros 4 días en 10 de 23 pacientes. Este efecto rápido podría ayudar en la selección de pacientes que podrían beneficiarse de un tratamiento conservador si la cirugía no puede llevarse a cabo.

Se ha sugerido que los tumores de crecimiento rápido pueden ser tratados con agentes citostáticos (adriamicina y lomustina).

e.Radioterapia

Los tumores de la hipófisis fueron de los primeros tumores cerebrales en ser tratados con radioterapia convencional. El fraccionamiento convencional para los tumores de hipófisis conlleva un pequeño riesgo de neuropatía óptica y una deficiencia hormonal a largo plazo del 50 a 100%. Por otro lado, se deben administrar de 20 a 25 fracciones, 1 diaria, lo cual en algunos casos resulta inconveniente. Un punto importante es la predisposición del desarrollo de neoplasias inducidas por la radiación, así como la incidencia de accidentes cerebrovasculares posterior a radioterapia, 4% a 5 años.

La radioterapia es un método eficiente para tratar adenomas de hipófisis primario, con alguna contraindicación para cirugía, o recurrentes. Las dosis se

encuentran dentro de un rango de 45 a 50Gy en pacientes que no han sido previamente irradiados, con un fraccionamiento diario de 200cGy. Dosis más elevadas conllevan el riesgo de necrosis postactínica del quiasma óptico, hipotálamo y lóbulos temporales. La neuropatía óptica cuando se presenta inicia 6 meses a 2 años después de la terapia de irradiación. La resonancia magnética es indispensable para el diagnóstico temprano de estas complicaciones, ya que los cambios no pueden ser vistos en TC.

La radioterapia en unión con una cirugía inicial disminuye la posibilidad de recurrencia y reduce la secreción hormonal excesiva (43). El índice de control tumoral con esta combinación varía del 85% a 90% a 10 años.

En el caso específico de los prolactinomas, existen diversos reportes en donde el manejo con solo radioterapia disminuye los niveles de prolactina en el 75 a 90%, pero no normaliza los niveles. Una de las razones por las que la radioterapia no normaliza los niveles puede ser debido a que daña al hipotálamo. La hiperprolactinemia descrita después de teleterapia en pacientes inicialmente normoprolactinémicos puede ser debido al daño hipotalámico con la consecuente daño de la neurosecreción de dopamina. (44)

La reirradiación en pacientes previamente irradiados es posible. Sin embargo, existe un riesgo de daño por radiación a los nervios ópticos y a los lóbulos temporales, lo cual debe ser tomado en consideración. La dosis permitida para reirradiación debe ser calculada de manera cuidadosa tomando en cuenta las condiciones del paciente, los campos y dosis de la radioterapia anterior.

La implantación directa de semillas de I125 radiactivo durante la cirugía, es otra opción que podría ser utilizada para destruir el tumor remanente. Sin embargo, los reportes en la literatura son escasos. El peligro de necrosis de la pared de la carótida ha sido considerado.

f. Radiocirugía estereotáxica

Es una opción en los pacientes con adenomas recurrentes; debido a su precisión, puede ser utilizada en pacientes que han sido previamente irradiados si la dosis es disminuida de acuerdo a la dosis recibida y la tolerancia de los tejidos.

Una sola dosis de irradiación puede liberar una dosis mayor que la radioterapia fraccionada debido a su alta precisión y la rápida caída de la dosis en la periferia, lo cual significa que la dosis que llega al nervio óptico es baja y una dosis con una mayor efectividad biológica en el volumen blanco.

El grupo de Pittsburg (45) reportó niveles normales de GH en el 72% de los pacientes después de 29 meses del tratamiento, mientras que solo el 27%, mostró niveles normales de IGF-1 después de 15 meses de tratamiento.

En la literatura se han reportado los resultados de bomba de protones, iones de helio, gama knife y LINAC. Una de las revisiones mas importantes que compara radioterapia contra radiocirugía demuestra una respuesta hormonal y radiográficas mucho más rápidas con radiocirugía (46). Es importante mencionar, que el término “respuesta hormonal” varía con cada autor. Algunos mencionan como respuesta hormonal efectiva exclusivamente una disminución del 25% del valor inicial al tratamiento, mientras que otros lo mencionan como una disminución a niveles normales. Por lo anterior, en la literatura se describen rangos de control hormonal

desde un 24% hasta un 80% en el primer año, dependiendo de lo que al autor le llame respuesta.(47). Por otro lado la respuesta reportada varía también de acuerdo al tipo de tumor productor, el tamaño y la dosis administradas. Así, se describe que los prolactinomas son mas radiosensibles, ya que muestran disminución de los niveles hormonales en poco tiempo, en comparación con los productores de hormona de crecimiento en donde las normalizaciones tardan hasta cinco años, pero los prolactinomas son menos radiocurables con este tipo de tratamiento, ya que las respuestas no son sostenidas. (25)

El problema principal que empieza a inquietar a los autores es la falta de respuesta sostenida, en donde una vez que se ha administrado una dosis de aproximadamente 20Gy, el paciente difícilmente es candidato a una nueva sesión de radiocirugía, por lo que se han incrementado las dosis hasta niveles tan altos como 40 Gy, con los cual se incrementan las respuestas en menor tiempo, pero también los efectos colaterales que mencionaremos a continuación.

Los efectos agudos y subagudos como edema y neuropatías craneales son mas frecuentes con la radiocirugía sobre todo en tumores grandes, pero los efectos tardíos tales como tumores secundarios y encefalomalacia son casi exclusivamente de la radioterapia convencional .

