



Universidad de Granada
Facultad de Medicina

Tesis Doctoral

**RESULTADOS A LARGO PLAZO DE
LA RADIOCIRUGÍA EN ADENOMAS
HIPOFISARIOS**

Presentada por:

Yamina Suleiman Martos

Tesis doctoral dirigida por la Dra. Elena Torres Vela y
el Dr. Jose María Martín Linares

Granada, septiembre 2012

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Yamina Suleiman Martos
D.L.: GR 1392-2013
ISBN: 978-84-9028-542-8

Los directores de tesis Dña. Elena Torres Vela y D. Jose María Martín Linares:

CERTIFICAN

Que la presente Tesis Doctoral titulada “Resultados a largo plazo de la radiocirugía en adenomas hipofisarios”, realizada por Yamina Suleiman Martos, ha sido realizada bajo su dirección y supervisión, y consideran que reúne las condiciones de calidad y rigor científico para su presentación pública. Asimismo en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Directores:

Fdo.: Elena Torres Vela

Fdo.: Jose María Martín Linares

Agradecimientos:

Este duro trabajo no habría sido posible sin la ayuda de diversas personas a las que debo mi agradecimiento.

En primer lugar a la Dra. Torres, quien me ha mostrado el apasionante mundo de la Neuroendocrinología. Agradezco su tiempo dedicado, las correcciones, consejos y sugerencias siempre cariñosas no sólo durante la realización de esta tesis doctoral sino también durante mis cuatro años de formación como residente.

Asimismo, agradezco al Dr. Martín Linares y al equipo de Neurocirugía del Hospital Virgen de las Nieves de Granada, en particular a la Dra. Román, el apoyo que me han prestado en la recogida de información, facilitándome en todo momento el acceso a los datos y a Jose Luis Osorio, por ayudarme con el duro tema de la radiofísica.

A todo el servicio de Endocrinología del Hospital Universitario San Cecilio de Granada, en el que me he formado y del que me llevo un gran recuerdo. Agradecer a mi tutor de residencia y amigo el Dr. Quesada la ilusión por la especialidad y su cariño durante toda la residencia y a la Dra. Triviño su apoyo durante ese periodo.

A Ricardo Vilchez, por su ayuda en todo momento, así como sus consejos prácticos en el enfoque de la Endocrinología.

A Jesus Cantero por introducirme en el mundo de la estadística.

Al servicio de Endocrinología del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, por facilitarme el acceso a sus datos, en particular a Ainara y el Dr. Leal, por ayudarme en todo lo que han podido de forma desinteresada.

A mis padres, grandes luchadores, a los que les debo todo y que me han ayudado siempre, transmitiéndome el espíritu de superación y estando siempre cerca cuando los he necesitado. A mis hermanos, que asimismo han estado siempre cerca.

A Juan Carlos, por su apoyo incondicional, gran paciencia y sus ánimos desde el inicio de la tesis a pesar del tiempo que le ha quitado su realización.

ÍNDICE:

LISTADO DE ABREVIATURAS	ix
1. INTRODUCCIÓN:	1
1.1 GLÁNDULA HIPOFISARIA:	3
1.2 TUMORES HIPOFISARIOS:	6
1.2.1 TUMORES HIPOFISARIOS NO FUNCIONANTES	6
- Definición y prevalencia	6
- Clasificación inmunohistoquímica	6
- Presentación clínica	7
- Diagnóstico	9
1.2.2 TUMORES HIPOFISARIOS FUNCIONANTES	10
- Acromegalia	10
- Enfermedad de Cushing	11
- Prolactinomas	14
- Tirotropinomas	16
1.3 TRATAMIENTO DE LOS TUMORES HIPOFISARIOS:	17
1.3.1 GENERALIDADES	17
1.3.2 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	17
- Técnicas	17
- Complicaciones	18
- Resultados	18
1.3.3 TRATAMIENTO MÉDICO	19
1.3.4 TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO	20
- Radioterapia convencional	20
- Radioterapia esterotáxica	21
Efectos radiobiológicos de la RC	22
Fundamentos de la RC	22
Indicaciones de la cirugía esterotáxica	23

Técnicas radioquirúrgicas	24
Dosis administrada	27
Complicaciones	28
Radioterapia en THNF	30
Radioterapia en THF	33
2. OBJETIVOS:	47
2.1. Objetivo principal	47
2.2. Objetivos secundarios	47
3. PACIENTES Y MÉTODOS:	50
3.1. Área de referencia y datos administrativos	51
3.2. Población diana	51
3.3. Población elegible	51
3.4. Criterios de inclusión	52
3.5. Criterios de exclusión	52
3.6. Grupos del estudio	53
3.7. Diseño del estudio	53
3.8. Variables del estudio	53
3.9. Sistema de administración de la RC	55
3.10. Criterios de control /fracaso de la RC	56
3.11. Análisis estadístico	57
4. RESULTADOS:	59
4.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA DE ESTUDIO	61
- Muestra total	62
- Tumores no funcionantes	69
- Tumores productores de ACTH	71
- Tumores productores de GH	74
- Tumores productores de PRL	76

4.2	COMPARACIÓN TUMORES FUNCIONANTES Y NO FUNCIONANTES	78
-	Características basales	78
-	Control de tamaño tumoral	79
-	Hipofunción hormonal previa a RC	85
-	Características relacionadas con la radioterapia	86
-	Complicaciones tras RC	88
4.3	COMPARACIÓN ENTRE TIPOS TUMORALES	90
-	Control tamaño tumoral	90
-	Control hipersecreción tumoral	91
-	Hipofunción durante el seguimiento	98
-	Complicaciones tras RC	100
4.4	ANÁLISIS MULTIVARIANTE	101
5.	DISCUSIÓN	105
6.	CONCLUSIONES	123
7.	RESUMEN	127
8.	BIBLIOGRAFÍA	131

Listado de Abreviaturas

ASS:	Análogos de somatostatina
ACTH:	Hormona adrenocorticotropa
FSH:	Hormona folículoestimulante
CK:	Cyberknife
CLU:	Cortisol libre urinario
CRH:	Hormona liberadora de ACTH
DXA:	Dexametasona
EC:	Enfermedad de Cushing
GH:	Hormona de crecimiento
GK:	Gammaknife
GnRH:	Hormona estimulante de gonadotrofinas
HTA:	Hipertensión arterial
IGF-1:	Factor de crecimiento insulínico tipo 1
IMC:	Índice de masa corporal
LCR:	Líquido cefalorraquídeo
LH:	Hormona luteinizante
LINAC:	Acelerador lineal de fotones
POMC:	Proopiomelanocortina
PRL:	Prolactina
RC:	Radiocirugía
TAC:	Tomografía axial computerizada
THF:	Tumores hipofisarios funcionantes.
THNF:	Tumores hipofisarios no funcionantes
TSH:	Hormona estimuladora del tiroides
RMN:	Resonancia magnética nuclear
REF:	Radioterapia esterotáxica fraccionada

RT: Radioterapia
SHBG: Globulina transportadora de hormonas sexuales
SOG: Sobrecarga oral de glucosa

INTRODUCCIÓN

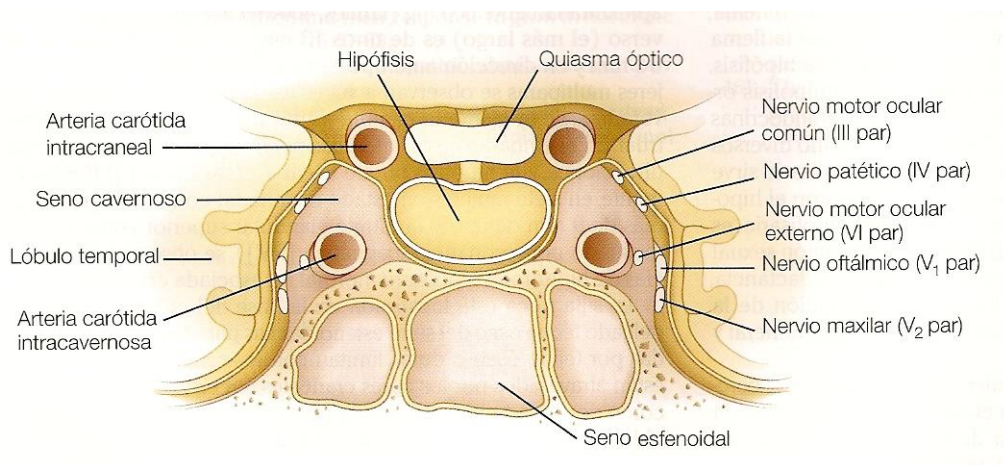
1. INTRODUCCIÓN:

1.1. Glándula hipofisaria:

La glándula pituitaria o hipófisis se encarga de regular de forma compleja otras glándulas endocrinas, siendo el tallo hipofisario la conexión anatómica y funcional de la hipófisis con el hipotálamo. La hipófisis está formada por un lóbulo anterior predominante (adenohipófisis), un lóbulo posterior (neurohipófisis) y un lóbulo intermedio. Se encuentra situada en el interior de la silla turca y está recubierta por el diafragma dural de la silla, a través del cual el tallo hipofisario conecta con la eminencia media del hipotálamo.

La silla turca está localizada en la base del cráneo y forma el techo óseo del seno esfenoidal. Las paredes laterales, formadas por tejido óseo o dural, limitan con los senos cavernosos, que están atravesados por los pares craneales tercero, cuarto y sexto, así como por las arterias carótidas internas (Figura 1). Por tanto, el contenido del seno cavernoso es vulnerable a un eventual aumento de la expansión intraselar. El quiasma óptico, localizado por delante del tallo hipofisario, está situado directamente por encima del diafragma selar. En consecuencia, las vías ópticas y las estructuras centrales son vulnerables a los posibles efectos de presión de una masa hipofisaria en expansión. En contraste con la adenohipófisis, el lóbulo hipofisario posterior o neurohipófisis está inervado directamente por los tractos nerviosos supraóptico-hipofisarios y tuberohipofisarios del tallo posterior.

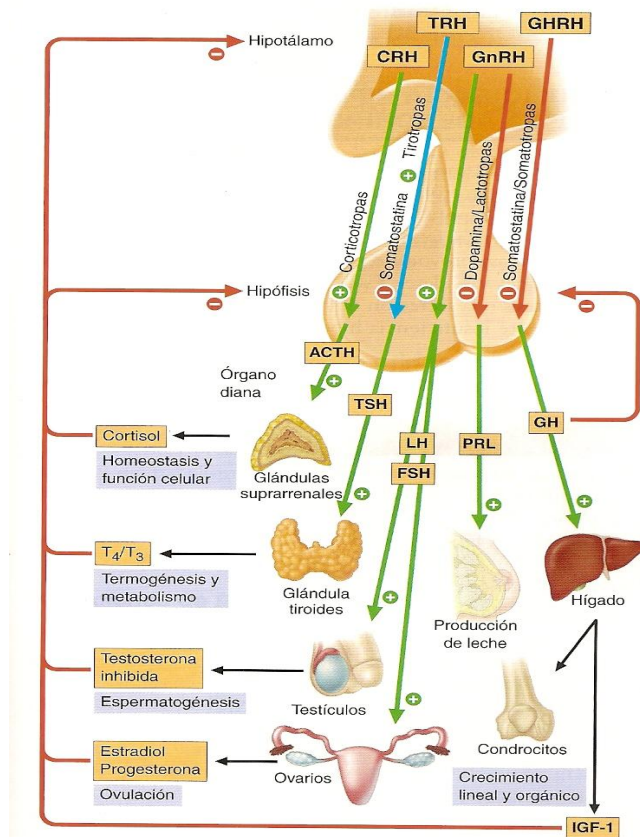
Figura 1. Relaciones anatómicas de la hipófisis



Williams. Tratado de Endocrinología. 11ª Edición.

Las células nerviosas del hipotálamo sintetizan hormonas específicas que estimulan o inhiben la secreción de las hormonas hipofisarias y que se secretan directamente a los vasos portales del tallo hipofisario. El plexo portal hipotalámico-hipofisario es la fuente principal de aporte sanguíneo a la hipófisis anterior, lo que permite una transmisión segura de las pulsaciones de péptidos hipotalámicos sin que éstos sufran una dilución significativa; así pues las células hipofisarias se ven expuestas a picos de factores de liberación y, a su vez, liberan sus hormonas en forma de pulsos separados. En la adenohipófisis existen cinco tipos distintos de células secretoras de hormonas (Figura 2). Las células corticotropas expresan péptidos tipo proopiomelanocortina (POMC), como la hormona adrenocorticotropa o corticotropina (ACTH); las células somatotropas expresan hormona del crecimiento (GH); las células tirotropas expresan una subunidad glucoproteica α común y la subunidad β específica de tirotropina (hormona estimuladora del tiroides o TSH); las células gonadotropas expresan las subunidades α y β de la hormona foliculoestimulante (FSH) y de la hormona luteinizante (LH); finalmente las células lactotropas expresan prolactina (PRL). Cada tipo celular se encuentra bajo unos controles de señalización altamente específicos que regulan su respectiva expresión genética diferenciada.

Figura 2. Secreción hormonal de la adenohipófisis



Harrison. Endocrinología. 16 Edición.

Existen tres niveles de control que regulan la secreción de hormonas en la adenohipófisis. El control hipotalámico está mediado por las hormonas adenohipofisotropas segregadas en el sistema portal, y afectan directamente a los receptores de superficie de las células de la adenohipófisis. En la membrana, los loci de fijación unidos a la proteína G son altamente selectivos y específicos de cada una de las hormonas hipotalámicas y provocan la aparición de unas señales positivas o negativas que median la secreción y la transcripción del gen de la hormona hipofisaria correspondiente. Las hormonas periféricas también participan en la mediación de la función de las células hipofisarias, principalmente a través de una regulación por retroalimentación negativas de las hormonas tróficas por parte de sus respectivas hormonas diana.

Los adenomas hipofisarios son la causa más frecuente de los síndromes de hipersecreción e hiposecreción de hormonas hipofisarias en el adulto. Representan alrededor del 10% de todas las neoplasias intracraneales. Los adenomas hipofisarios son neoplasias benignas originadas en uno de los cinco tipos celulares de la hipófisis anterior. El fenotipo clínico y bioquímico de estos tumores depende del tipo celular del que proceden. Así, los derivados de las células lactotropas (PRL), somatotropas (GH), corticotropas (ACTH), tirotropas (TSH) o gonadotropas (LH, FSH) secretan un exceso de la hormona correspondiente. Los tumores plurihormonales expresan combinaciones de GH, PRL, TSH, ACTH y de la subunidad alfa glucoproteína diagnosticándose mediante análisis inmunohistoquímico o por las manifestaciones clínicas de características combinadas de estos síndromes de hipersecreción hormonal. Desde un punto de vista morfológico, estos tumores pueden originarse a partir de un solo tipo celular polisecretor o estar formados por células con funciones distintas dentro del mismo tumor.

Los tumores con actividad hormonal se caracterizan por tener secreción autónoma, con escasa respuesta a las vías normales de inhibición. No siempre existe correlación entre la producción hormonal y el tamaño del tumor. Los pequeños adenomas con secreción hormonal pueden producir alteraciones clínicas importantes, mientras que otros adenomas de mayor tamaño pero productores de menores cantidades de hormonas pueden ser clínicamente silenciosos y pasar inadvertidos (si no se producen efectos compresivos centrales). Alrededor de la tercera parte de todos los adenomas no son funcionantes y no producen un síndrome clínico hipersecretor. Una gran parte proceden de células gonadotropas y puede secretar subunidades alfa y beta de glucoproteínas de las hormonas o, en muy raras ocasiones, gonadotropinas

intactas circulantes. Los carcinomas hipofisarios, con metástasis extracraneales confirmadas, son extraordinariamente raros.

1.2. Tumores hipofisarios

1.2.1. Tumores hipofisarios no funcionantes:

- Definición y prevalencia:

La definición de *tumores hipofisarios no funcionantes* (THNF) se basa en la presencia de tumor hipofisario junto a ausencia de hipersecreción hormonal detectable en plasma, si bien desde el punto de vista histológico incluye diferentes tipos tumorales. Su incidencia y prevalencia exacta es difícil de conocer, los resultados de autopsias y estudios radiológicos demuestran una prevalencia de adenomas hipofisarios entorno al 16.7% (1). En series recientes de autopsias se detectaron adenomas en el 10.5% de las hipófisis, siendo THNF un 39% (2).