El quiasma óptico es una de las estructuras dosis limitante en la planeación del tratamiento. La dosis en una sola sesión al quiasma óptico debe limitarse a 8Gy para evitar el daño a las vías visuales. Es necesario una adecuada localización del volumen blanco y del quiasma óptico a través de resonancia magnética. En la literatura es amplio el rango de isodosis de prescripción del 50% al 100%.

Las estructuras vasculares y los nervios craneales dentro del seno cavernoso, parecen ser menos susceptibles a los efectos de la radiación. Así, las limitaciones en términos de dosis de radiación pueden ser mas flexibles en adenomas que contactan lateralmente en comparación con tumores supraselares que desplazan el quiasma óptico. En la literatura se han reportado casos de infarto cerebral y oclusión de la arteria carótida asociado a gama knife (48).

Asimismo, también se han asociado endocrinopatías al gama knife o a la radiocirugía con LINAC, por lo que es necesario evitar dosis excesivas de radiación al tallo hipofisario. El mecanismo de base de esta alteración se desconoce. Es necesario un seguimiento a largo tiempo para evaluar el riesgo de déficit endocrinológico. Algunas deficiencias endocrinológicas se han reportando en periodos mayores a 10 años después de la radiocirugía (49). En pocos estudios de largo tiempo de seguimiento, las deficiencias hormonales después de radicirugía han tenido un rango de 16 a 66% de los pacientes que previamente habían sido sometidos a radioterapia fraccionada (45).

Dentro de las ventajas de la radiocirugía sobre la radioterapia convencional es que se minimiza la dosis al tejido adyacente normal debido a su rápida caída en la periferia. Cuando se compara la dosis efectiva de la radiocirugía con la radioterapia convencional, es importante considerar el efecto biológico de una sola sesión. Utilizando la ecuación lineal cuadrática una sola fracción de 1500cGy es probablemente equivalente a 5600 – 6700cGy de la radioterapia convencional, con fracciones diarias de 18 cGy.

Pollock y cols (50) utilizaron gama knife en 11 pacientes, notando una normalización de hormonas en 8 pacientes, disminución en 2 y un aumento en 1.

Landolt y cols (51) compararon los resultados del LINAC (25Gy al margen tumoral) en 16 pacientes con acromegalia recurrente o activa y lo comparó con un grupo tratado con radioterapia convencional (40Gy en 4 semanas). El tiempo medio de normalización simultánea de hormona de crecimiento fue 1.4 años, en el grupo tratado con LINAC y 7.1 años en pacientes manejados con radioterapia convencional, sugiriendo el uso de radiocirugía como el tratamiento de elección para acromegalia recurrente.

Yoo y cols (52) reportaron los resultados de radiocirugía postoperatoria con LINAC en 24 pacientes con adenoma hipofisiario. La dosis prescrita al centro del tumor varió de 10 a 27Gy (media de 21Gy) utilizando un colimador de 0.5 a 2.5 cm. La agudeza visual y los defectos de campos fueron mejorados o normalizados en el 80% de los pacientes y en el 17% de los pacientes se mantuvieron estables. De los 13 pacientes con prolactinomas, 5 (38%) mostraron niveles normales hormonales en el primer año después de la radiocirugía. En el seguimiento a través de imágenes de los 21 pacientes, la masa desapareció completamente en 4, disminuida en 1 y sin cambios en 5 pacientes, presentando únicamente radionecrosis. Un paciente progresó y fue reoperado 6 años después del tratamiento.

Mitsumori y cols. (53) reportaron un análisis retrospectivo de 48 pacientes con adenoma hipofisiario sometidos a radiocirugía (RSS) con LINAC (18 pacientes) o radioterapia estereotáxica fraccionada (RTS)(30 pacientes) El rango de dosis en RSS fue de 10Gy a una curva de isodosis del 85% y de 15Gy a una curva de isodosis del 65%, y la dosis total en la RTS fue de 45Gy a una curva de isodosis del 90% al 95%, liberada en 25 fracciones de 1.8Gy. La normalización de los niveles hormonales fue lograda en el 33% de los pacientes sometidos a RSS a los 8.5 meses y 84% para RTS

a los 12 meses. El índice de periodo libre de morbilidad a SNC a 3 años fue del 100% y 72% respectivamente.

Los adenomas hipofisarios parecen tener varios grados de radiorespuesta. Los adenomas no funcionantes parecen requerir dosis mas bajas que los adenomas funcionantes. (54,55). La dosis mínima requerida para los tumores no funcionantes se desconoce. En algunos reportes la dosis mínima efectiva fue de 10Gy liberada al margen tumoral. La dosis promedio al margen en la mayoría de las series es de 16.2 Gy. El rango varía de 7.6 a 25.4 Gy (54,55). La selección de la dosis en un paciente va a estar influenciada por la distancia al quiasma óptico, a estructuras vasculares y a los nervios craneales, el tiempo entre la radioterapia fraccionada, la hormona secretada por el adenoma, el grado de daño visual previo y el tamaño del tumor. Shehaan y cols. Recomiendan una dosis de 16Gy a los márgenes en adenomas no funcionantes. (47)

g. Radioterapia conformal

La radioterapia conformal es una nueva técnica de tratamiento que se ha desarrollado desde hace aproximadamente 10 años. Esta nueva técnica toma las ventajas de la radioterapia convencional y de la radiocirugía, disminuyendo la morbilidad de cada una de estas dos técnicas. (56).

Por un lado la radioterapia conformal permite continuar con el tratamiento fraccionado, llevando a una recuperación del tejido sano irradiado, y logrando una mayor sincronización en cuanto al ciclo celular tumoral llevando como tal a una mayor radiosensibilización. Por otro lado al ser un tratamiento conformal (tres dimensiones) permite localizar con toda precisión el sitio a irradiar eliminando el mayor tejido sano

posible. (59). Con estas ventajas podemos administrar dosis elevadas con menor riesgo de necrosis de tejido cerebral y efectos colaterales.