- Clasificación inmunohistoquímica:

Los tumores hipofisarios no funcionantes clásicamente se han dividido en adenomas gonadotropos, adenomas de “células nulas” o “null cell” y oncocitomas en base a características estructurales e inmunohistoquímicas. La mayoría de los THNF producen gonadotrofinas o sus subunidades biológicamente inactivas, aunque a veces pueden producir trazas de folitropina (FSH) y lutotropina (LH) intactas activas (3). Menos frecuentes son los adenomas “null cell” y los tumores de células oncocíticas, tumores en los cuales la inmunohistoquímica es negativa para hormonas hipofisarias pero la mayoría expresa el factor esteroideogénico-1, lo que los localiza citogenéticamente en la familia de adenomas gonadotropos (4). Los tumores de células oncocíticas se caracterizan por tener abundantes mitocondrias y algunas publicaciones los relacionan con menor sensibilidad a la radiación (5).

Se denominan *silentes* los tumores con inmunohistoquímica positiva para hormonas hipofisarias, pero sin secreción hormonal. Los más frecuentes son los adenomas corticotropos silentes, que tienen inmunohistoquímica positiva para corticotropina (ACTH) y fragmentos de proopiomelanocortina. Son de evolución más agresiva (5,6) y suelen presentarse en mujeres jóvenes. También se han descrito

algunos casos de adenomas silentes productores de hormona de crecimiento sin actividad biológica (GH silentes).

- **Presentación clínica:**

La edad media de presentación está entre los 50-55 años, siendo ligeramente más frecuente en los varones (56.7%). (Tabla 1)

Tabla 1. Características clínicas de los THNF.

	Nomikos et al (7)	Losa et al (8)	Chang et al (9)	Ferrance et al (10)	Total
Número pacientes	721	491	663	295	2170
Edad media	54.2±14.1	–	53(media)	50.4±14.4	
Sexo (M/F)	401/320	276/215	394/269	161/134	1232/938 (56.7% M)
Incidental	57 (7.9%)	57(11.6%)	49 (7.4%)	–	163/1875 (8.7%)
Cefalea	70 (9.7%)	–	212 (32%)	122 (41.4%)	404/1679 (24%)
Alteración visual	222 (30.8%)	287/486 (59.1%)	327 (49%)	200 (67.8%)	1036/2170 (47.7%)
Afectación nervio craneal	–	22 (4.5%)	26 (3.6%)	–	48/1154 (4.2%)
Apoplejía	27 (3.7%)	48 (9.8%)	24 (3.6%)	–	99/1875 (5.3%)
Síntomas hipopituitarismo	345 (47.8%)	–	342 (51.6%)	118 (40%)	805/1679 (48%)
Hipopituitarismo documentado	614 (85%)		–	183 (62%)	797/1016 (78.4%)
Hipogonadismo	512/659 (77.7%)	335/474 (70.7%)		128 (43.3%)	975/1261 (77.3%)
Insuficiencia adrenal	230 (31.9%)	115/478 (24.1%)		77 (26.2%)	422/1494 (28.2%)
Hipotiroidismo	129/658 (19.6%)	116/462 (25.1%)		72 (24.5%)	317/1415 (22.4%)
Hiperprolactinemia	199 (27.6%)	251/462 (54.3%)	–	82 (27.6%)	532/1478 (35.9%)

Greenman Y, Stern N. Non-functioning pituitary adenomas. Best Practice & Research

Clinical Endocrinology & Metabolism 23 (2009), 625-638

Los microadenomas hipofisarios no funcionantes son tumores hipofisarios de tamaño menor de 1 cm que generalmente no producen ninguna sintomatología y a menudo se descubren de forma casual en pruebas radiológicas realizadas por otros propósitos (incidentalomas). Los macroadenomas miden más de 1 cm y se expresan

clínicamente en muchas ocasiones debido al efecto masa del tumor, aunque también pueden ser detectados de forma incidental.

- Efecto masa: el efecto masa debido a la expansión dentro de una estructura ósea relativamente rígida como la silla turca puede causar cefalea en el 25% de pacientes con macroadenoma hipofisario. El estiramiento de las meninges es el factor que más contribuye así como el aumento crónico de la presión intraselar (11). Por otra parte, la apoplejía hipofisaria o infarto hemorrágico intratumoral puede dar lugar asimismo a sintomatología causada por el aumento brusco de la presión intraselar y producir de forma aguda cefalea, déficit visual e hipopituitarismo.

El grado y dirección de la expansión tumoral determina la presencia de síntomas adicionales. De esta forma, la compresión sobre el quiasma óptico puede causar déficits visuales, sobre todo hemianopsia bitemporal. Esta presión mantenida puede dar lugar a atrofia de las fibras que conforman el nervio óptico lo que conlleva disminución de la agudeza visual. Es fundamental realizar una evaluación oftalmológica de forma precoz ya que la descompresión neuroquirúrgica puede recuperar de forma parcial o incluso completa la afectación visual.

La extensión lateral del tumor afectando senos cavernosos no siempre origina sintomatología. Se ha documentado clínica relacionada con afectación de pares craneales en el 14% del 48% de pacientes en los que había infiltración en seno cavernoso (12). El tercer par craneal es el que se afecta con mayor frecuencia, seguido del sexto y cuarto pares craneales, dando lugar a ptosis, oftalmoplejía y diplopía.

La extensión paraselar hacia el lóbulo temporal es rara, pudiendo ser causa de mareo. La expansión inferior a seno esfenoidal tampoco es frecuente y podría dar lugar a rinorrea.

- Hipopituitarismo: se describen síntomas relacionados con hipopituitarismo como astenia, disminución de libido y alteraciones menstruales en el 50% de los pacientes. El estudio hormonal del eje hipotálamo-hipofisario es fundamental y revela mayor porcentaje aún de déficits hormonales. Por orden de frecuencia el eje gonadal es el afectado predominantemente (77%), seguido del adrenal (28%) y tiroideo (22%). En la mayoría de los estudios el déficit de hormona de crecimiento (GH) no está documentado, un estudio reciente muestra déficit de GH hasta en un 77% de los pacientes con THNF (13). Uno de los mecanismos implicados en el hipopituitarismo es la afectación de la

vascularización portal hipofisaria debido a la compresión por el adenoma así como la afectación del tallo hipofisario dando lugar a una desconexión de la llegada de los factores estimuladores hipotalámicos a las células hipofisarias. De esta forma tampoco llegarían señales inhibitorias como la dopamina lo cual daría lugar hiperprolactinemia leve-moderada en el 35% de los pacientes.

- **Diagnóstico:**

Las técnicas de imagen son fundamentales ante los síntomas o signos sugerentes de adenoma hipofisario que hemos comentado previamente.

La resonancia magnética (RMN) con gadolinio es la técnica de elección permitiendo una delineación precisa del contorno selar, el quiasma y nervios ópticos así como estableciendo el grado de invasión a estructuras vecinas. Además las características radiológicas pueden ser útiles a la hora de caracterizar el tipo de lesión. La tomografía axial computarizada (TAC) puede ser útil a la hora de detectar las microcalcificaciones características de los craneofaringiomas.

Deberá realizarse siempre estudio hormonal basal, afín de diagnosticar déficit hormonales asociados que requieran tratamiento sustitutivo. Los test de estimulación pueden ser necesarios en algunos casos. Es posible encontrar hiperprolactinemia en un tercio de pacientes con THNF debido a la compresión del tallo hipofisario

1.2.2. Tumores hipofisarios funcionantes:

- ACROMEGALIA:

- **Definición y patogenia:**

La acromegalia está producida en la mayoría de los casos (95%) por un tumor hipofisario productor de hormona de crecimiento y en ocasiones por cosecreción de otras hormonas hipofisarias, fundamentalmente la prolactina (PRL). Habitualmente son macroadenomas y constituyen el 25-30% de todos los tumores hipofisarios. Los adenomas hipofisarios productores de hormona de crecimiento pueden ser densa o escasamente granulados según contengan muchos o pocos gránulos en su citoplasma. Ambos tipos presentan pautas de crecimiento distintas: los densamente granulados (adenoma acidófilo clásico) suelen aparecer en pacientes de mayor edad, se asocian a un crecimiento insidioso y por regla general el tumor permanece confinado en la silla turca. Por el contrario, los escasamente granulados (adenoma cromóforo clásico) se presentan en pacientes más jóvenes y tienen un comportamiento más agresivo. Los adenomas mixtos productores de GH y PRL son tumores bimorfos compuestos por dos células diferentes: lactotropas y somatotropas. Las células densamente granuladas son las productoras de GH y las escasamente granuladas las productoras de PRL. En general, presentan un crecimiento lento y sólo en un 30% de los casos son invasivos. Los adenomas acidófilos de células madres, mamosomatotropos y plurihormonales son menos frecuentes.

- **Clínica:**

Es frecuente que el diagnóstico de la acromegalia se demore, por la lentitud con la que aparecen los síntomas. Las principales manifestaciones clínicas son debidas a la hipersecreción hormonal incluyen aumento de partes blandas, engrosamiento cutáneo, prognatismo, diastema, maloclusión, macroglosia e hipertrofia laríngea, artralgias y síndrome del túnel carpiano. Es frecuente hallar visceromegalia y bocio multinodular normofuncionante (14). Los pacientes con acromegalia presentan mayor riesgo cardiovascular, más prevalencia de hipertensión arterial, hiperglucemia y dislipemia. En el momento del diagnóstico, el 60% de los pacientes presentan alteraciones cardíacas entre las que destacan arritmias, valvulopatías e hipertensión arterial. La acromegalia también se asocia a alteraciones psíquicas, que van desde la pérdida de autoestima y motivación hasta la depresión.

- **Diagnóstico:**

El diagnóstico bioquímico se basa en la medición de IGF-1 basal así como la valoración de la capacidad de supresión de la GH sérica tras una sobrecarga oral de glucosa (SOG) con 75 miligramos (mg). El exceso de IGF-1 respecto a una determinada edad y del sexo y la falta de supresión hormonal de GH tras SOG confirman el diagnóstico de acromegalia.

Los criterios de curación actuales tras cirugía hipofisaria serían la supresión de GH tras SOG a $< 0.4 \mu\text{g/l}$ y una determinación aleatoria de GH $< 1 \mu\text{g/l}$, con IGF-1 normal para edad y sexo (15).

Un valor aislado de GH elevado no implica el diagnóstico de acromegalia ya que su secreción es pulsátil, sin embargo, se puede afirmar que un valor medio de una *secreción integrada de GH en 24 horas* inferior a $2.5 \mu\text{g/l}$ excluye razonablemente el diagnóstico de acromegalia. Se debe completar el estudio mediante un estudio morfológico con RMN hipofisaria, y campimetría.

- **ENFERMEDAD DE CUSHING:**

- **Definición y patogenia:**

La enfermedad de Cushing (EC) es la causa más frecuente de hipercortisolismo endógeno (70%) debida a una producción excesiva de adrenocorticotropina (ACTH) por un adenoma corticotropo (microadenoma 90% y macroadenoma 10% de los casos). El exceso de ACTH da lugar a niveles elevados de cortisol y andrógenos y origina una hiperplasia difusa y en ocasiones nodular de las suprarrenales. En los adenomas corticotropos el feed-back negativo del cortisol está a un nivel más alto de lo normal, lo cual da lugar a un incremento en los niveles plasmáticos y de la producción diaria de cortisol y al desarrollo del síndrome clínico. Por otro lado el hipercortisolismo inhibe la secreción de la hormona liberadora de ACTH (CRH) hipotalámica y la función de las células corticotropas normales, lo cual explica que el eje suprarrenal en la EC carezca de las características funcionales que dependen del sistema nervioso central (ritmo circadiano y respuesta al estrés).

- **Clínica:**

Los síntomas y signos de la enfermedad de Cushing pueden dividirse en aquellos que son frecuentes y poco específicos y aquellos que alcanzan un grado de discriminación alto para diferenciar el síndrome de Cushing de la obesidad complicada o el síndrome del ovario poliquístico (16).

El diagnóstico precoz es importante debido a la tasa elevada de comorbilidad asociada y mortalidad de los pacientes con EC y a que la condición es tratable desde las fases iniciales (17).

En los pacientes con EC encontramos un aumento de peso con distribución anormal de la grasa con incremento en los compartimentos viscerales (“obesidad troncular”) y subcutáneos en cara (“cara de luna llena”) y cuello (“jiba de búfalo”). Síntomas y signos que reflejan el estado catabólico de la hipercortisolemia mantenida (hematomas, miopatía, atrofia dérmica, estrías vinosas) son los que con mayor especificidad apuntan a la sospecha clínica de EC. Muchos pacientes presentan alteraciones emocionales y alteraciones neurocognitivas de intensidad variable. Es frecuente encontrar hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus, así como alteraciones menstruales e hirsutismo.

- **Diagnóstico:**

Dentro de las pruebas de cribado encontramos el *cortisol libre urinario* (CLU) en orina de 24 horas. En situaciones de hipercortisolismo el exceso de cortisol plasmático supera la capacidad de fijación de las proteínas transportadoras y es eliminado por la orina. Es importante destacar que un único resultado normal no excluye el diagnóstico especialmente en pacientes con hipercortisolismo intermitente (Cushing cíclico). Algunos pacientes por otra parte presentan secreción autónoma de cortisol sin llegar a superar el límite superior de la normalidad (Cushing subclínico). De esta forma no es la mejor prueba de screening y en el caso de realizarla se recomiendan dos determinaciones.

El *cortisol nocturno en plasma y saliva* permite la determinación de la pérdida de ritmo circadiano que ocurre en el síndrome de Cushing. Un valor plasmático por encima de 7.5 µg/dl es raro en pacientes sin síndrome de Cushing aunque puede presentarse en pacientes con alcoholismo, depresión, trabajadores con horarios cambiantes, etc. Un valor menor de 1.8 µg/dl prácticamente excluye el diagnóstico. La determinación de cortisol salivar a las 23 horas es una alternativa válida, más cómoda

y barata que no precisa ingreso hospitalario si bien no existe acuerdo sobre un único punto de corte, que depende en gran medida del método empleado y de la población usada como control.

La *supresión nocturna con 1 mg de dexametasona (DXA)*: en condiciones normales, tras la administración de 1 mg de dexametasona a las 23.00, el cortisol plasmático a las 8.00 del día siguiente debe ser inferior a 1.8 µg/dl.

Las pruebas de confirmación incluyen la repetición de las pruebas de screening previamente comentadas.

La *supresión con 2 mg/día durante 2 días de DXA* es una prueba de supresión que se lleva a cabo con mayor dosis que la de cribado. El cortisol plasmático a las 8:00 del tercer día debe ser inferior a 1.8 µg/dl.

El diagnóstico de la ACTH-dependencia se realiza mediante la determinación plasmática de ACTH. Permite distinguir entre casos ACTH-dependientes (> 15 pg/ml) e independientes (<5 pg/ml). Los niveles intermedios pueden ofrecer dudas y en este caso podría ser útil la realización de test de estímulo con desmopresina y CRH.

Por último en el diagnóstico etiológico se puede utilizar *el test de supresión fuerte clásico con dexametasona (2 mg/ 6 horas)*. Las células corticotropas tumorales de los pacientes con enfermedad de Cushing conservan habitualmente un cierto grado de respuesta a la administración de dexametasona en dosis altas que no suele estar presente en los casos de secreción ectópica. Un descenso de $\geq 90\%$ es muy específico de EC si bien algunos macroadenomas pueden no suprimir y se han descrito tumores ectópicos que muestran una supresión cercana o superior al 90%. El test de CRH también puede ser útil para realizar el diagnóstico diferencial entre EC y secreción ectópica ya que las células corticotropas tumorales conservan habitualmente un cierto grado de respuesta al *estímulo con CRH* que no se observa en el hipercortisolismo ectópico, de esta forma, una elevación superior a un 50% en los niveles de ACTH y/o superior a un 20% en los niveles de cortisol tras la inyección intravenosa (iv) de CRH es sugestiva de EC. El *test de desmopresina* también podría ser útil en este sentido así como la determinación de la *cromogranina A*. No hay que olvidar que el *cateterismo de senos petrosos* es el método con mayor precisión para el diagnóstico etiológico. Se fundamenta en la comparación de los niveles de ACTH en los senos petrosos, que recogen el drenaje venoso de la hipófisis con los niveles de ACTH en una vena periférica.

- **PROLACTINOMAS:**

- **Definición y patogenia:**

Son tumores hipofisarios productores de prolactina. No se conoce de forma exacta el mecanismo de desarrollo pero pueden estar implicadas mutaciones genómicas en las células madre progenitoras hipofisarias o stem cell. En control hipofisario de las células lactotropas existen factores reguladores estimuladores e inhibidores, si bien el control hipotalámico es predominantemente inhibidor mediante la dopamina que llega a la hipófisis desde el hipotálamo mediante la circulación portal.

Los tumores productores de prolactina suelen ser en la mayoría de los casos (90%) microprolactinomas intraselares y rara vez aumentan de tamaño. Ocasionalmente pueden ser agresivos y localmente invasivos, causando compresión de estructuras vecinas. La prevalencia de hiperprolactinemia en mujeres con oligomenorrea o amenorrea secundaria es del 10-25%, alrededor del 30% en mujeres con galactorrea o infertilidad y hasta del 75% en las mujeres con ambas alteraciones. La presencia de hiperprolactinemia en varones que presentan impotencia o infertilidad es alrededor del 5%. Los prolactinomas suponen el 40% de todos los tumores hipofisarios y el 60% de los tumores hipofisarios funcionantes (18).

Es importante el diagnóstico diferencial con otras causas de aumento de cifras de prolactina, tanto causas fisiológicas (embarazo, lactancia, estrés, estimulación del pezón), una amplia lista de fármacos y causas patológicas (enfermedades hipotalámicas, hipofisarias, etc).

- **Clínica:**

La hiperprolactinemia produce supresión del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, con inhibición de los pulsos del factor estimulador de gonadotropinas (GnRH) y descenso de gonadotropinas (FSH y LH), dando lugar a una disminución de la esteroidogénesis gonadal, lo que condiciona hipogonadismo secundario. Las mujeres postmenopáusicas no presentan los síntomas clásicos y a menudo sólo se manifiesta debido al crecimiento tumoral. En el caso de las mujeres premenopáusicas el 90% presenta oligomenorrea y/o baches amenorreicos e infertilidad por anovulación, la galactorrea está presente entre el 30-90% según las series. En el caso de los varones puede dar impotencia, infertilidad y descenso de la libido. La galactorrea y ginecomastia pueden acompañar al cuadro pero son poco frecuentes. Debido a la

mayor frecuencia de macroprolactinomas pueden presentarse con sintomatología neurológica asociada.

- **Diagnóstico:**

Siempre que se detecta un valor de prolactina elevado es necesario repetir la prueba evitando el estrés por venopunción y los fármacos que pudieran ocasionar aumento de los niveles de prolactina. No se recomiendan los test dinámicos (19). Tras excluir hiperprolactinemia secundaria mediante una historia clínica detallada está indicado la realización de RMN con gadolinio. Es importante tener en cuenta que un 10-30% de la población según las distintas series puede tener pequeños tumores hipofisarios (incidentalomas) que pueden confundirse con prolactinomas. Otro problema adicional es el diagnóstico diferencial entre grandes tumores hipofisarios con moderada hiperprolactinemia y los prolactinomas. En general los niveles de PRL guardan relación con el tamaño tumoral, así ante un macroadenoma y niveles de PRL sólo moderadamente elevados debemos descartar que se trate de otro tipo de tumor. Una prueba con agonistas dopaminérgicos puede ser de utilidad de forma que la normalización de PRL con disminución de tamaño tumoral confirma el diagnóstico de prolactinoma, mientras el descenso de PRL sin cambios en el tamaño tumoral sugiere otro tipo de tumor.

- **TUMORES PRODUCTORES DE TSH (TSH-omas)**

- **Definición y patogenia:**

Los tumores hipofisarios secretores de tirotrópina (TSH) o tirotrópomas corresponden a menos de un 1% del total de adenomas hipofisarios. Las células tirotrópicas son menos del 5% de todas las células hipofisarias, lo que puede justificar la baja incidencia de estos tumores. Aproximadamente un tercio de ellos segrega otras hormonas, fundamentalmente hormona de crecimiento y prolactina. Los tirotrópomas pueden ocurrir a cualquier edad, pero son más frecuentes en las edades medias de la vida.

- **Clínica:**

Las manifestaciones clínicas, habitualmente moderadas o leves, son similares a otras formas de hipertiroidismo. Se caracterizan por concentraciones plasmáticas aumentadas de hormonas tiroideas y TSH inapropiadamente normal o elevada. La mayoría se diagnostica como macroadenomas debido a la naturaleza agresiva de estos tumores y al retraso en el diagnóstico al atribuirse la clínica a otras causas más comunes de tirotoxicosis. Los microadenomas son menos del 10% de los casos.

- **Diagnóstico:**

Debe hacerse el diagnóstico diferencial con otro cuadro que cursa con secreción inadecuada de TSH, como es la resistencia a las hormonas tiroideas. El diagnóstico diferencial es más fácil cuando hay clínica de afectación de estructuras vecinas y/o hipersecreción de otras hormonas hipofisarias junto con la presencia de tumor en la RNM. Sin embargo, en microadenomas no hay clínica neurológica ni hipersecreción de otras hormonas. La falta de respuesta de la TSH a la estimulación, la elevación de la subunidad α , de la relación subunidad α /TSH y de la SHBG en los tirotropinomas ayudan a diferenciar ambos procesos.

1.3. Tratamiento de los tumores hipofisarios:

1.3.1. Generalidades:

El manejo de los tumores hipofisarios engloba un abordaje multidisciplinar entre endocrinólogos, neurocirujanos, oncólogos y radiofísicos. La decisión terapéutica depende de la sintomatología clínica, de la existencia de efecto masa, la situación hormonal del paciente, el crecimiento del tumor durante el seguimiento y también del conocimiento de la historia natural que siguen estos tumores. En los pacientes con clínica compresiva generalmente es necesaria la cirugía. En pacientes sin compresión del quiasma óptico, la opción quirúrgica depende de la funcionalidad, el tamaño, la edad del individuo, la función hipofisaria previa, deseo de fertilidad o elección del paciente. En macroadenomas no funcionantes puede intentarse un tratamiento con agonistas dopaminérgicos o análogos de somatostatina aunque solamente se reduce el tamaño tumoral en menos del 20% (3). Las series más recientes (20–23), con mayor número de pacientes y seguimiento más prolongado demuestran que el tamaño de los

macroadenomas aumenta en aproximadamente el 50% de los casos. De esta forma, la observación no parece un procedimiento seguro y sólo debe considerarse en caso de alto riesgo quirúrgico. Sólomente en el 11% de los tumores está descrita la regresión espontánea del volumen, quizá por isquemia silente (13). Por tanto, dada la evolución natural de estos tumores, en los macroadenomas deberá optarse por cirugía transesfenoidal en primer lugar, si bien un porcentaje importante de pacientes permanecerán con restos tumorales tras la cirugía. En el caso de ausencia de restos tumorales posquirúrgicos o si son pequeños, se vigilarán con técnicas de imagen. Si crecen se considerarán otros tratamientos adicionales.

1.3.2. Tratamiento quirúrgico:

- Técnicas:

La resección quirúrgica es considerada como tratamiento de primera línea en la mayoría de los tumores hipofisarios (excepto prolactinomas). La evolución de la cirugía se ha desarrollado paralela a los avances técnicos, tecnológicos y radiológicos. Actualmente existen controversias en relación a considerar la mejor técnica quirúrgica la clásica cirugía con soporte microscópico o la endoscopia. Los defensores de la primera refieren ventajas en cuanto a familiaridad de la técnica, buena iluminación y acceso directo al campo quirúrgico (24). Sin embargo, la vía endoscópica aporta como ventajas una buena visualización e iluminación, menor mortalidad debido a un abordaje menos invasivo y la capacidad de localizar tumores residuales a través del endoscopio (25). Una revisión sistemática reciente que compara los resultados mediante cirugía microscópica respecto a las técnicas endoscópicas encuentra ventajas de la última (sin llegar a ver diferencias estadísticamente significativas), en términos de tiempo de hospitalización y duración de la intervención, así como menos incidencia de efectos adversos como la fístula de líquido cefalorraquídeo (LCR) y la necesidad de punción lumbar. No obstante, los resultados clínicos fueron similares en relación a control hormonal y lesión residual (26). Por otro lado, la mejoría de las técnicas de navegación con el desarrollo de máscaras esterotáxicas, permite la localización en tres dimensiones mediante tomografía axial computarizada (TAC) o RMN de distintas estructuras craneales con una seguridad submilimétrica (27).

- **Complicaciones:**

La cirugía transesfenoidal en los tumores hipofisarios tiene un riesgo de mortalidad del 0.9%, siendo la complicación más frecuente el hipopituitarismo (19.4%), seguido de la aparición de diabetes insípida en el 17.8% de los casos. Otras complicaciones incluyen sinusitis (8.5%), fístula de líquido cefalorraquídeo (3.9%), hemorragia (2.9%), y pérdida de visión (1.8%). Estas complicaciones se relacionan de forma inversa con la experiencia del neurocirujano (28). Pese a la seguridad de la resección quirúrgica, la proximidad del adenoma a los nervios ópticos y senos cavernosos hace difícil en muchos casos la resección completa. Técnicas como la RMN intraoperatoria son capaces de detectar tumor residual permitiendo extender la cirugía hasta conseguir una resección completa en el 58-82% (29).

- **Resultados:**

La cirugía transesfenoidal es la técnica de elección en macroadenomas hipofisarios o tumores secretores (salvo prolactinomas). No obstante, debido a la extensión supra o paraselar, la intervención no siempre es curativa, persistiendo restos tumorales que pueden aumentar de tamaño a lo largo del seguimiento. La cirugía transesfenoidal consigue unos índices de remisión del 70-80% en pacientes con enfermedad de Cushing, del 80-90% en pacientes con microadenomas productores de GH y en el 50% de los macroadenomas, 85-89% en microprolactinomas y 66-93% en tumores hipofisarios no funcionantes. En el caso de los prolactinomas la cirugía transesfenoidal se debe considerar cuando el paciente presente resistencia al tratamiento médico con agonistas dopaminérgicos o mujeres con prolactinomas > 3 cm que deseen gestación.

Tras la cirugía, la semiología neurológica como la cefalea y la alteración visual mejora en el 75% de los casos, fundamentalmente en los primeros días (3). En contraste con la mejoría visual, la función hipofisaria no suele recuperarse. En un estudio de 51 pacientes con adenomas hipofisarios no funcionantes, el 15% presentaban función hipofisaria normal prequirúrgica (siendo los déficits más frecuentes los de hormona de crecimiento y gonadotrofinas) y tras la cirugía solamente el 11% mantenían una función normal (30). Otros estudios han encontrado resultados similares con recuperación hormonal tras cirugía en menos del 20% de los pacientes (7).

Por otra parte, la cirugía transesfenoidal repetida para tratar recurrencias o restos tumorales tiene resultados variables. Benveniste et al (31) publicó que si bien los defectos visuales mejoraban en el 57% de los pacientes reintervenidos, permanecían restos tumorales en el 75% y recidivaban el 15% de los pacientes.

1.3.3. Tratamiento médico:

El tratamiento médico de la *enfermedad de Cushing* con inhibidores enzimáticos adrenales incluye fármacos como la aminoglutemina, ketoconazol, metirapona, trilostane, fluconazol y etomidato. El ketoconazol sería el fármaco más utilizado en la clínica aunque no exento de efectos secundarios. La metirapona y el mitotane al igual que el ketoconazol también producen una inhibición en la síntesis de cortisol a distintos niveles presentando también efectos secundarios importantes a considerar, sobre todo en el caso del mitotane el riesgo de insuficiencia suprarrenal. Estos fármacos pueden controlar parcialmente en exceso de cortisol pero no el tamaño.

En los pacientes con *acromegalia* los análogos de somatostatina (octeótride y lanreótride) inhiben la secreción de GH mediante la unión a receptores específicos de somatostatina y por tanto pueden ser particularmente efectivos en el control del tamaño tumoral y actividad bioquímica en adenomas productores de GH. No obstante son caros, precisan vía parenteral y son tratamientos a largo plazo. El antagonista de receptor de GH, pegvisomat, también es útil controlando niveles de IGF-1 pero asimismo es caro, también precisa administración parenteral y no controla el tamaño tumoral (32).

En los *prolactinomas* el tratamiento médico es de elección. Los agonistas dopaminérgicos reducen la secreción hormonal y el tamaño de los adenomas hipofisarios en más del 90% de los pacientes. El tratamiento quirúrgico o radioterápico se reserva en el caso de resistencia al tratamiento médico.

En el caso del tratamiento médico de los *tirotropinomas* se ha ensayado tratamiento con agonistas dopaminérgico o ASS en pacientes previamente intervenidos quirúrgicamente, con resultados variables, estando contraindicados los anti tiroideos.

1.3.4. Tratamiento radioterápico:

El tratamiento radioterápico debe ser considerado en el manejo de pacientes con adenomas hipofisarios, particularmente cuando fracasa el tratamiento médico y quirúrgico. Debido al inicio de respuesta lento y la frecuencia de hipopituitarismo secundario, es importante el seguimiento estrecho de los pacientes por si precisaran tratamiento sustitutivo (33).

- Radioterapia convencional:

La radioterapia habitualmente no se usa como tratamiento inicial, salvo que esté contraindicada la cirugía. Suele ser un tratamiento adicional complementario a la cirugía. La radioterapia convencional se basa en un acelerador de fotones. En los macroadenomas hipofisarios, la alta recurrencia tras las craneotomías iniciales condujo a la recomendación de radioterapia (RT) convencional posquirúrgica sistemática. La indicación se apoyaba en las excelentes tasas de control del crecimiento tumoral a los 15 años (93% con vs 33 sin ella) (34). Sin embargo, la frecuencia de efectos secundarios a largo plazo ha reducido su uso indiscriminado. En los casos de pequeños restos intraselares, la RT puede administrarse si existe crecimiento de la lesión. De esta manera, muchos pacientes no la necesitarán y en el caso de que esta sea necesaria se retrasa la aparición de efectos adverso. Una indicación clara de RT postquirúrgica en adenomas hipofisarios no funcionantes es el paciente con grandes restos residuales y panhipopituitarismo. Distintas series describen el control tumoral tras radioterapia convencional posquirúrgica en adenomas hipofisarios no funcionantes (10, 34–38). (Tabla 2).

Tabla 2. Control tumoral tras radioterapia convencional postquirúrgica en adenomas hipofisarios no funcionantes*.

	Nº pacientes con RT	Media tiempo seguimiento (años)	% control tumoral	% control tumoral
Brada et al (39)	252	10.8	97% a 10 años	92% a 20 años
Jaffrain Rea et al (37)	24	9.6±2.4	92%	
Tsang et al (40)	160	8.3	91% a 10 años (75% en recurrencias)	
Breen et al (5)	120	9	87.5% a 10 años	77.6% a 20 años
Gittoes et al (34)	126	7.5	93%	93% a 15 años
Park et al (35)	176	5	98%	
Alameda et al (30)	39	6	97%	
Van den Bergh et al (36)	76	7	95% a 10 años	
Total	973	7.9	93.8%	

*Control tumoral: ausencia de crecimiento tumoral

Alameda C, Lahera M, Varela C. Tratamiento de los adenomas hipofisarios clínicamente no funcionantes. Endocrinol Nutr 2010; 57(2):71-81

Como hemos visto, la radioterapia convencional permite un control tumoral en el 90-97% de los casos con una supervivencia libre de progresión del 75-90% a 20 años (39,41-43). Sin embargo, el riesgo de hipopituitarismo está en torno al 30-88% (39,41,42), lo cual conlleva la necesidad de tratamiento sustitutivo de por vida, deterioro de la calidad de vida y aumento de la mortalidad por causas respiratorias, cerebrovasculares y cardiovasculares (44,45).