Estas nuevas técnicas de tratamiento benefician en especial a los tumores pequeños, rodeados de tejido sano y con respuestas a la radioterapia diferentes, por su componente celular. Con la radioterapia conformal se administra una dosis convencional de 50Gy en 25 fracciones, 200cGy diarios, previa simulación virtual con tomografía. Al igual que la radiocirugía, el colimador es multihojas adoptando la forma exacta del tumor.

Mitsumori ha sido uno de los pioneros en documentar respuestas en menor tiempo y sostenidas, mencionando hasta en el 85 – 90% de sus casos dependiendo del tamaño de la lesión.

h. Radiobiología

En los adenomas hipofisarios funcionantes, como se ha mencionado (17) son lesiones con un alto grado de hipoxia, y que no pueden ser clasificadas dentro de la escala de Larson, ya que presentan diferentes tipos de células. Recientemente también se les ha asociado a la expresión de Ki-67, un antígeno específico, expresado en las fases del ciclo celular S, G2 y M, provocando un mayor potencial de proliferación celular. Lo anterior es asociado a las respuestas temporales que llegan a presentar este tipo de tumores tratados con técnicas de una sola sesión, en donde es necesario dosis muy elevadas para lograr una respuesta completa.

Debido a que los tumores contienen grandes cantidades de células hipóxicas, llevando a una mayor radiorresistencia, el tratamiento fraccionado podría incrementar los resultados terapéuticos. Lo anterior es debido a la reoxigenación generada. De esta

manera se podría sugerir que el tratamiento fraccionado puede tener mayores ventajas en la radiocirugía, sin embargo el radio terapéutico parece ser mejor con radiocirugía que con la radioterapia convencional. No está completamente claro por que el fraccionamiento no juega un rol muy importante en los volúmenes pequeños vistos en radiocirugía. Una explicación podría ser que una mínima cantidad de tejido normal es dañado con una sola sesión de radiocirugía. (56)

Radiobiológicamente, la dosis liberada alrededor del volumen blanco, es por lo general clínicamente insignificante, debido a la rápida caída de dosis en la periferia del tumor. En suma, la isodosis mínima al volumen blanco, generalmente 50 a 80%, conforma de manera muy estrecha la forma tridimensional del blanco. La experiencia sugiere que entre mas grande un blanco, mas pequeña la dosis, para disminuir el riesgo de complicaciones. Sin embargo el volumen blanco generalmente es de pocos centímetros. (57)

Más allá del blanco, el efecto radiobiológico disminuye intensamente con respecto a la distancia. Esto ayuda a proteger el tejido normal circundante. Sin embargo, esto podría llevar al infratratamiento de la enfermedad infiltrativa inmediatamente fuera del volumen blanco, provocando la posibilidad de recurrencia. (57,58).

II.JUSTIFICACIÓN.

Los adenomas de hipófisis son relativamente frecuentes, constituyen el 20% de los tumores intracraneales. A pesar de las técnicas de microcirugía avanzadas, la recurrencia postoperatoria puede ocurrir debido a la invasión tumoral a estructuras adyacentes, principalmente el seno cavernoso y a factores como el grado de resección, tamaño tumoral, siendo el control después de microcirugía del 50 a 90%. La radiocirugía estereotáxica es una excelente opción en estos pacientes, los reportes en la literatura demuestran control local hasta del 100% con mínima morbilidad.

La radiocirugía es una modalidad de tratamiento compleja que consiste en administrar una alta dosis de radiación en una sola sesión a un blanco definido utilizando tecnología estereotáxica y tiene como característica la rápida caída de la dosis en la periferia, los resultados se observan en general durante los primeros 6 meses, con disminución o normalización de los niveles hormonales en los adenomas funcionales, acompañado de respuesta radiológica en el mismo tiempo. Este trabajo de tipo prospectivo busca determinar la respuesta clínica al tratamiento de adenomas hipofisarios funcionales recurrentes a través de radiocirugía utilizando acelerador lineal.

III.HIPÓTESIS.

a. Hipótesis de Trabajo

Si la radiocirugía estereotáxica con acelerador lineal es un tratamiento adecuado para adenomas de hipófisis recurrentes, entonces se tendrá una buena respuesta hormonal y por imagen de la lesión, brindando escasa toxicidad y altos rangos de control local.

b. Hipótesis Nula.

Si la radiocirugía estereotáxica con acelerador lineal no es un tratamiento adecuado para adenomas de hipófisis recurrentes, entonces se tendrá una mala respuesta hormonal y por imagen con elevada toxicidad y pobre control local.

IV.OBJETIVOS.

Objetivo General:

Evaluar la respuesta hormonal y por imagen de los adenomas de hipófisis recurrentes a microcirugía transesfenoidal tratados con radiocirugía estereotáxica utilizando acelerador lineal.

Objetivos específicos:

- Conocer los rangos de dosis utilizados.
- Evaluar la dosis recibida a órganos de riesgo.
- Conocer el número de isocentros tratados.
- Número de colimadores utilizados.
- Determinar la homogeneidad de la dosis prescrita al volumen blanco.
- El número de arcos de tratamiento utilizados.
- Conocer el margen de error durante el procedimiento.

IV.DISEÑO DEL ESTUDIO.

Estudio prospectivo, longitudinal, observacional y descriptivo de pacientes con diagnóstico de adenomas de hipófisis funcionales recurrentes a cirugía, que fueron tratados con radiocirugía estereotáxica utilizando acelerador lineal en el departamento de Radioterapia del Hospital General de México en el periodo comprendido de febrero de 2000 a julio de 2002.

V. MATERIAL Y METODOS.

A. MATERIAL.

Tomógrafo.