- Radioterapia esterotáxica:

Lars Leksell desarrolló la radioterapia esterotáxica como técnica no invasiva consistente en la administración de una alta dosis de radiación delimitada a una lesión intracraneal objetivo mediante un sistema de localización tridimensional. Para ello el paciente precisa una máscara fija que permita una seguridad milimétrica de la

radiación al volumen que se pretende irradiar. Esta técnica es compatible tanto para la administración de una única dosis como fraccionada (46). Dentro de los distintos tipos de radiocirugía aplicados a tumores hipofisarios encontramos la Gamma Knife (GK) y los sistemas que utilizan aceleradores lineares (LINAC), incluyendo la radiocirugía Cyberknife en la que un sistema robótico es capaz de ajustar el mínimo movimiento del paciente sin necesidad de una máscara rígida para inmovilizarlo.

Efectos celulares radiobiológicos de la radiocirugía:

El daño de la radiación a nivel celular ocurre tanto por efecto directo de la ionización sobre las moléculas de ADN como de forma indirecta por la producción de radicales libres. Los haces de radiación dañan tanto tejido tumoral como sano, sin embargo, el tejido sano tiene mayor capacidad de reparación debido en parte a la alteración del control del ciclo celular en los tejidos tumorales. Las diferencias en la distinta radiosensibilidad de las fases del ciclo celular y las diferencias en la reparación celular son los hechos más importantes en la radiocirugía (47). Esto resulta asimismo en un aumento en la sensibilidad de células endoteliales, gliales y subependimarias por el efecto citotóxico. La radioterapia fraccionada utiliza el principio de la prescripción de dosis subletales en el volumen tratado, con un límite llamado *dosis marginal* de tejido sano alrededor de la lesión objetivo. El tiempo entre las dosis permite la reparación celular del tejido sano. Por otro lado, la radiocirugía excluye tejidos normales del volumen tumoral y delimita la dosis gradiente al margen de la lesión objetivo, la cual recibe baja radiación.

Fundamentos de la radiocirugía:

Dentro de los principios o fundamentos de la radiocirugía destacan las siguientes características (48):

- 1-. La alta radiación habitualmente en una sola dosis.
- 2-. El concepto de dosis gradiente con mínima irradiación de las estructuras de alrededor.
- 3-. La localización estereotáxica del objetivo.
- 4-. La planificación dosimétrica computerizada.
- 5-. Un sistema de alta seguridad en la radiación.

Las técnicas esterotáxicas que engloban la *radiocirugía* y la *radiocirugía esterotáxica* fraccionada (REF) pretenden disminuir las complicaciones de la radioterapia a largo plazo, al irradiar zonas más localizadas, con mayor gradiente entre el tumor y el tejido adyacente. No se ha podido demostrar todavía menos efectos secundarios que con RT convencional, porque no hay suficientes datos a 15-20 años si bien es posible que la disminución del volumen irradiado produzca menos probabilidad de segundos tumores, la exclusión del hipotálamo menos déficits hormonales y la exclusión del hipocampo menos alteraciones de la memoria precoz (3). La precisión de estas técnicas es de 1-2 mm, a diferencia de la de la RT convencional que es de 3-5 mm, ya que se utilizan guías para fijar la cabeza del paciente. En el caso de la REF las guías son recolocables en cada sesión. Con TAC o RMN se localiza el tumor para una administración precisa. La RT conformacional permite adaptar mejor la radiación administrada a la forma del tumor.

Independientemente de la modalidad de radiocirugía es necesaria una imagen clara y segura del objetivo. Los avances en imagen en los últimos 20 años han aumentado la eficacia y seguridad de la radiocirugía en este sentido. Las técnicas modernas consisten en la adquisición de imágenes de RMN con contraste con cortes finos (1 mm) para definir el tumor del área selar. Tras la adquisición de imágenes con la máscara esterotáxica, se planifican múltiples isocentros que engloben el borde del tumor con las líneas de prescripción de isodosis (49,50). El 50% de isodosis es la prescripción más común en la radiocirugía GK ya que esta línea es donde la dosis de radiación cae. Los sistemas de bloqueo de haces permiten la prescripción de curvas de isodosis por ejemplo para el aparato óptico debido a la radiosensibilidad de esta estructura.

Indicaciones de la cirugía esterotáxica:

Las indicaciones establecidas para la administración de radiocirugía esterotáxica en dosis única serían:

- Tumores de menos de 2-3 cm
- Tratamiento de rescate tras RT convencional
- Tumor intraselar con riesgo o rechazo quirúrgico
- Crecimiento de restos tumorales

- Restos tumorales mayores de 1 cm alejados de la vía óptica al menos 3-5 mm
- Invasión tumoral del seno cavernoso no extirpable

Las indicaciones establecidas para la administración de radioterapia esterotáxica fraccionada serían:

- Resto tumoral >2-3 cm
- Lesión extensa supraselar o de difícil delimitación
- Crecimiento de restos tumorales
- Resto tumoral cercano a la vía óptica.

Técnicas radioquirúrgicas:

Las diferentes técnicas radioquirúrgicas se describen a continuación (Tabla 3).

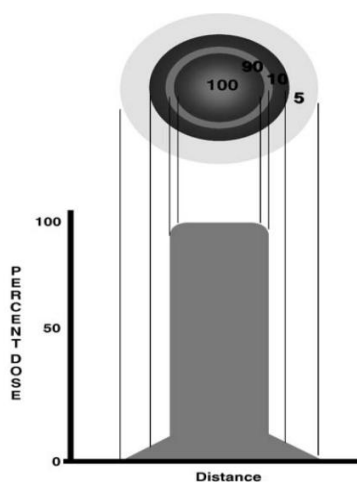
Tabla 3. Técnicas radioterápicas en el tratamiento de tumores hipofisarios.

Técnica	Fuente de radiación	Sistema de inmovilización	Fraccionamiento (nº fracciones)	Seguridad al objetivo
Rt convencional	Acelerador de fotones (rayos X)	Máscara	Convencional (25-30)	3-5 mm
Rt de intensidad modulada	Acelerador de fotones (rayos X)	Máscara	Convencional (25-30)	3-5 mm
Radiocirugía:				< 1mm
LINAC	Acelerador de fotones (rayos X)	Marco esterotáxica fija	Sesión única	< 1mm
GK	Fuente de cobalto-60	Marco esterotáxica fija	Sesión única	< 1mm
CK	Acelerador de fotones (rayos X)	Máscara esterotáxica	Sesión única/ fraccionamiento (3-5)	<1mm
REF	Acelerador de fotones (rayos X)	Máscara esterotáxica recolocable	Fraccionamiento (3-5)/convencional(25-30)	1-2 mm

GK: Gammaknife; CK: Cyberknife; REF: radioterapia esterotáxica fraccionada

Minniti G, Jaffrain-rea ML, Osti M et al. Radiotherapy for nonfunctioning pituitary adenomas: for conventional to modern stereotactic radiation techniques. Neurosurg rev 2007. 30:167-176⁵³

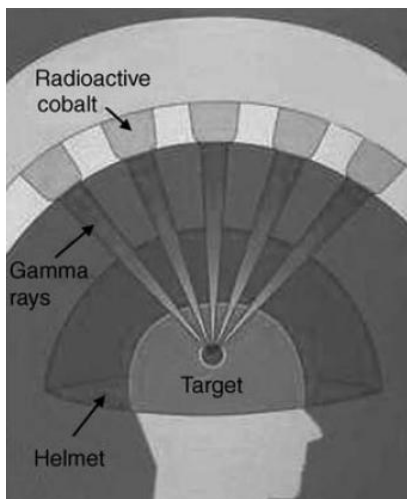
- a) Acelerador lineal modificado (LINAC): con acelerador lineal de fotones rayos X y guía esterotáxica. Se crea una alta dosis de radiación en el objetivo debido a un sistema de rotación sobre un arco. El haz de radiación se dirige a la zona destino todo el tiempo pero solo pasa momentaneamente por el resto del cerebro. Puede utilizarse de forma única o fraccionada. La dosis que recibe la lesión es más homogénea que con el sistema GK. En las lesiones irregulares, se puede dividir el objetivo a tratar en distintos isocentros para aumentar la capacidad conformacional.



Los haces de rayos X convergen en una zona de máxima dosis, con una rápida caída de dosis en los tejidos circundantes.

Advances in stereotactic radiosurgery. Mayberg and Vermeulen. Current Opin Endocrinol Diabetes Obes.2007

- b) Gammaknife (GK): La fuente de radiación proviene de isótopos radioactivos de cobalto-60. El paciente se fija mediante una máscara esterotáxica y se administran haces de radiación que convergen en la zona objetivo deseada. Se administra en dosis única. La fuente de cobalto-60 requiere una alta dosis gradiente tal que la dosis recibida en la periferia del objetivo es aproximadamente la mitad de la recibida en el centro geométrico de la lesión objetivo.



La cirugía estereotáxica con GK utiliza múltiples haces de cobalto que convergen en un punto común.

Advances in stereotactic radiosurgery. Mayberg and Vermeulen. Current Opin Endocrinol Diabetes Obes.2007

- c) Cyberknife (CK): acelerador lineal de fotones rayos X. Presenta un brazo robótico que se mueve alrededor del paciente y realiza ajustes a tiempo real en relación con el movimiento del paciente sin precisar máscara estereotáxica.



En el Cyber knife el brazo robótico crea una trayectoria que define el tejido objetivo y los tejidos circundantes, creando una dosis conformacional.

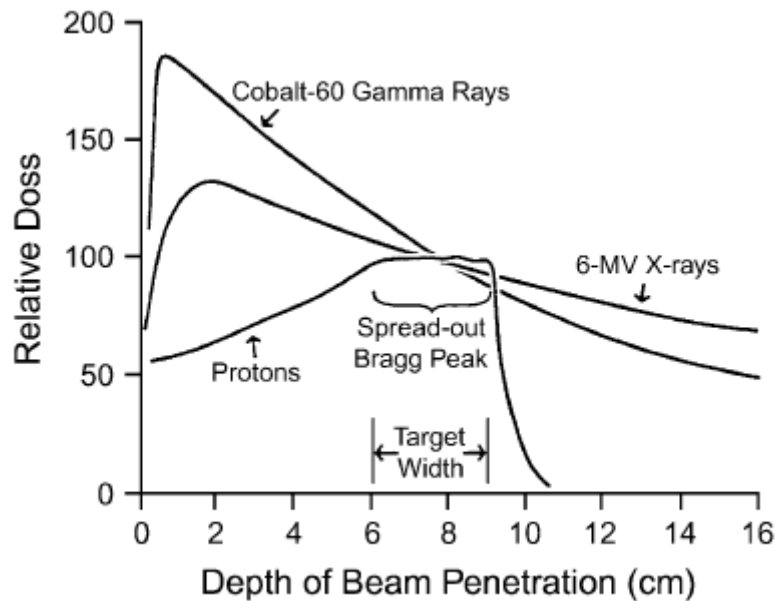
Advances in stereotactic radiosurgery. Mayberg and Vermeulen. Current Opin Endocrinol Diabetes Obes.2007

La *radioterapia de intensidad modulada (RIM)* se administra en 25-30 sesiones, mediante acelerador lineal de fotones de rayos X, usando una máscara para inmovilizar al paciente. Representa una forma avanzada de RT conformacional en tres dimensiones, con el potencial de conseguir mucha menos irradiación a los tejidos adyacentes. Es especialmente útil para formas complejas y regiones cóncavas, cerca de estructuras críticas; usa múltiples subcampos creados por colimador multiláminas

que se mueven bajo control de ordenador creando campos modulados. Existen muy pocos datos acerca de resultados a largo plazo de la RIM en tumores hipofisarios, por lo que todavía no es posible concluir que ofrezca ventajas sobre en control tumoral o la toxicidad (51).

La *terapia con bomba de protones* es otra modalidad de tratamiento que permite administrar dosis de radiación focalizada en un objetivo si bien se necesitan más estudios para valorar resultados (52). El acelerador de protones permite minimizar la exposición a la radiación de los tejidos circundantes al volumen objetivo comparado con los sistemas LINAC o GK. Las propiedades físicas de los protones permiten una máxima acción de la radiación a una profundidad máxima con una caída posterior denominada "Bragg peak". (Figura 3).

Figura 3. Curva de profundidad y dosis de los distintos tipos de radiación.



Verhey L, Chen C, Chapman P, Loeffler J, Curry W. Single-fraction Stereotactic Radiosurgery for Intracranial Targets. Neurosurg Clin n Am 17(2006) 79-97

La comparación directa entre los distintos estudios ya de por sí heterogéneos resulta en la variedad respecto a los criterios de remisión bioquímica y a la diversidad del periodo de seguimiento.

Dosis administrada:

La dosis administrada puede variar entre 9-30 Gy, siendo la dosis habitual de tratamiento de los adenomas hipofisarios 25 Gy, aunque algunos autores utilizan dosis menores (16 Gy) para los adenomas no funcionantes, ya que pese a que tienden a ser más grandes, el crecimiento tumoral puede controlarse con dosis menores de radiación. La dosis de radiocirugía en los tumores hipofisarios funcionantes está en torno a 25-30 Gy. No se conoce el rango de dosis marginal que produzca menor riesgo de panhipopituitarismo. En el caso de los adenomas hipofisarios no funcionantes se necesitan menos dosis marginal entorno a 13-15 Gy.

Complicaciones:

La radiocirugía consigue una normalización hormonal a largo plazo pero más rápida que con la radioterapia convencional (53). Por otra parte, la incidencia de efectos adversos es menor al delimitar la alta dosis de radiación a un volumen objetivo bien definido.

La mayoría de las complicaciones se relacionan con el desarrollo de *hipopituitarismo*. La definición de déficit hormonal no ha sido estandarizada lo que crea confusión a la hora de describir los resultados en las distintas series. Los grupos que han reportado menor disfunción hipofisaria tras RC refieren rangos entre 0-36% (50,54-56). Otros autores describen resultados parecidos entorno al 0-40% (57-59). Jagannathan et al (60) describieron un riesgo del 20-30% sin diferencias respecto al tipo de tumor. Es importante destacar que los rangos son mayores si el seguimiento se realiza a más largo plazo, encontrando un 72% de incidencia de hipopituitarismo a los 10 años (61). Estudios en relación al Cyberknife sí describen menor rango de endocrinopatía si bien los estudios se limitan a 12 meses o menos en la mayoría de las ocasiones (55,62).

En general se considera que la dosis total prescrita así como la dosis marginal son los factores más relacionados que determinan el riesgo. La secuencia de déficit no es conocida, sin embargo el eje de GH es el más sensible a los efectos de la radiación. El déficit de gonadotropinas y cortisol también son radiosensibles mientras que la diabetes insípida es inusual (63).

Marek et al (53) han demostrado diferencias estadísticamente significativas respecto al hipopituitarismo en pacientes sometidos a <15 Gy (2.2% de déficit endocrino) frente

a > 15 Gy (75.5 % de déficit). Además, la dosis que recibe el infundíbulo debe ser < 17 Gy para prevenir el desarrollo de hipopituitarismo secundario a la radiación.

La incidencia exacta de *segunda neoplasia* no se conoce, Loeffler et al (64) concluyeron un riesgo de formación de nueva neoplasia significativamente menor a la descrita en la radioterapia convencional. El periodo de latencia oscila entre 6-20 años.

La dosis de radiación recomendada para el quiasma óptico debe ser menor de 8 Gy con una incidencia de *alteración visual* en estos casos del 1% (47,65,66), si bien se han descrito oscilaciones entre 0-10% (65,67,68). Estas variaciones dependen del tipo, localización, historia de daño óptico previo y dosis de radiación administrada.

Hay diferencias en relación a la radiosensibilidad de los *pares craneales*, con mayor sensibilidad de los nervios acústico y óptico y menor de los de la región paraselar (pares II, IV y VI) y del nervio facial. Como hemos mencionado previamente dosis mayores a 8 Gy deben ser evitadas en la vía óptica (69-71) y es necesaria una distancia entre la vía óptica y quiasma y la lesión hipofisaria de al menos 5 mm, aunque una distancia de 2 mm es aceptable. Parece que el riesgo puede estar en relación con el volumen del nervio óptico que recibe la radiación (72-74). En el tratamiento de los tumores funcionantes no es raro que los pacientes reciban dosis de radiación 20-25 Gy. Tishler et al (75) describieron que la máxima dosis administrada a los pares craneales se relacionaba con déficits neurológicos tras LINAC y GK. La conclusión del estudio fue que dosis menores a 40 Gy son generalmente seguras en relación a los nervios craneales del área paraselar. La mayoría de los autores describen dosis entre 19-23 Gy como segura en relación a la afectación de pares craneales paraselares (54,58,76-79). El riesgo de neuropatía de nervios craneales, es de un 1% y además la mayoría de las veces se produce de forma transitoria (80,81).

La *radionecrosis* se describe asimismo en un 1% y se da en pacientes previamente tratados con RT (81). El *daño vascular* con afectación carotídea es poco frecuente (82).

La *radioterapia esterotóxica fraccionada* (REF) es útil para minimizar el daño en la vía óptica y estructuras críticas circundantes. Diversas publicaciones han comparado la eficacia de la REF con otras técnicas de radiación en cuanto a control tumoral, déficit hormonal y complicaciones visuales entorno a 92-100%, 0-15% y 0-8% respectivamente (62,83,84). Pese a que no hay datos de eficacia y seguridad de la radiocirugía esterotóxica vs radioterapia convencional en tumores que tras resección

continúan englobando el nervio óptico o quiasma, la REF puede ser una opción a considerar.

No obstante, la REF también tiene riesgo de hipopituitarismo. Schalin-Janti et al (85) encuentran riesgo de un nuevo déficit hormonal en el 40% con seguimientos a 5.25 años. Roug et al del 29% a 3 años (86).

Respecto al *deterioro neurológico* hay pocas evidencias publicadas que relacionen la administración de radiocirugía esterotáxica y daño cognitivo. Tooze et al (87) evalúan un total de 14 pacientes (9 pacientes con enfermedad de Cushing y 5 tumores hipofisarios no funcionantes) de los cuales se administró RC a 5 de ellos. Si bien se objetivó un mayor deterioro en la memoria inmediata en el grupo de forma global, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo tratado con cirugía y RC, cirugía sólo u observación, ni tampoco en los pacientes con EC respecto a los THNF, si bien el diseño del estudio era heterogéneo y con escaso tamaño muestral. No obstante, son precisos estudios bien diseñados y prospectivos con mayor número de pacientes para confirmar estos resultados.

Radioterapia esterotáxica en tumores hipofisarios no funcionantes:

A continuación se resumen los resultados de las últimas series publicadas de tratamiento con *radiocirugía* en adenomas hipofisarios no funcionantes. (Tabla 4). La reducción del tamaño ocurre en torno al 60% de los tumores, mientras que el 30% no se modifica.

Tabla 4. Control tumoral tras radiocirugía en adenomas hipofisarios no funcionantes*

	Tipo	Nº pacientes con RC	Dosis (Gy) mediana o media	Media /mediana tiempo de seguimiento (meses)	% control tumoral	Hipopituitarismo (%)
Runge et al (88) (2012)	LINAC	65	13	83	98.3	12
Sheehan et al (89) (2011)	GK	152	24	31	95	24.4
Gopalan et al (90) (2011)	GK	48	18.4	95	83	39

INTRODUCCIÓN

Park et al (91) (2011)	GK	125	13	22	90	24
Castro et al (92) (2010)	GK	14	12.5	42	98	2.3
Kobayashi et al (93) (2009)	GK	71	14.1	>34	96.7	8.2
Hoybye et al (94) (2009)	GK	23	20	97	100	–
Pollock et al (95) (2008)	GK	62	16	64	97	27
Liscak et al (80) (2007)	GK	79	20	60	100	2.5
Mingione et al (96) (2006)	GK	100	18.5	45	92	25
Voges et al (97) (2006)	LINAC	37	13.4	56.6	96.5	–
Iwai et al (98) (2005)	GK	34	14	60	87.1	6.5
Losa et al (99) (2004)	GK	54	16.6	41.1	100	12.5
Muramatsu et al (100) (2003)	LINAC	8	15	30	100	–
Petrovich et al (101) (2003)	GK	56	15	36	94	–
Wowra et al (59) (2002)	GK	45	16	55	93	14
Sheehan et al (58) (2002)	GK	42	16.2	31	100	0
Feigl et al (57) (2002)	GK	61	15	55	94	–
Izawa et al (102) (2000)	GK	23	22	28	91	0
Shin et al (103) (2000)	GK	3	16	18.7	100	0
Inoue et al (104) (1999)	GK	18	20	24	94	–
Mokry et al (105) (1999)	GK	31	13.8	20.7	98	19.3

Ikeda et al (106) (1998)	GK	13	25-60	45	100	0
Yoon et al (107) (1998)	LINAC	8	17	49	96	–
Pan et al (108) (1998)	GK	17	15.8	29	95	0
Mitsumori et al (109) (1998)	LINAC	7	15	47	100	22.9
Lim et al (73) (1998)	GK	22	25	26.3	92.5	–
Martínez et al (110) (1998)	GK	14	10-35	36	100	0

*Control: ausencia de crecimiento tumoral

En tumores no funcionantes se ha descrito en todos los estudios buenos resultados en relación a control de tamaño tumoral. Los estudios más recientes muestran rangos de control 87-97% y de regresión tumoral del 42-78%. Las dosis administradas son menores que en el caso de los adenomas funcionantes.

Los **factores de control tumoral** descritos son diversos entre los distintos estudios así como el criterio de control del tamaño tumoral. Para algunos autores la dosis marginal ≥ 12 Gy se asocia a control tumoral y el volumen tumoral < 5 cc se relacionó con menor riesgo de crecimiento en relación a los ≥ 5 cc (90). Otros autores describen el volumen tumoral < 4 cc (95) ó 4.5 cc (91) como predictor de remisión. Los pacientes con mayor tendencia a la recurrencia son los que presentan invasión dural, invasión en senos cavernosos o inmunohistoquímica de ACTH silente.

La *radioterapia esterotóxica fraccionada* se administra como la RT convencional, en 25-30 sesiones, mediante acelerador lineal de fotones rayos X y guías o máscaras esterotóxicas recolocables. Consigue controlar la progresión del tumor en más del 95% de pacientes a partir de los 5 años de seguimiento. A continuación se resumen los resultados de las series publicadas de tratamiento con REF en adenomas hipofisarios no funcionantes (109,111–115).(Tabla 5).

Tabla 5. Control tumoral tras radioterapia esterotáxica fraccionada posquirúrgica en adenomas hipofisarios no funcionantes*:

	Nº pacientes con RT	Media tiempo seguimiento (meses)	Control tumoral (%)
Mitsumori et al (109)	12	26	85.3% a los 3 años
Milker-Zabel et al (111)	42	38.7	93% a los 5 años
Colin et al (114)	63	48	99% a los 5 años
Paek et al (113)	68	30	98% a los 5 años
Minniti et al (112)	67	32	98%
McCelland et al (115)	7	27.8	100%

*Control tumoral: ausencia de crecimiento tumoral.

Alameda C, Lahera M, Varela C. Tratamiento de los adenomas hipofisarios clínicamente no funcionantes. Endocrinol Nutr 2010; 57(2):71-81

La frecuencia de hipopituitarismo parece ser similar a la de la radiocirugía (más de un 30% a los 4 años). Se ha descrito neuropatía óptica en 1-3% de pacientes. Dado el corto periodo de seguimiento de las series no hay datos publicados de accidentes cerebrovasculares, segundos tumores ni disfunción neurocognitiva. No parece haber diferencias en la eficacia y seguridad respecto a la radiocirugía, pero a diferencia de esta, no hay restricciones en tamaño y posición de los tumores para la REF en dosis estándar como en la radiocirugía.

Radiocirugía en tumores hipofisarios funcionantes:

- **ACROMEGALIA:**

Los estudios en relación con la radiocirugía en la acromegalia se resumen a continuación (Tabla 6).

Tabla 6. Radiocirugía esterotáxica en pacientes con acromegalia (GK,CK,LINAC):

Estudio	RC	Nº pacientes	Dosis (Gy) Media/mediana	Seguimiento medio (meses) Media/mediana	% remisión	Riesgo de hipopituitarismo
Sheehan et al (89) (2011)	GK	130	18-30	93	55	24.4
Hayashi et al (116) (2010)	GK	25	21.8	36	40	0
Iwai et al (117) (2010)	GK	26	20.2	84	38	8
Poon et al (118) (2010)	GK	40	20-35	73.8	67.5	40
Castinetti et al (119) (2009)	GK	43	26	96	42	21
Ronchi et al (120) (2009)	GK	35	20	114	43	50
Cho et al (83) (2009)	CK	6	19.8	34	33	0
Wan et al (65) (2009)	GK	103	25	67	36.9	1.7
Kobayashi et al (93) (2009)	GK	71	18.9	5.3	4.8	14.6
Swords et al (121) (2009)	GK	10	10	38.5	29	12
Pollock et al (70) (2008)	GK	46	20	63	50	16
Jagannathan et al (60) (2008)	GK	95	22	57	53	34
Losa et al (8) (2008)	GK	83	21.5	69	60	8.5
Tinnel et al (122) (2008)	GK	9	25	35	44	22
Vik-Mo et al (123) (2007)	GK	53	26.5	66	17	18
Pollock et al (124) (2007)	GK	46	20	63	50	33
Roberts et al (125) (2007)	GK	9	21	25.4	44	33
Voges et al (97) (2006)	LINAC	64	16.5	54	37.5	47
Jezkova et al (126) (2006)	GK	96	32	54	50	27
Castinetti et al (127) (2005)	GK	82	26	49.5	17	17
Kajiwara et al (128) (2005)	CK	2	14.3	35	–	0
Gutt et al (129) (2005)	GK	44	18	22.8	48	–
Kobayashi et al (130) (2005)	GK	67	18.9	63	23	7
Attanasio et al (131) (2003)	GK	30	20	48.8	23	7
Swords et al (132) (2003)	LINAC	12	10	25	50	0

INTRODUCCIÓN

Choi et al (133) (2003)	GK	12	28.5	42.5	50	0
Jane et al (55) (2003)	GK	64	15	>18	36	28
Petrovich et al (101) (2003)	GK	6	15	41	100	4
Pollock et al (134) (2003)	GK	26	20.1	36	42	16
Feigl et al (57) (2002)	GK	9	15	55	–	28
Ikeda et al (106) (2001)	GK	90	25	58.8	57	0
Fukuoka et al (135) (2001)	GK	9	20	42	50	0
Landolt et al (136) (2000)	GK	31	24.5	19.2	45	–
Shin et al (103) (2000)	GK	6	34.4	43	67	–
Izawa et al (102) (2000)	GK	29	22.5	>6	–	–
Zhang et al (137) (2000)	GK	68	31.3	34	96	4
Mokry et al (105) (1999)	GK	10	16	46	–	30%
Hayashi et al (138) (1999)	GK	22	16	22.5	41	5
Inoue et al (104) (1999)	GK	12	20.9	>24	58	–
Kim et al (139) (1999)	GK	2	22	12	0	–
Laws & Vance (140) (1999)	GK	56	–	–	25	–
Landolt et al (141) (1998)	GK	16	25	>17	70	0
Lim et al (73) (1998)	GK	16	25.4	25.5	38	2
Martinez et al (110) (1998)	GK	7	24.7	36	71	–
Morange-Ramos et al (142) (1998)	GK	15	28.7	20	20	16
Mitsumori et al (109) (1998)	LINAC	1	–	47	100	23
Pan et al (108) (1998)	GK	16	28.6	29	100	0
Yoon et al (107) (1998)	LINAC	2	–	49	100	29
Park et al (143) (1996)	GK	7	27.1	15	57	0

Estos estudios retrospectivos analizan los resultados tras la administración de RC esterotáxica en dosis única a pacientes con tumores hipofisarios productores de GH. Los estudios utilizan diferentes criterios de remisión lo que hace difícilmente comparables los resultados y muestran una amplia variabilidad respecto a los criterios de remisión hormonal que oscila entre 17-100%. Si bien el objetivo primario en ellos es la remisión hormonal con retirada de tratamiento médico frenador, se ha observado

control hormonal manteniendo el tratamiento en un alto porcentaje de pacientes que no respondían a análogos de somatostatina (ASS) previamente a la RC. En relación a la recurrencia, algunos estudios con periodos de seguimiento largos muestran recurrencia en un 2% tras la remisión (8,60) y la recurrencia se observó a los 12-60 meses de remisión, lo cual indica la necesidad de seguimiento a largo plazo en estos pacientes. Castinetti et al (144) encontraron resultados similares cuando se administró la RC como tratamiento primario o coadyuvante, lo cual sugiere que la RC puede ser una alternativa terapéutica en caso de contraindicación de cirugía transesfenoidal.

Los **factores predictivos de remisión** varían entre los distintos estudios. Los niveles bajos de hormona de crecimiento e IGF-1 sin tratamiento médico previamente a la RC pueden ser considerados como un factor de remisión (127). No obstante este dato no se objetiva en todos los estudios, de hecho, para algunos autores son los valores de IGF1 los que se correlacionan con la remisión tumoral (119) siendo para otros los niveles de GH (120). Un estudio de la Clínica de Mayo determinó mayor remisión en pacientes con niveles de IGF-1 <2.25 veces el límite superior de la normalidad (145). Respecto al control en tamaño tumoral, algunos estudios (118) encuentran mayor respuesta al tratamiento con RC en aquellos pacientes con volúmenes tumorales < 1 cc sin invasión de seno. Sin embargo, el volumen tumoral no pareció influir en la remisión hormonal de los pacientes con acromegalia. Se observó en el análisis por subgrupos que el sexo varón fue predictor de respuesta positiva en relación al control hormonal así como la invasión de senos cavernosos como factor negativo. Por otro lado, Yang et al (146) en una revisión sistemática no encontraron relación entre el tamaño tumoral como factor pronóstico en el control de la enfermedad tras RC.

Parece que los tumores hipofisarios previamente tratados con análogos de SS responden menos a la radiocirugía, si bien esta hipótesis solamente ha sido confirmada en algunos estudios a largo plazo (60,145). Otros estudios muestran como factores de remisión la dosis máxima administrada (133), y no la dosis marginal (8,70,139), salvo un estudio reciente que si muestra menor tiempo en remisión en relación con mayor dosis marginal administrada en tumores funcionantes (147). Asimismo hubo tendencia a la significación respecto a volumen tumoral y retirada de tratamiento con análogos de somatostatina. Para muchos autores el mejor criterio de buena respuesta al tratamiento está en la definición del objetivo a tratar en la RMN.

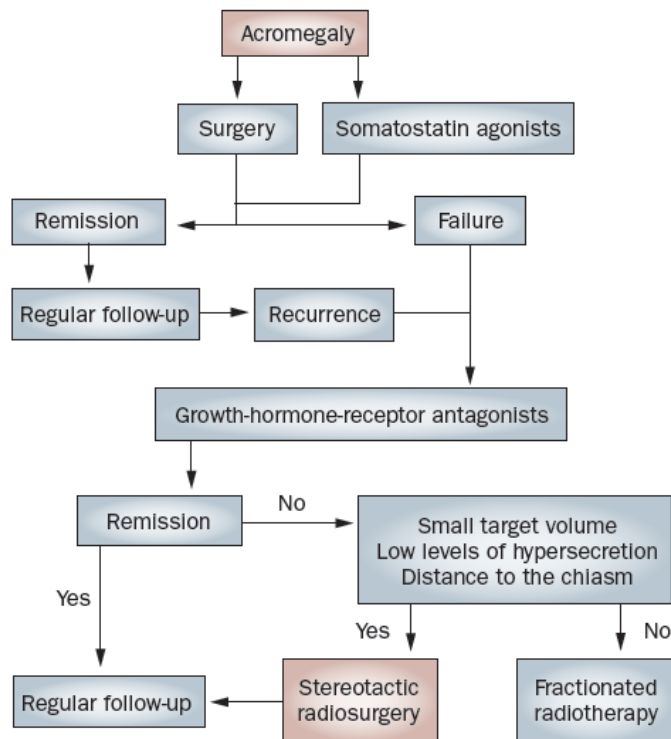
Desde el punto de vista de control de tamaño tumoral, los resultados de las series describen índices de control entorno al 97%, con datos más homogéneos que

en relación a hiperfunción hormonal. No se ha establecido correlación entre cambios en tamaño tumoral y control hormonal.