Software de radiocirugía: Sistema STP3 Leibinger 1994, versión 3.31-2PI.

Sistema estereotáxia: Leibinger 1994.

LINAC SL 15 Phillips, 1983. Energías Rx 6 y 10 MeV y electrones 4, 6, 8, 10, 12 y 15 MeV.

Colimadores No. 2 (2 mm), No.5 (4.9 mm), No.6 (6.1 mm), No.7 (7.5 mm), No.9 (10.2 mm), No. 11 (13.1 mm), No.13 (16.1 mm), No.15 (19.1 mm), No.17 (22.1 mm), No.20 (26.6 mm) y No.23 (31.3 mm).



Fig. 1 Colimadores de diferente número y diámetro.

B. METODO.

Los pacientes son sometidos a radiocirugía estereotáxia utilizando acelerador lineal, con altas dosis de radiación en una sola sesión y se realiza evaluación endocrinológica y radiológica.

La evaluación endocrinológica se realizó cada 6 meses después del tratamiento, considerando una respuesta hormonal efectiva cuando los niveles de prolactina, somatomedina C y ACTH tuvieron reducción del 25% de los niveles hormonales previos a radiocirugía. Normalización o “cura” endocrinológica se estableció cuando se presentó reducción a valores normales de la hormona secretada.

La evaluación radiológica se realizó mediante Resonancia Magnética cada 6 meses los primeros 2 años y posteriormente anual. La ausencia total del tumor se estableció como respuesta completa, reducción del volumen tumoral mayor del 50% como respuesta parcial y respuesta estable o estabilización si no hay cambios.

C. CRITERIOS DE SELECCIÓN.

Pacientes del Hospital General de México que presentaron recurrencia de adenoma hipofisiario que cumplan con los siguientes criterios:

- a. Criterios de inclusión.
 - Abordaje quirúrgico previo por microcirugía transesfenoidal o transcraneal
 - Adenoma de hipófisis funcional reportado en estudio histopatológico.
 - Evidencia clínica, hormonal y radiológica de recurrencia tumoral.
 - Lesiones menores de 4 cm de diámetro máximo por imagen.
 - Edad entre 20 y 70 años.
 - Karnofsky mayor de 70%
 - Expediente clínico, bioquímico y radiológico completo.

b. Criterios de exclusión.

- Antecedente de radioterapia fraccionada post-operatoria.
- Cirugía neurológica previa no relacionada a los adenomas hipofisarios
- Cirugía transesfenoidal o transcraneal en los últimos 6 meses.

D. UNIVERSO DE TRABAJO

Se trataron un total de 11 pacientes con adenomas de hipófisis funcionales recurrentes a cirugía en el Departamento de Radioterapia del Hospital General de México, en el periodo comprendido del 22 de febrero de 2000 al 23 de julio de 2002.

VI. RESULTADOS.

11 reunieron los criterios de inclusión, mismos que se sometieron a análisis descriptivo.

Número total de casos: 11

Rangos de edad de presentación: 29 – 57años

Media 43 años

La distribución por sexo: Mujeres 5 y hombres 6

La media de seguimiento: 35.8 meses (24 – 56 meses)

Adenomas secretores, productores de prolactina, hormona del crecimiento y hormona adrenocorticotrópica (ACTH).Tabla 6.

TABLA No. 6
HORMONA SECRETADA POR LOS ADENOMAS DE HIPOFISIS RECURRENTE
TRATADOS CON RADIOCIRUGÍA (LINAC)
FEBRERO 2000 – JULIO 2002

HORMONA	CASOS.	PORCENTAJE (%).
Prolactina	8	72.7
Hormona del crecimiento	2	18.2
ACTH	1	9.1

En el 100% de los casos, los adenomas se localizaban en la silla turca, ninguno presentaba invasión al seno cavernoso.

De acuerdo al número de isocentros utilizados en cada uno de los casos, la mayoría fueron tratados con un solo isocentro, como se muestra en la tabla 7.

TABLA No. 7
NUMERO DE ISOCENTROS UTILIZADOS EN ADENOMAS DE HIPOFISIS
RECURRENTES TRATADOS CON RADIOCIRUGÍA (LINAC).
FEBRERO 2000 – JULIO 2002.

NUMERO DE ISOCENTROS	PACIENTES	TOTAL
1	8	8
2	3	6
	11	14

Se proporcionó una adecuada homogeneidad de la dosis al mantener una dosis en la periferia del volumen blanco de por lo menos 80% de las dosis prescrita al isocentro.

En la variable de la dosis prescrita al volumen blanco, la dosis de 20Gy fue la más frecuente utilizada. Media de 21.3Gy (tabla 8).

TABLA No. 8
DOSIS PRESCRITA AL VOLUMEN BLANCO (ISOCENTRO) EN LOS
ADENOMAS DE HIPOFISIS RECURRENTE TRATADOS CON RADIOCIRUGÍA
(LINAC).
FEBRERO 2000 – JULIO 2002.

DOSIS	No. CASOS
24 Gy.	1
23 Gy.	1
22 Gy.	4
20 Gy.	5

De los 14 isocentros tratados, en 17 fueron usados 6 arcos de tratamiento (tabla 9).

Tabla No. 9

**NUMERO DE ARCOS DE TRATAMIENTO POR ISOCENTRO EN LOS
ADENOMAS DE HIPOFISIS TRATADOS CON RADIOCIRUGÍA (LINAC).**

FEBRERO 2000 – JULIO 2002.

No. ARCOS.	ISOCENTROS TRATADOS
4	3
5	9
6	18
7	4

TABLA No.10

**NUMERO DE COLIMADORES UTILIZADOS POR CADA ISOCENTRO EN LOS
ADENOMAS DE HIPOFISIS RECURRENTE TRATADOS CON RADIOCIRUGÍA**

(LINAC)

FEBRERO 2000 – JULIO 2002.