En relación al **tiempo transcurrido hasta la remisión** Landolt et al (141) mostraron remisión a los 1.4 años de la administración de la RC (similar a lo encontrado tras 7.1 años de la administración de la RT convencional) y Jezková et al (126) caída en los niveles de GH < 5 mIU/ml a los 5 años de la RC. Se describe un descenso máximo de la secreción de GH un año tras la RC con un descenso progresivo en los 5 años siguientes (119). Otros estudios muestran índices de remisión del 15%, 29%, 44% y 57% a los 12, 36, 60 y 96 meses y del 45%, 58% y 86% a los 36, 60 y 120 meses de la RC (123). Los estudios más recientes publicados reportan datos similares entorno a 15-50 meses de tiempo medio hasta remisión, en uno de ellos el tiempo medio de remisión se alargó a 144 meses (120). Hay que señalar que la mayoría de los estudios muestran un tiempo mayor hasta remisión en pacientes con acromegalia respecto a prolactinomas o pacientes con enfermedad de Cushing.

Las guías de práctica clínica establecen distintos algoritmos de tratamiento en el manejo de pacientes con acromegalia y el perfil de paciente que debe ser tratado con RC. (Figura 4). De esta forma la RC debe ser usada en pacientes que presenten un volumen tumoral relativamente pequeño, bien definido en la RMN, lo suficientemente lejos del quiasma óptico como para evitar la neuritis producida por la radiación y a ser posible no tratados previamente con radioterapia (o en caso de serlo considerar el aumento de efectos adversos y/o necesidad de disminuir la dosis lo que implica menor posibilidad de remisión).

Figura 4. Esquema de tratamiento en la acromegalia.



Castinetti F, Régis J, Dufour H, Brue T. Role of stereotactic radiosurgery in the management of pituitary adenomas. *Nat Rev Endocrinol* 2010, 6, 214-223

• **ENFERMEDAD DE CUSHING:**

Los distintos estudios que han valorado los efectos de la RC en la enfermedad de Cushing se resumen a continuación (Tabla 7).

Tabla 7. Resultados de la GK en los pacientes con enfermedad de Cushing:

Estudios	Tipo	Nº pacientes	Dosis marginal (Gy) Media/mediana	Seguimiento medio (meses) Media/mediana	% remisión	Riesgo de hipopituitarismo
Sheehan et al (147) (2011)	GK	82	24	(6-31)	54	22
Castinetti et al (119) (2009)	GK	18	28.5	96	46	28

INTRODUCCIÓN

Kobayashi et al (93) (2009)	GK	30	28.7	64.1	35	0
Wan et al (65) (2009)	GK	68	21.4	67.3	27.9	1.5
Tinnel et al (122) (2008)	GK	12	25	37	50	50
Pollock et al (70) (2008)	GK	8	20	73	87	–
Jagannathan et al (148) (2007)	GK	90	23	42	53	22
Kong et al (149) (2007)	GK	7	36.7	9-30	100	–
Castinetti et al (150) (2007)	GK	40	29.5	(48-54.7)	42.5	15
Voges et al (97) (2006)	LINAC	17	15.3	(12-84)	83.3	–
Kajiwara et al (128) (2005)	CK	2	17.5	35.3	50	33.3
Devin et al (151) (2004)	LINAC	35	15	42	49	40
Petrovich et al (101) (2003)	GK	4	41	15	50	–
Choi et al(133) (2003)	GK	5	42.5	28.5	56	–
Wong et al (152) (2003)	LINAC	5	38	14.9-19.2	80	0
Pollock et al(82) (2002)	GK	9	42	20	78	8
Kobayashi et al (153) (2002)	GK	20	40	60	35	–
Feigl et al(57) (2002)	GK	4	15	55	–	–
Hoybye et al(61) (2001)	GK	18	–	204	83	66
Shin et al (103) (2000)	GK	7	32	88	50	0
Sheehan et al(74) (2000)	GK	43	20	44	63	16
Izawa et al (102) (2000)	GK	12	22	28	17	0

Mokry et al (105) (1999)	GK	5	17	56	33	2
Laws et al (140) (1999)	GK	50	–	–	58	–
Inoue et al(104) (1999)	GK	3	20	>24	100	0
Hayashi et al(138) (1999)	GK	10	24	16	10	5
Morange-Ramos et al(142) (1998)	GK	6	28	20	67	16
Matinez el al(110) (1998)	GK	3	24	36	100	0
Mitsumori et al(109) (1998)	GK	5	15	47	40	–
Yoon et al(107) (1998)	LINAC	1	24	16	–	–
Lim et al(73) (1998)	GK	8	29	27	62	–

Pese a que los criterios de remisión respecto a la hipersecreción hormonal son variables entre los distintos estudios e incluso muchos trabajos no especifican la metodología utilizada, los índices de remisión, definidos como normalización del CLU en orina de 24 horas se detectaron en el 35-85% de los casos. La RC es igual de efectiva, en términos de remisión, en tratamiento primario o adyuvante (119).

Entre los **factores predictores de remisión** algunos estudios no han mostrado relación entre la radiocirugía y las variables estudiadas; otros autores describen una correlación con la dosis de tratamiento, la dosis máxima, la dosis marginal y la invasividad del tumor así como la ausencia de medicación frenadora con ketoconazol (82,136,154,155). Se ha identificado la dosis administrada y el volumen tumoral como factores predictores de forma que los pacientes en remisión reciben mayor dosis de radiación y presentan menor volumen tumoral que aquellos con enfermedad activa (119,156). En este caso, un estudio (119) asoció los niveles hormonales previos al tratamiento con la remisión de la enfermedad. En estudios a corto plazo en el subgrupo de pacientes con tratamiento médico, el tratamiento con ketoconazol previamente a la RC ha mostrado menor remisión respecto a los no tratados (20% vs 48% respectivamente) (150) si bien este tema no ha sido bien establecido en estudios a largo plazo. Para algunos el tratamiento radioquirúrgico mostraría mayor beneficio en pacientes con enfermedad de Cushing (por el menor diámetro de la lesión y mayor beneficio que riesgo) respecto a los otros tipos tumorales, recomendando esperar un tiempo de 2 años previamente a indicar adrenalectomía bilateral. El hecho de que la recidiva y el hipopituitarismo sean más frecuente que con radioterapia convencional puede explicarse con la imposibilidad/dificultad de definir claramente la lesión

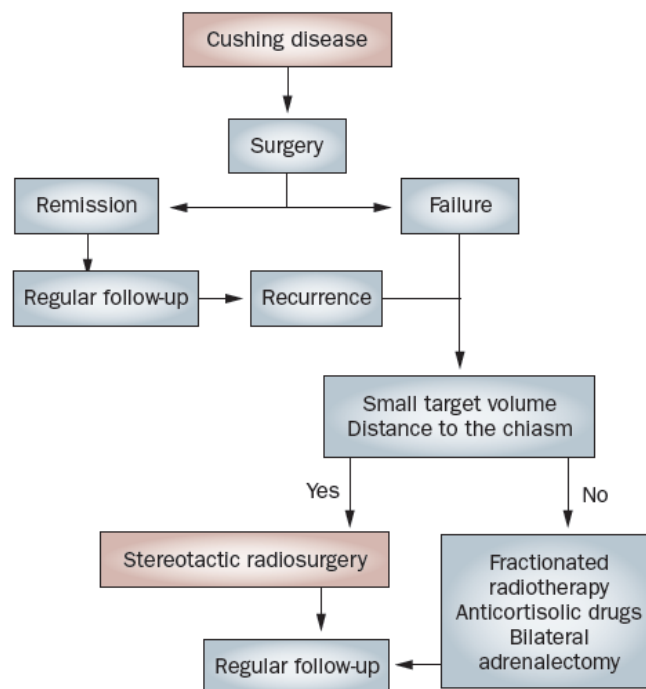
hipofisaria en la mayoría de los pacientes con enfermedad de Cushing previamente operados.

Respecto al **tiempo hasta remisión** se ha establecido un tiempo entorno a 7.5-33 meses siendo este tipo tumoral el que se controla más precozmente respecto a los prolactinomas y los pacientes con acromegalia. Sin embargo, el índice de recurrencia es mayor, algunos estudios mostraron una incidencia de recurrencia alta (10-20%) a los 24-40 meses de la RC. El índice de control hormonal tras RC en tratamiento médico es del 85-100%.

Respecto al control en tamaño tumoral se consiguen excelentes resultados con índices de control entre 90-100%. No parece haber correlación entre el descenso en el tamaño tumoral y la remisión endocrina.

En el manejo de los pacientes con enfermedad de Cushing, el tratamiento radioterápico está incluido en el algoritmo con mayor peso que en el caso de los demás tumores hipofisarios debido a la falta de tratamiento médico frenador eficaz en dicha patología (Figura 5).

Figura 5. Manejo de los pacientes con enfermedad de Cushing.



Castinetti F, Régis J, Dufour H, Brue T. Role of stereotactic radiosurgery in the management of pituitary adenomas. Nat Rev Endocrinol 2010, 6, 214-223

• **PROLACTINOMAS:**

Los estudios retrospectivos que han evaluado los resultados a largo plazo en pacientes se recogen en la siguiente tabla (Tabla 8).

Tabla 8. Radiocirugía en prolactinomas.

Estudios	Tipo RC	Nº pacientes	Dosis marginal (Gy) Media/mediana	Seguimiento medio (meses) Media/mediana	% remisión	Riesgo de hipopituitarismo
Sheehan et al (147) (2011)	GK	32	24	6-31	26	38
Tanaka et al (157) (2010)	GK	22	25	60	17	42
Castinetti et al (119) (2009)	GK	15	26	86	43	13.3
Kobayashi et al (93) (2009)	GK	27	18.4	37.4	17	0
Jezkova et al (158) (2009)	GK	35	34	75	37	14.3
Wan et al (65) (2009)	GK	176	22.4	67.3	17.4	0
Jagannathan et al (47) (2009)	GK	23	19	24.5	26	–
Pouratian et al (159) (2006)	GK	23	18.6	58	26	29
Tinnel et al (122) (2008)	GK	4	19	19.9	50	0
Voges et al (97) (2006)	LINAC	13	15.3	82	16.7	–
Kajiwarra et al (128) (2005)	CK	3	14.4	30	33.3	0
Kuo et al (77) (2004)	GK	15	15.2	42	73.3	–
Petrovich et al (101) (2003)	GK	12	15	41	83	–
Choi et al (133) (2003)	GK	21	28.5	42.5	24	0
Jane et al (55) (2003)	GK	19	15	>18	0	21

INTRODUCCIÓN

Feigl et al (57) (2002)	GK	18	15	55	–	–
Landolt et al (136) (2000)	GK	20	25.2	28.6	25	–
Pan et al (155) (2000)	GK	128	31.2	86.2	46	–
Izawa et al (102)(2000)	GK	15	22	28	20	–
Mokry et al (105)(1999)	GK	19	14.2	30.8	21	–
Kim et al (139) (1999)	GK	18	28.7	26.9	16.7	–
Hayashi et al (138) (1999)	GK	13	23.9	16.2	15.4	–
Laws et al (140) (1999)	GK	19	–	–	19	–
Martinez et al (110) (1998)	GK	5	33.2	36	0	–
Morange-Ramos et al (142) (1998)	GK	4	28	20	0	–
Mitsumori et al (109) (1998)	LINAC	4	15	47	0	–
Lim et al (73) (1998)	GK	18	25.4	25.5	55.5	–

El porcentaje de remisión descrito en los artículos previamente mencionados oscila entre 13-85%, si bien se trata de tumores productores de prolactina agresivos, que no responden al tratamiento clásico con agonistas dopaminérgicos y que han recibido distintos tratamientos complementarios (cirugía, radioterapia, etc), lo cual los hace difícilmente comparables. Asimismo muchos artículos no definen los criterios de remisión y los tiempos de seguimiento son distintos, por lo que no son comparables. La normalización con tratamiento médico tras RC oscila 40-80% a los 2-8 años.

Los **factores predictivos de remisión** varían según el tipo de estudio. Algunos autores incluyen el volumen tumoral y los niveles de prolactina iniciales (119). Respecto al posible efecto radioprotector de los agonistas dopaminérgicos, diversos

autores (101,159) ha mostrado que podrían retrasar la remisión si bien otros estudios no encuentran estos resultados (119,157,158).

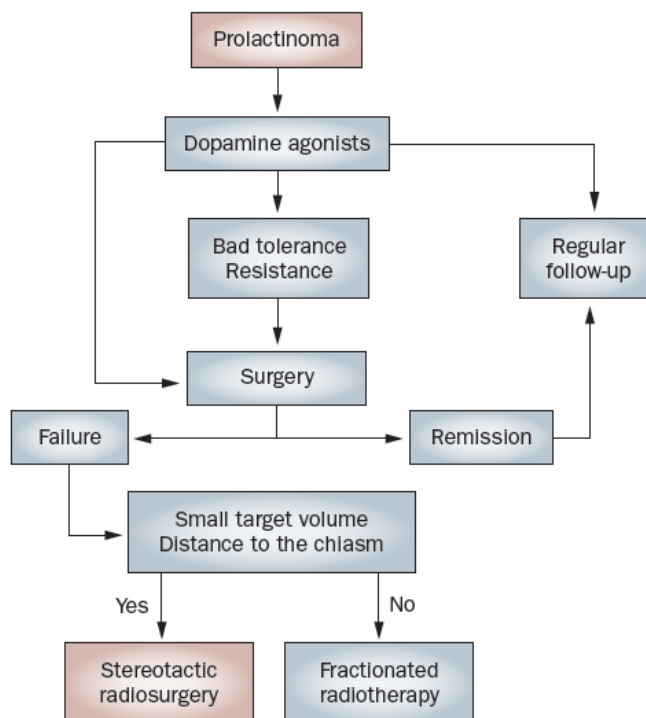
Algunos estudios muestran mayores índices de remisión en pacientes que recibieron tratamiento con RC como tratamiento primario respecto a los intervenidos previamente mediante cirugía (119,158), posiblemente en relación con menor tamaño tumoral.

El **tiempo hasta remisión** hormonal descrito en los distintos estudios es intermedio respecto a Cushing y acromegálicos (24-90 meses).

El control de tamaño tumoral es óptimo en todos los estudios, oscilando entre 89-100%.

A continuación se muestra el papel de la RC en el tratamiento de los prolactinomas. (Figura 6).

Figura 6. Manejo de los prolactinomas.



Castinetti F, Régis J, Dufour H, Brue T. Role of stereotactic radiosurgery in the management of pituitary adenomas. Nat Rev Endocrinol 2010, 6, 214-223

OBJETIVOS

2. **OBJETIVOS**

2.1. **Objetivo principal:**

- ✓ Analizar la eficacia de la radioterapia estereotáxica en dosis única o radiocirugía en tumores hipofisarios funcionantes y no funcionantes en relación a control de tamaño tumoral.
- ✓ Analizar la eficacia de la radiocirugía en tumores hipofisarios funcionantes respecto a control de hipersecreción hormonal.

2.2. **Objetivos específicos**

- ✓ Mostrar el perfil de paciente al que se está administrando radiocirugía actualmente en nuestra muestra.
- ✓ Establecer el efecto que ejerce la radiocirugía en tumores hipofisarios tanto como tratamiento primario como tratamiento complementario.
- ✓ Analizar tiempo transcurrido hasta control de tamaño tumoral en tumores hipofisarios no funcionantes y funcionantes.
- ✓ Evaluar parámetros respecto a remisión en cada uno de los tumores funcionantes: Cushing, acromegalia y prolactinomas. Determinar factores pronósticos.
- ✓ Identificar los efectos secundarios a la administración de la radiocirugía en nuestra muestra, tanto precoces como a largo plazo.