No. COLIMADORES.	ISOCENTROS TRATADOS.
1	11
2	3

El número de colimadores utilizados por isocentro tratado se especifica en la tabla 10.

En la tabla 11 se relaciona el volumen del blanco tratado para cada caso, con un rango de 0.7 – 11.04cc, con una media de 5.87cc

Tabla No. 11
DISTRIBUCION DE CASOS EN RELACION AL VOLUMEN TRATADO DE LOS
ADENOMAS DE HIPOFISIS RECURRENTES TRATADOS CON RADIOCIRUGÍA
(LINAC).
FEBRERO 2000 – JULIO 2002.

VOLUMEN DEL BLANCO (cc)	No. CASOS	%
<1	4	36.35
1.1 - 2.0	2	18.18
2.1 – 4.0	3	27.27
4.1 – 10.0	1	9.09
10.1 – 20	1	9.09

La dosis que recibieron los órganos de riesgo al 100% de su volumen fue del rango de 0 – 3.19 Gy, con una media de 1.59 Gy. Siendo el quiasma óptico, los nervios ópticos e hipotálamo los mayormente involucrados.

El rango de error para cada paciente tratado varió de 0.72mm – 1.8mm, con una media de 1.29 mm,

En la tabla 12 se muestra la respuesta por imagen de Resonancia Magnética, expresado en respuesta completa , parcial o estabilización del volumen tumoral inicial. El 100% de las lesiones presentaron respuesta, tomando en cuenta que en radiocirugía la estabilización de la lesión se considera un tipo de respuesta.

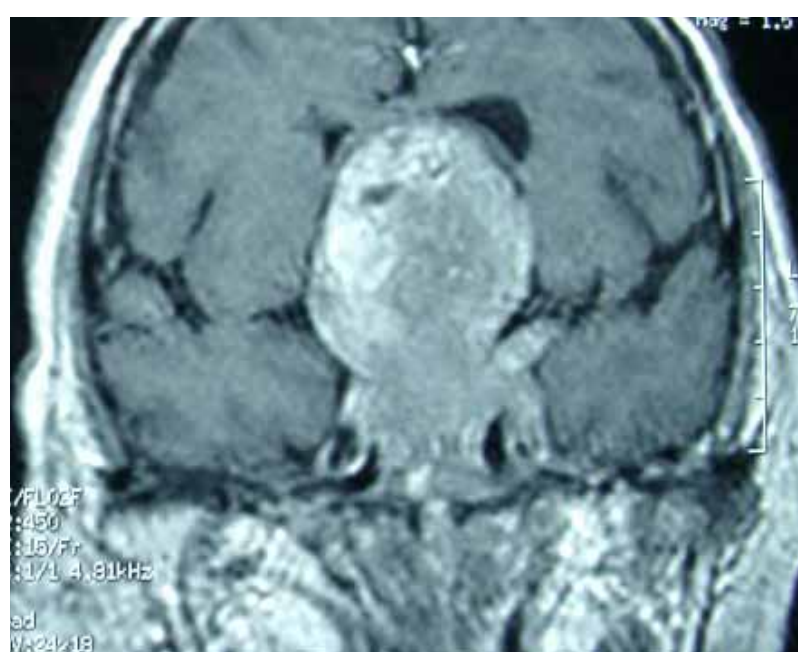
Tabla No.12

**PORCENTAJE DE RESPUESTA POR RESONANCIA MAGNETICA
RESPECTO AL VOLUMEN TUMORAL INICAL (MEDIA DE SEGUIMIENTO DE 35.8
MESES) DE LOS ADENOMAS DE HIPOFISIS RECURRENTE TRATADOS CON
RADIOCIRUGÍA (LINAC).
FEBRERO 2000 – JULIO 2002.**

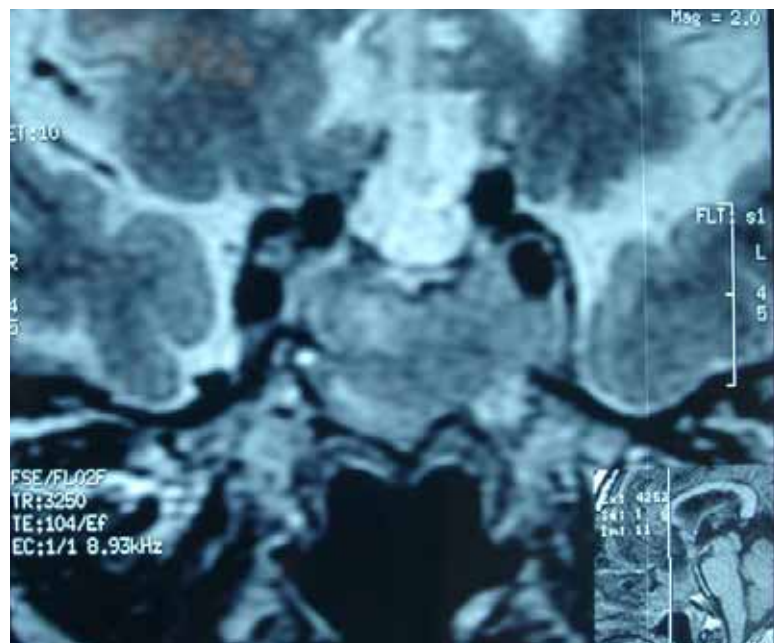
TIPO DE RESPUESTA	No. CASOS.	%
Respuesta completa	2	18.1
Respuesta parcial	7	53.3
Estabilización	2	18.1

A continuación se presenta la respuesta radiológica en 2 pacientes:

Caso 1. Paciente femenina de 25 años, con adenoma recurrente de hipófisis secretor de prolactina, con un volumen tumoral de 11.04cc, dosis prescrita 23Gy, 18Gy a la periferia, numero de isocentros 2, arcos utilizados por isocentro en 1 (4) y 2 (6), el quiasma recibió 0.02Gy, hipotálamo 2.74Gy, Obsérvese el volumen tumoral inicial y la respuesta al año, se estableció como respuesta parcial



Antes de Radiocirugía.

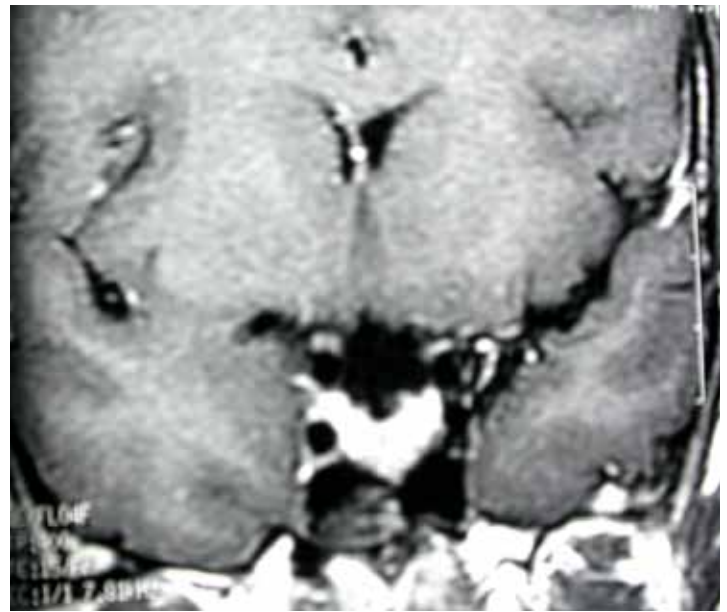


Al año de tratamiento.

Caso 2. Paciente masculino de 35 años, con adenoma recurrente de hipófisis secretor de prolactina, volumen tumoral 2.56cc, dosis prescrita 20Gy, dosis en la periferia 16Gy, número de isocentros 1, 6 arcos de tratamiento utilizados, el quiasma óptico recibió 3.19Gy, nervio óptico derecho 0.02Gy y nervio óptico izquierdo 0.05Gy. Presento respuesta radiológica completa a los 6 meses, lo que se observa es radionecrosis.



Antes de Radiocirugía.



A los 6 meses.

Respecto a la respuesta endocrinológica de los prolactinomas, la respuesta hormonal fue efectiva en el 100% de los pacientes, en una media de 10.2 meses (rango de 6 a 24 meses), respuesta mantenida hasta el corte de seguimiento solo en 5, ya que en tres pacientes se inició una elevación constante de la prolactina en una media de 20 meses (8-36 meses) y ninguno presento normalización o “cura” endocrinológica. Tabla 13.

Tabla No 13
PRESUESTA ENDOCRINOLOGICA EN ADENOMAS DE HIPOFISIS
RECURRENTES SECRETORES DE PROLACTINA TRATADOS CON
RADIOCIRUGÍA (LINAC).
FEBRERO 2000 – JULIO 2002.

TIPO DE RESPUESTA	No. CASOS.	%
Respuesta efectiva	8	100
Normalización o “cura”	0	0
Sin respuesta	0	0

En los dos casos de acromegalia se presento normalización o “cura” endocrinológica en una media de 13.5 meses (rango de 7 –20 meses), respuesta mantenida hasta el seguimiento, tomando como base la somatomedina C con rangos de referencia de 123-463ng/mL.

La paciente con adenoma de hipófisis recurrente productor de ACTH (enfermedad de Cushing) presentó respuesta hormonal efectiva hasta los 32 meses.

VII. DISCUSIÓN.

Los adenomas hipofisarios son tumores intracraneales, histológicamente benignos, aunque tienen un potencial de deterioro severo de la calidad de vida de los pacientes debido a la presencia de alteraciones visuales y varios síndromes clínicos secundarios a la producción excesiva de hormonas hipofisarias, lo primero debido principalmente a su extensión local.

Por su tamaño tumoral se describen como microadenomas cuando miden igual o menos de 1 cm y macroadenomas cuando son mayores de 1cm. También se clasifican en adenomas secretores o no secretores, los que nos ocupan son los productores de hormonas biológicamente activas.

La meta principal del tratamiento de los adenomas de hipófisis es la descompresión del quiasma óptico e hipotálamo y la normalización de los niveles hormonales, basado en combinación de cirugía, terapia médica, radioterapia externa o radiocirugía.

La radiocirugía estereotáxica tiene ventajas sobre la radioterapia externa y son minimizar la dosis a tejidos normales adyacentes y mayor efecto radiobiológico

Los diversos reportes en la literatura de la respuesta de los pacientes tratados con radiocirugía no son grupos homogéneos, con o sin tratamiento médico previo, procedimientos quirúrgicos varios y los patrones de respuesta son variables. Por ejemplo: la “cura” para acromegalia requiere niveles de hormona del crecimiento < 10ng/ml, en otros <2ng/ml y en otros niveles normales de somatomedina-C (IGF-1), otro problema en el corto periodo de seguimiento

En nuestro análisis prospectivo de 11 pacientes, con base a los tipo de respuesta establecidas par este estudio, todos presentaron respuesta hormonal efectiva, la “cura” o normalización endocrinológica únicamente en los pacientes con acromegalia acompañado de descenso progresivo a la fecha de los niveles de somatomedina-C, la paciente con síndrome de Cushing aunque presentó respuesta efectiva a los 32 meses los niveles de ACTH no se han modificado en los últimos 24 meses. Cabe resaltar que en los prolactinomas la respuesta hormonal fue la más rápida pero en 3/8 se presento elevación progresiva de prolactina a los 20 meses del tratamiento en promedio

Todos los pacientes presentaron respuesta radiológica, ya sea total, parcial o estabilización, esta última considerada como un tipo de respuesta en radiocirugía. Los 8 prolactinomas tuvieron respuesta total o parcial y no se ha presentado aumento del volumen tumoral en los 3 pacientes que han elevado sus niveles de prolactina.