PACIENTES Y MÉTODOS

3. PACIENTES Y MÉTODOS:

3.1. Área de referencia y datos administrativos:

La Unidad de Radiocirugía estereotáxica del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada engloba al servicio de Neurocirugía y Oncología como UGC responsables. Las especialidades que la componen son Neurocirugía, Oncología, Neurorradiología y Radiofísica y el ámbito de referencia engloba la Comunidad Autónoma Andaluza.

Aunque no disponemos de estadísticas españolas, podrían extrapolarse las recogidas para población británica en el Report on stereotactic radiosurgery/radiotherapy workshop - 5th april 2001, elaborado por la Sociedad Británica de Neurocirujanos, con una incidencia aproximada en España de adenomas hipofisarios potencialmente radioquirúrgicos de 840 y un número estimado de pacientes que requerirán RC por año de 280. Es de esperar no obstante que este número tienda al alza, dado el aumento del número de indicaciones y la mejora en las técnicas diagnósticas y de imagen.

3.2. Población diana:

Todo individuo sometido a radiocirugía del Hospital Virgen de las Nieves y San Cecilio de Granada así como del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla y Hospital Reina Sofía de Córdoba.

3.3. Población elegible:

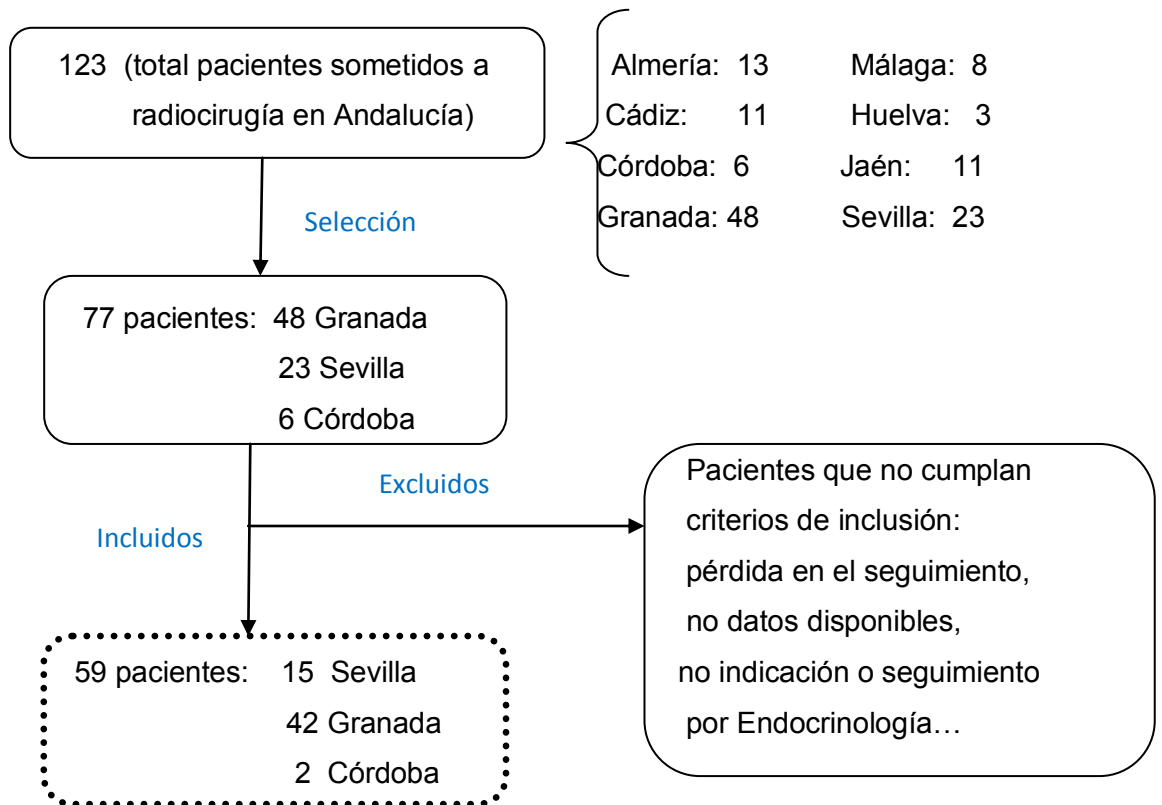
Todo sujeto perteneciente a la población diana que cumplía los criterios de inclusión y exclusión establecidos.

3.4. Criterios de inclusión:

- a) Pacientes con tumores hipofisarios funcionantes o no, sometidos a radiocirugía en dosis única tanto como tratamiento primario como complementario.
- b) Varón o mujer de cualquier edad.
- c) Seguimiento tras radiocirugía al menos 12 meses.
- d) Pacientes con estudio y seguimiento por Endocrinología.
- e) Pacientes con tumor hipofisario > 3 mm del quiasma o nervio óptico.

3.5. Criterios de exclusión:

- f) Pacientes con seguimiento menos de 12 meses.
- g) Seguimiento por otro servicio distinto a Endocrinología.
- h) No datos durante el seguimiento.
- i) Pacientes sometidos a radiocirugía por otra lesión en silla turca distinta a adenoma hipofisario: meningioma, carcinoma hipofisario, etc.
- j) Pacientes con tumor hipofisario < 3 mm del quiasma o nervio óptico.



3.6. Grupos del estudio:

Los pacientes reclutados se agruparon según presentaran tumor hipofisario funcionante o no funcionante.

- No funcionante: incluye pacientes sin producción hormonal clínica y/o bioquímica. Engloba los tumores no funcionantes propiamente dichos, los silentes (ACTH, GH, LH-FSH, TSH) y los “null cell”.
- Funcionantes: incluye pacientes con tumores hipofisarios productores de hormonas: acromegalia, cushing y prolactinomas. En nuestra muestra no tenemos ningún caso de tumor productor de TSH.

3.7. Diseño del estudio:

El diseño del estudio corresponde a un estudio descriptivos, longitudinal o de seguimiento, retrospectivo.

3.8. Variables del estudio:

Podemos dividir las variables del estudio según el momento de la radiocirugía en tres grupos: previas a la administración de la radiocirugía, relacionadas con el momento de la administración de la misma y posteriores a la administración.

1- Previas a la administración de la radiocirugía: variables clínico-demográficas que incluyen:

- Parámetros antropométricos: peso (kg), talla (m), IMC (kg/m^2), edad, sexo.
- Parámetros demográficos: hospital al que pertenecen (Virgen de las Nieves y San Cecilio de Granada; Virgen del Rocío de Sevilla y Reina Sofía de Córdoba).
- Parámetros clínicos:

Tipo de tumor hipofisario, fenotipo del paciente, año del diagnóstico, tiempo de evolución clínica previamente al diagnóstico.

Cirugía o radioterapia previa, número de intervenciones, estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica; dosis y fecha de radioterapia previamente a radiocirugía.

Comorbilidades asociadas al diagnóstico (hipertensión, diabetes, obesidad, síndrome hipoventilación obesidad, enfermedad cerebrovascular, cardiopatía isquémica, alteraciones menstruales). Campimetría.

Hiperfunción hormonal previa a radiocirugía y tratamiento frenador con ketoconazol, análogos de somatostatina o agonistas dopaminérgicos. Tiempo de retirada del tratamiento médico previamente a radiocirugía.

Hipofunción hipofisaria de algún/os eje/s hipotálamo-hipofisario/s antes de administrar radiocirugía y tratamiento sustitutivo previamente.

- Parámetros analíticos: determinados previamente a cirugía en los casos intervenidos y previamente a la radiocirugía en todos los casos.

Bioquímica básica incluyendo función hepatorenal, electrolitos y perfil lipídico.

Hemograma básico.

Análisis hormonal de los ejes hipotálamo-hipofisarios mediante determinación de FSH (mU/ml), LH (mU/ml), estradiol (pg/ml), progesterona (ng/ml), testosterona (ng/ml), prolactina (μ UI/ml); GH (ng/ml), IGF-1 (ng/ml); TSH (μ UI/ml), FT3 (pg/ml), FT4 (ng/dl); ACTH (pg/ml), cortisol (μ g/dl) y CLU en orina de 24 horas (μ g/24 horas).

- Pruebas de imagen: mediante TAC o RMN previamente a la realización de la cirugía en los casos intervenidos y a la radiocirugía en todos los casos.

Se recogen dimensiones, diámetro mayor, desplazamiento de tallo hipofisario, invasión de cavernosos o contacto con quiasma óptico.

2- Relacionadas con el momento de administración de la radiocirugía:

- Relacionadas con la técnica: sistema de administración, fecha de la radiocirugía, indicación de la radiocirugía, dosis (Gy), volumen tumoral, volumen de tratamiento, dosis media (Gy), dosis de cobertura y dosis prescrita (Gy), número de dosis administrada.
- Efectos secundarios precoces tras la administración de radiocirugía: cefalea, molestias locales, alteraciones neurológicas.

3- Tras la administración de radiocirugía: durante el seguimiento se han determinado a los 3, 6, 12, 18 meses tras la administración de radiocirugía y posteriormente anualmente:

- Parámetros clínicos:

Control de hiperfunción hormonal, tratamiento frenador con análogos de somatostatina, ketoconazol o agonistas dopaminérgicos tras radiocirugía. Criterios de curación. Necesidad de adrenalectomía.

Hipofunción tras la administración de radiocirugía, déficit de ejes hipotálamo-hipofisarios tras administración de radiocirugía y tiempo de aparición. Tratamiento sustitutivo posterior.

Campimetría.

- Parámetros analíticos:

Bioquímica básica incluyendo función hepatorrenal, electrolitos y perfil lipídico.

Hemograma básico.

Análisis hormonal de los ejes hipotálamo-hipofisarios mediante determinación de FSH, LH, estradiol, progesterona, testosterona, prolactina; GH, IGF-1; TSH, FT3, FT4; ACTH, cortisol y CLU en orina de 24 horas.

- Pruebas de imagen: Resonancia magnética nuclear.

Se recogen dimensiones, diámetro mayor, desplazamiento de tallo hipofisario, invasión de cavernosos o contacto con quiasma óptico.

Criterios de control de tamaño tumoral tras radiocirugía.

- Efectos secundarios en el seguimiento: deterioro cognitivo, accidente cerebrovascular, aparición de segundo tumor, neuropatía. Tiempo de aparición de dicha complicación.

3.9. Sistema de administración de la radiocirugía:

El acelerador lineal utilizado desde octubre de 1996 a noviembre del 2003 fue el SATURNO con energía de 6 MV mediante CONOS, sistema fijo que produce un haz de radiación circular sin adaptación alguna, con la planificación hasta el año 2000 del sistema X-Knife de Radionic y después con el de Brainlab. A partir de noviembre del 2003 y hasta la actualidad el acelerador que se ha usado es el Varian CLINAC 600 con fotones de 6 MV en un principio y poco después el CLINAC 2100 con la misma energía, con el mismo micromultiláminas M3 de Brainlab y con el mismo planificador BSCAN mediante arcos dinámicos, consistente en la adaptación, de manera continua a lo largo de todo el arco de tratamiento, de la forma del micromultiláminas a la forma de la lesión que queremos tratar.

Dichas estrategias requieren la fijación del marco estereotáctico en la cabeza del paciente para su aplicación.

Las imágenes para la definición y planificación de la dosis se obtienen mediante RMN con gadolinio, estudios en T1 y T2 con cortes de 1 mm axiales y coronales.

3.10. Criterios de control / fracaso de la radiocirugía:

Podemos definir los criterios de control tumoral según estudiemos tamaño tumoral o hipersecreción hormonal:

- Tamaño tumoral: en tumores hipofisarios no funcionantes definimos fracaso del tratamiento radioquirúrgico un aumento $\geq 25\%$ del diámetro mayor de la lesión a los 5 años del seguimiento respecto al diámetro mayor tumoral medido previamente a la radiocirugía (88). Por el contrario, un aumento $< 25\%$, la estabilidad de la lesión o la disminución del tamaño tumoral se consideraría criterio de control.

La necesidad de aplicación de otras técnicas como nueva dosis de radiocirugía, radioterapia convencional o radioterapia estereotáxica fraccionada asimismo se considerará fracaso de tratamiento.

En el caso de control de tamaño tumoral se considerará tiempo de control al tiempo de mayor caída en diámetro mayor tumoral desde la aplicación de la RC.

- Hiperfunción hormonal: el control de la hipersecreción hormonal dependerá del tipo de tumor funcionante que presente el paciente. Respecto al tamaño tumoral se pueden aplicar los mismos criterios que en tumores no funcionantes.

En el caso de la *acromegalia* definimos control tumoral tras radiocirugía niveles de IGF-1 en rango normal según edad y sexo sin tratamiento médico frenador (análogos de somatostatina o pegvisomat) o niveles de IGF-1 dentro de rango de déficit. El estudio se completa con sobrecarga oral de glucosa para confirmar curación con punto de corte niveles de GH < 0.4 ng/ml.

En el caso de *enfermedad de Cushing* el control tumoral se define como niveles de CLU en orina de 24 horas y ACTH en rango de normalidad o déficit, normalización de electrolitos y mejoría clínica del paciente sin necesidad de tratamiento médico con ketoconazol o adrenalectomía.

En *prolactinomas* el criterio de curación consiste en niveles de prolactina normales o bajos sin tratamiento médico.

En los tres casos, al igual que en los tumores no funcionantes, la necesidad de aplicar otras técnicas (nueva radiocirugía, radioterapia convencional o estereotáctica fraccionada) implica fracaso de la radiocirugía.

3.11. Análisis estadístico:

El estudio estadístico de la presente tesis se compone de 3 apartados:

1- Análisis descriptivo de la muestra y valoración de normalidad de variables cuantitativas:

Para en análisis descriptivo de variables cualitativas se emplearon las frecuencias absolutas y el porcentaje para cada categoría. En las variables cualitativas se comprobó la normalidad de las mismas mediante el test de K-S. Cuando las variables no fueron normales se utilizaron test no paramétricos en función de las características de las mismas.

2- Análisis inferencial bivariante:

Para la asociación de variables cualitativas se empleó el test de la X^2 o en su defecto en tablas 2x2 el test exacto de Fisher. Para la comparación de medias se emplearon los test de Student o el análisis de la varianza, en función del número de variables cualitativas de agrupación. En el ANOVA1 se emplearon test de Bonferroni para comparaciones 2 a 2.

Cuando la variable resultado fue tiempo se emplearon las funciones de supervivencia, con gráficas de Kaplan Meier y análisis de la significación por estratos mediante el long-rank.

Para la evaluación de las variables cuantitativas continuas medidas en distintos tiempos se empleó el modelo lineal general de medidas repetidas, mediante análisis de la varianza (factorial o no) y test de comparación 2 a 2 de Bonferroni.

3- Análisis multivariante:

Para la variable resultado remisión/control tumoral se construyeron distintos modelos de regresión logística binaria, eligiéndose en las variables categóricas aquellas con menor riesgo como categoría de referencia. Cuando la variable resultado fue el tiempo en controlar el tumor respecto a tamaño o hiperfunción o el descenso en los ejes hipofisarios tras la RC se empleó el análisis de regresión de Cox, con obtención de las Hazard Ratios ajustadas.

En todos los modelos multivariantes se analizó la bondad de ajuste mediante los correspondientes test de residuales.

En todo momento se trabajó con significación estadística del 5% y se empleó el programa estadístico SPSS para Window versión 15 licencia de la Universidad de Granada.