VIII. CONCLUSIONES

La radiocirugía estereotáxica con acelerador lineal es un método seguro y confiable para el manejo de adenomas de hipófisis funcionales recurrentes a cirugía

Es un tratamiento efectivo para normalizar de niveles hormonales y disminuir el volumen tumoral, en menor tiempo y con menor morbilidad que la radioterapia externa,

En el caso de los prolactinomas queda establecido que son radiosensibles pero no radiocurables, por lo que dosis mayores a 24Gy o radioterapia estereotáxica fraccionada sean la mejor elección .

En los pacientes con acromegalia el mejor seguimiento hormonal debe hacerse con base en la somatomedina-C (IGF-1) y no con hormona del crecimiento por sus fluctuaciones durante el día.

El control local y sobrevida es similar al reportado en la literatura.

Existe tendencia de que a mayor volumen tratado mayor número de arcos serán necesarios para brindar una adecuada distribución de dosis.

A mayor volumen tratado mayor número de isocentros,

Mayor margen de error al tratar mayor volumen blanco.

El margen de error fue mayor a mayor número de isocentros.

La dosis recibida en órganos de riesgo se encuentra por debajo de los límites de tolerancia, lo que se traduce en nula morbilidad.

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Zernoff DN: L'encephalometre. Rev Gen Clin Ther 1890, 4:302-305.
2. Carpenter MB, Whittier JR: Study of methods for producing experimental lesions of the central nervous system with special reference to stereotactic technique. J. Comp. Neurol 1952, 97: 73-132.
3. Picard C, Oliver A, Bertrand G: The first human stereotaxic apparatus. The contribution of Aurebey Mussen to the field of stereotaxis. J. Neurosurg 1983, 59: 673-676.
4. Spiegel EA, Wycis HT, Marks M, et al: Stereotaxic apparatus for operations on the human brain. Science 1947, 106: 349-35.
5. Leksell L: The stereotactic method and radiosurgery of the brain. Acta Chir Scand 1951, 102: 316-319.
6. Leksell L. Cerebral radiosurgery I Gamma thalamotomy in two cases of intractable pain. Acta Chir Scand. 1968, 134:585-595.
7. Betti OO, Derechinsky VE: Hyperselective encephalic irradiation with linear accelerator. Acta Neurochir Suppl 1984,33: 385-390.
8. Colombo F, Benedetti A., Pozza F, et al: External stereotactic irradiation by linear accelerator. Neurosurgery 1985, 16:154-160.
9. Lutz W, Winston KR, Maleki N: A system for stereotactic radiosurgery with a linear accelerator. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988; 14:373-381
10. Germano IM et al: Linac and Gamma Knife radiosurgery. The American Association of Neurological Surgeons 2000:20-26.

11. Hartmann GH, Schlegel W, Sturm V, et al: Cerebral radiation surgery using moving field irradiation at a linear accelerator facility. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985, 11:1185-1192.
12. Nedzi LA, Kooy H, Alexander E III, et al: Variables associated with the development of complications from radiosurgery of intercranial tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991, 21:591-599
13. Shaw E, Kline R, Gillin M, et al: Radiation Therapy Oncology Group: radiosurgery quality assurance guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993, 27:1231-1239.
14. Larson DA, Bova F, Eisert D, et al: Consensus statement on stereotactic radiosurgery quality improvement *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993, 28: 527-530.
15. Friedman WA, Bova FJ, Spiegelmann R: Linear accelerator radiosurgery at the University of Florida. *Neurosurgery Clinics of North America* 1992, 3:140-166.
16. Valis A, Algara M: *Radiobiología*. Churchill-Livingstone. España 1994: 179-181.
17. Larson DA, Loeffler JS, Flickinger J: Radiobiology of radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993: 25:557.
18. Larson DA: Radiosurgery dose and corresponding total radiotherapy dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 12, 557-561.
19. Emami B, Lyman J, Broen A, et al: Tolerance of normal tissues to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 1991;21:109-122.
20. Loeffler JS, Siddon RL, Wen PY, et al: Stereotactic radiosurgery of the brain using a standard linear accelerator: a study of early and late effects. *Radiother Oncol* 1990;17:311-321

21. Sheline GE, Wara WM, Smith V: Therapeutic irradiation and brain injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980;6:1215-1228.
22. Milker Zabel S, Debus J, Thilmann C, et al: Fractionated stereotactically guided radiotherapy and radiosurgery in the treatment of functional and nonfunctional adenomas of the pituitary gland. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;50:1279-1286.
23. Comtois R, Beauregard H, Somma M, et al: The clinical and endocrine outcome to transsphenoidal microsurgery of nonsecreting pituitary adenomas. *Cancer* 1991;68:860-866.
24. Ciric I, Mikhael M, Stafford T, et al: Transsphenoidal microsurgery of pituitary macroadenomas with long-term follow-up results. *J Neurosurg* 1983;59:395-401.
25. Marguth F, Oeckler R. Recurrent pituitary adenomas. *Neurosurg Rev* 1985;8:221-224.
26. McCollough WM, Marcus RB, Rhoton AI, et al: Long term follow-up of radiotherapy for pituitary adenoma: The absence of late recurrence after > 4500 cGy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:607-614.
27. Maccarty CS, Hanson EJ, Randall RV, Scanlon PW: Indications for and results of surgical treatment of pituitary tumors by the transfrontal approach. *J Neurosurg* 1986;64:588-593.
28. Wirth FP, Schwartz HG, Schwetschenau PR: Pituitary adenomas: Factors in treatment. *Clin Neurosurg* 1974;21:8-25.
29. Pituitary adenoma radiotherapy – when, who and how? *Clinical Endocrinology* 1999;51:265-271.

- 30.Selman WR, Laws ER, Scheithauer BW, et al: The occurrence of dural invasion in pituitary adenomas. J Neurosurg 1986;64:402-407.
- 31.Ciccarelli E, Ghigo E, Mila C, et al: Long term follow-up of prolactinoma patients after successful adenectomy. Clin Endocrinol 1990;32:583-592.
- 32.Al Mefty O, Kersch JE, Routh A, et al: The long-term side effects of radiation therapy for benign brain tumors in adults. J Neurosurg 1990;73:502-512.
- 33.Sassolas G, Trouflas J, Treluyer C, et al: Management of nonfunctioning pituitary adenomas. Acta Endocrinol 1993;129:21-26.
- 34.Chandler WF, Schteingart DE, Lloyd RV, et al: Surgical treatment of Cushing's disease. J Neurosurg, 1987;66:204-212.
- 35.Ebersold MJ, Quast LM, Laws ER, et al: Long term results in transsphenoidal removal of nonfunctioning pituitary adenomas. J Neurosurg 1986;64:713-719.
- 36.Friedman RB, Oldfield EH, Nieman LK, et al: Repeat transsphenoidal surgery for Cushing's disease. J Neurosurg 1989;71:520-527.
- 37.Meij BP, Lopes MB, Ellegala DB, et al: The long-term significance of microscopic dural invasion in 534 patients with pituitary adenomas treated with transsphenoidal surgery. J Neurosurg 2002;96:195-208
- 38.McCord MW, Biattu JM, Fennell EM, et al: Radiotherapy for pituitary adenoma: long term outcome and sequela. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;39:437-444.
- 39.Bevan JS, Webster J, Burke CW, Scanlon MF: Dopamine Agonist and pituitary shrinkage. Endocrin Rev 1992;13:220-240.
- 40.Lamberts SWJ, Uitterlinden P, del Pozo E: Somatostatin along treatment of acromegaly: New aspects. Horm Res 1988;29:115-117.

41. Barkan AL, Lloyd RV, Chandler WF, et al: Preoperative treatment of acromegaly with long-acting somatostatin analog, *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:16-23.
42. Warnet A, Harris AG, Renarg E, et al: A prospective multicenter trial of octreotide in 24 patients with visual defects caused by nonfunctioning and gonadotropin-secreting pituitary adenomas. *Neurosurgery* 1997;41:786-797.
43. Hayes TP, Davis RA; Raventos A. The treatment of pituitary chromophobe adenomas. *Radiology* 1991;98:149-153.
44. Littley MD, Shalet SM, Swindell R, et al: Low dose pituitary irradiation for acromegaly. *Clin Endocrinol* 1998;32:261-270.
45. Stephanian E, Lunsford LD, Coffey RJ, et al: Gamma knife surgery for sellar and suprasellar tumors. *Neurosurg Clin North Am* 1992;3:207-218.
46. Alexander E, Loeffler J: Clinical experience with Linac radiosurgery. In Gildenberg P, Tasker R: *Textbook of stereotactic and Functional Neurosurgery*. New York, McGraw-Hill, 1998, p 745.
47. Sheehan Jm, Kondziolka D, Flickinger J, et al: Radiosurgery for residual or recurrent nonfunctioning pituitary adenoma. *J Neurosur* 2002;97:408-414.
48. Lim YJ, Leem W, Park JT, et al: Cerebral infarction with occlusion after gamma knife radiosurgery for pituitary adenoma; a case report. *Stereotactic Funct Neurosurg* 1999;72:132-139.
49. Hoybye C, Grenback E, Rahn T, et al: Adrenocorticotrophic hormone producing pituitary tumors: 12 to 22 year follow up after treatment with stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery* 2001;4:284-291.

50. Pollock BE, Kondziolka D, Lundsford LD, et al: Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: Imaging visual, and endocrine results. *Arch Neurochir* 1994;62:33-38.
51. Landolt AM, Haller D, Lomax N, et al: Stereotactic radiosurgery for recurrent surgically treated acromegaly: Comparison with fractionated radiotherapy. *J Neurosurg* 1998;88:1002-1008.
52. Yoo SC, Suh TS, Jang HS, et al: Clinical results of 24 pituitary macroadenomas with Linac based stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:849-853.
53. Mitsumori M, Shrieve DC, Alexander E, et al: initial clinical results of Linac-based stereotactic radiosurgery and stereotactic radiotherapy for pituitary adenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:573.
54. Izawa M, Hayashi M, Nayaka, et al: Gamma knife radiosurgery for pituitary adenomas. *J Neurosurg* 2000;93:19-22.
55. Jackson IMD, Noren G: Role of gamma knife therapy in the management of pituitary tumors. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1999;28:133-142.
56. Shaw E, Kline R, Gillin M, et al: Radiation Therapy Oncology Group: radiosurgery quality assurance guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;27:1231-1239.
57. Flickinger JC, Shell MC, Larson DA: Estimation of complications for linear accelerator radiosurgery with the integrated logistic formula. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:143-148.56.

58. Leksell L, Schlegel W, Sturn V, et al: Cerebral radiation surgery using moving field irradiation at a linear accelerator facility. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:1185-1192.