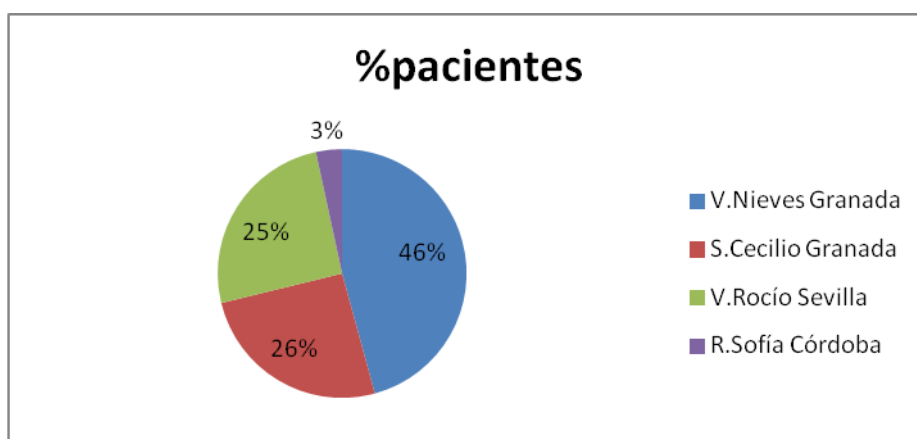
RESULTADOS

4. **RESULTADOS:**

4.1. **Características basales de la población de estudio:**

De la muestra total de 180 pacientes con adenomas hipofisarios tratados con radiocirugía en dosis única del área de Andalucía elegimos cuatro hospitales. La muestra englobó un total de 77 pacientes, si bien 18 pacientes fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión o cumplir los criterios de exclusión establecidos (imposibilidad de acceder a datos, datos incompletos, no seguimiento tras radiocirugía, seguimiento por otro servicio distinto al de Endocrinología, etc) por lo que analizamos un total de 59 pacientes: Hospital Virgen de las Nieves de Granada: 27 pacientes; Hospital San Cecilio de Granada: 15 pacientes, Hospital Virgen del Rocío de Sevilla: 15 pacientes y Hospital Reina Sofía de Córdoba: 2 pacientes. (Figura 7).

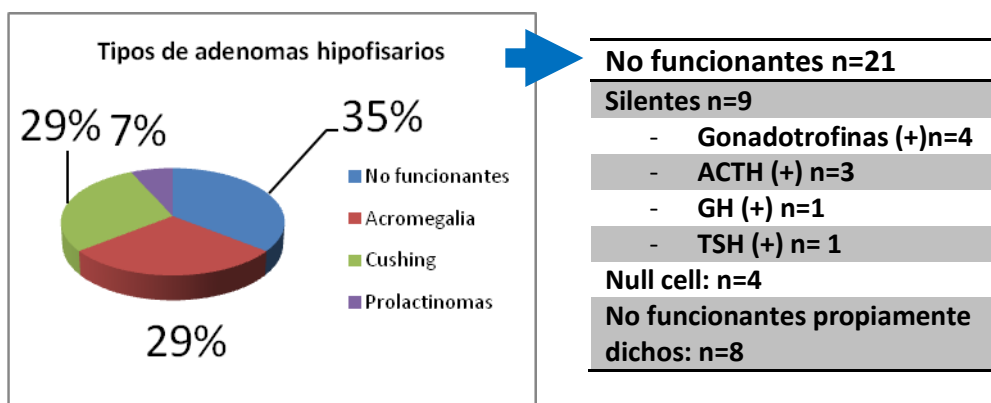
Figura 7. Distribución de los pacientes en los distintos hospitales estudiados.



De los 59 tumores hipofisarios tratados con RC 21 eran tumores no funcionantes y 38 tumores funcionantes. Dentro de los funcionantes encontramos 17 tumores productores de GH, 17 pacientes con enfermedad de Cushing y 4 prolactinomas. Entre los tumores no funcionantes, había 4 "null cell", 4 gonadotropinomas silentes, 3 ACTH silentes, 1 GH silente, 1 TSH silente y los 8 restantes fueron tumores no funcionantes propiamente dichos. (Tabla 9)

Tabla 9. Tipos de tumores hipofisarios estudiados:

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
no funcionante	8	13,6	13,6	13,6
cushing	17	28,8	28,8	42,4
acromegalia	17	28,8	28,8	71,2
prolactinoma	4	6,8	6,8	78,0
silente (gonadotropinoma)	4	6,8	6,8	84,7
silente (ACTH)	3	5,1	5,1	89,8
silente (GH)	1	1,7	1,7	91,5
null cell	4	6,8	6,8	98,3
silente (TSH)	1	1,7	1,7	100,0
Total	59	100,0	100,0	



- **Muestra total:**

Características basales:

Las características basales se resumen en la tabla 10.

Incluimos pacientes que recibieron el tratamiento entre los años 1998 y 2009.

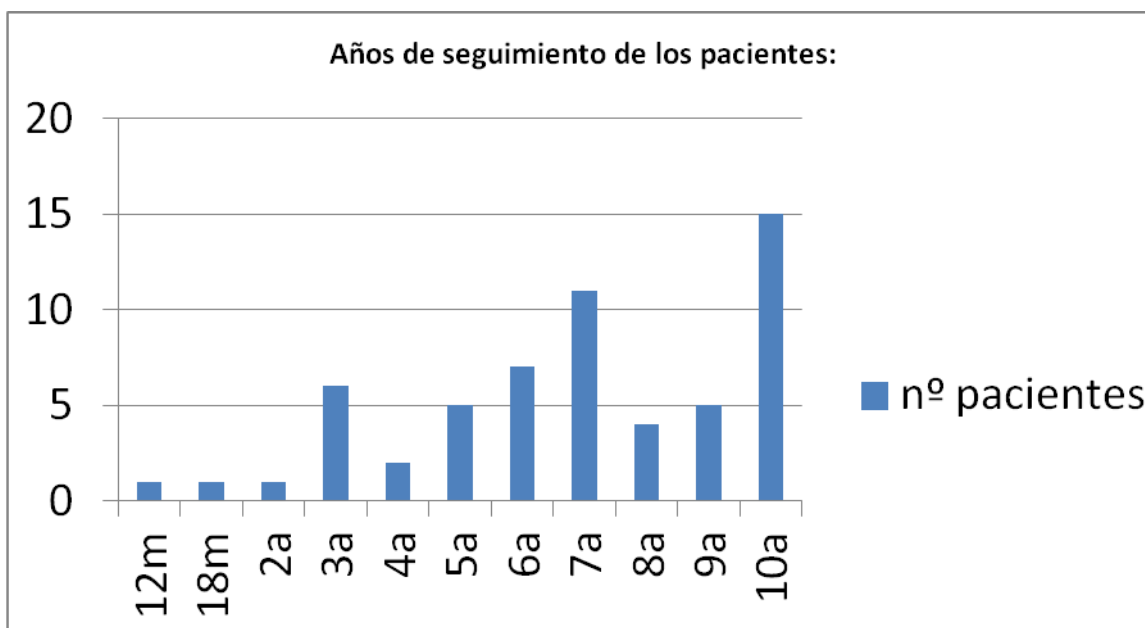
Tabla 10. Características basales muestra total de los pacientes:

Características	Datos: nº pacientes
Edad media:	41.8 años (15-72)
Sexo:	
Mujeres	72.9%
Varones	27.1%
IMC medio:	28.47 kg/m ²
HTA	62.7%
DM 2	23.7%
Enfermedad cardiovascular	13.6%
Tiempo de evolución clínica	3.1 años
Tiempo medio desde cirugía hasta RC	29.2 meses
Tiempo medio desde cirugía hasta 2º RC	3.7 años
RC como tratamiento 1º	19 pacientes
Cirugía previa	40 pacientes
1 intervención	33 pacientes
2 intervenciones	7 pacientes
Radioterapia convencional	3 pacientes *
Dosis media RT convencional	53 Gy
Rt esterotáxica fraccionada	5 pacientes
Dosis media de REF	50 Gy
2º dosis de RC	4 pacientes
Dosis prescrita RC	18.1 Gy (11-20.8)
Dosis de cobertura RC	16.7 Gy (9-19 Gy)
Dosis prescrita 2º RC	19.7 Gy (19.6-20 Gy)
Dosis de cobertura 2º RC	17.8 Gy (17.5-18 Gy)
Volumen tumoral	2.1 cc
Volumen de tratamiento	3.4 cc
Volumen tumoral 2º RC	2.2 cc
Volumen tratamiento 2º RC	3.01 cc
Diámetro tumoral previo a RC	11.97 mm

*Dosis administrada en todos los pacientes previamente a la RC

Respecto al tiempo de seguimiento de los pacientes tras la administración de RC 15 pacientes se siguieron durante 120 meses y 11 pacientes durante 84 meses. Sólomente 3 pacientes fueron seguidos menos de 2 años. El tiempo medio de seguimiento fue de 75.7 meses. (Figura 8).

Figura 8. Años de seguimiento de los pacientes:



Indicación radiocirugía:

La indicación radioquirúrgica fue por recidiva tumoral tras cirugía en 9 pacientes, persistencia de restos tumorales en 30 pacientes y tratamiento primario en los 20 pacientes restantes.

El 92% de los pacientes con tumor hipofisario funcionante tenían tratamiento médico frenador que no se retiró previa a la RC.

Estudio inmunohistoquímico:

El estudio anatomopatológico de los 40 pacientes intervenidos mostró producción de GH en 6 pacientes, de ACTH en 11, de PRL en 2, producción mixta de GH-PRL en 3, gonadotrofinas en 4 pacientes, tejido hipofisario normal en 4 pacientes,

adenoma "null cell" en 4 pacientes, siendo adenomas hipofisarios no funcionantes 16 pacientes (silentes 13.6%).

Dosis de radioterapia:

Las distintas dosis de tratamiento y volúmenes tumorales quedan recogidos en la tabla 10. En 3 pacientes (1 Cushing y 2 tumores no funcionantes) se administró radioterapia convencional previamente a la radiocirugía (1, 2 y 9 años antes de administrar la RC).

En 4 pacientes (todos tumores funcionantes: 2 Cushing, 1 prolactinoma y 1 acromegalia) se administró una segunda dosis de radiocirugía: a los 2 años en el caso del prolactinoma, a los 3 y 5 años en el caso de los tumores productores de ACTH y a los 5 años en el caso del paciente con acromegalia. Los volúmenes tumorales y la dosis de radioterapia de la segunda RC se muestran en la tabla 10.

En 5 pacientes se administró radioterapia esterotáxica fraccionada a los 2-9 años de la radiocirugía (en 3 pacientes con acromegalia, 1 con enfermedad de Cushing y 1 paciente con tumor hipofisario ACTH silente).

Tamaño tumoral:

El diámetro mayor tumoral de los adenomas hipofisarios del total de la muestra previamente a radiocirugía era de 11.9 mm (\pm 9.05 SDS). Durante el seguimiento, se recogió el diámetro medio en cada tiempo de seguimiento, así como el desplazamiento de tallo hipofisario por el adenoma y la invasión de senos cavernosos (Tabla 11 y 12).

Se consiguió estabilización de tamaño tumoral en el 84.7% de la muestra total de pacientes.

Tabla 11. Diámetro medio de la lesión tumoral previo a radiocirugía y durante el seguimiento en la muestra total (mm):

	N	Media (mm)	Desv. típ.
Diámetro máximo previo a RC	59	11,97	9,056
Diámetro máximo a los 3meses	50	10,4520	10,05997
Diámetro máximo a los 6 m	52	9,6192	9,39973
Diametromáximo12 m	51	8,6275	9,11474
Diámetro máximo 18 m	55	8,5618	9,03025
Diámetro máximo 2 años	50	9,0200	9,88194
Diámetro máximo 3a	45	7,4222	8,48123
Diametro máximo 4 a	42	8,3500	9,37296
Diametro máximo 5a	36	8,6389	10,60769
Diámetro máximo 6a	29	7,5345	9,63062
Diámetro máximo 7a	27	8,3444	10,74939
Diámetro maximo 8a	17	8,4706	10,39902
Diámetro máximo 9a	14	5,4286	8,56392
Diámetro máximo 10 a	10	6,3000	9,54580

Tabla 12. Desviación de tallo e invasión de senos durante el seguimiento (%):

	PreRC	3m	6m	12m	18m	2a	3a	4a	5a	6a	7a	8a	9a	10a
Desviación Tallo (%)	62.7	45.8	47.5	49.2	52.5	52.5	42.4	39	32.2	23.7	22	11.9	8.5	5.1
Invasión Cavernoso (%)	45.8	37.3	33.9	35.6	39	33.9	30.5	27.1	25.4	22	16.9	11.9	18.5	5.1
n (pacientes)	59	50	52	51	55	50	45	42	36	29	27	17	14	10

Remisión hormonal:

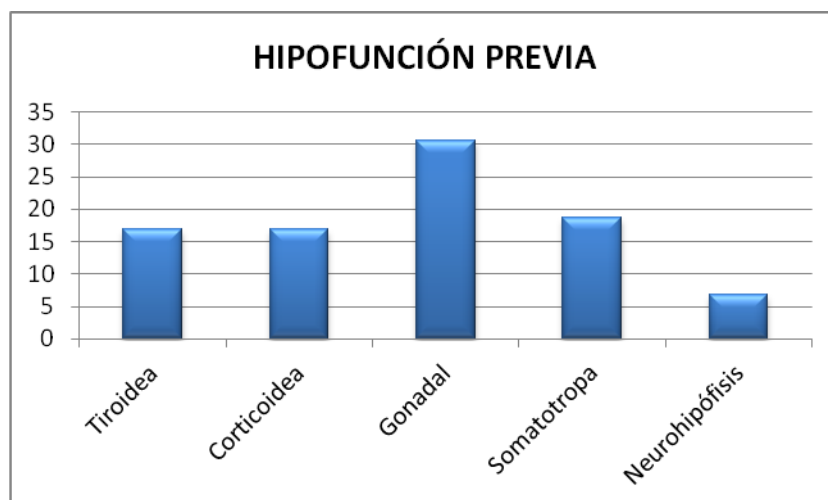
En el caso de los tumores hipofisarios funcionantes, se consiguió remisión hormonal en 7 pacientes: 3 pacientes con acromegalia (1 con radiocirugía como tratamiento primario) y 4 pacientes con enfermedad de Cushing (2 tratados con radiocirugía como tratamiento primario). El tiempo hasta la remisión fue de 18 meses a 3 años en el caso de la acromegalia y de 6 meses hasta 5 años en el caso de la enfermedad de Cushing. Se excluyeron los pacientes tratados mediante tratamiento

coadyuvante (radioterapia convencional, estereotáxica fraccionada, segunda dosis de radiocirugía o adrenalectomía).

Hipofunción previa al tratamiento:

El 35.6% de los pacientes presentaban déficit de algún eje hipofisario previamente a la radiocirugía: 16.9% déficit de hormona tiroidea, 16.9% déficit de cortisol, 30.5% déficit gonadal (con tratamiento sustitutivo el 11.9%), 18.6 % déficit de hormona de crecimiento y un 6.8% diabetes insípida. (Figura 9)

Figura 9. Hipofunción previa a radiocirugía:



En el caso de los THNF: el 66.7% de los pacientes presentaban hipofunción previamente a la RC: 57.1% gonadal (23.8% sustituido), 42.9% corticoidea, 42.9% somatotropa y el 38.1% tiroidea. Sólomente 2 pacientes (9.5%) presentaban diabetes insípida como manifestación de afectación de neurohipófisis. Durante el seguimiento, un 42% de los pacientes que mantenían función hipofisaria normal desarrollaron nuevos déficits: eje somatotrofo (7 pacientes), gonadal (6 pacientes), tiroideo (3 pacientes) y corticoideo (1 pacientes). El eje afectado más precozmente fue el gonadal (tiempo medio hasta caída 15.2 meses), seguido del somatotrofo (23.4 meses), corticotrofo (32.2 meses) y tiroideo (33.2 meses).

En los pacientes con enfermedad de Cushing: dos pacientes presentaban hipofunción previamente a la radiocirugía (11.8%). Durante el seguimiento, un 52% de

los pacientes presentaron déficit de algún eje hipofisario. Se objetivó una caída fundamentalmente del eje gonadal (8 pacientes), somatotropo (3 pacientes) y tiroideo (4 pacientes). El eje hipotálamo-hipofisario que de forma más frecuente y precoz se afectó durante el seguimiento fue el gonadal (tiempo medio hasta el déficit de 31.4 meses), seguido del somatotropo (67.4 meses) y tiroideo (69.1 meses).

En el caso de la acromegalia: dos pacientes (11.8%) presentaban hipofunción previa a la radiocirugía de uno o más ejes. Durante el seguimiento el porcentaje de hipopituitarismo fue del 70%: afectación del eje gonadal en 10 pacientes, corticoideo en 8 pacientes y tiroideo en 5 pacientes. El tiempo hasta la caída del eje tiroideo, corticoideo y gonadal fue de 53.6, 49.7 y 40.5 meses respectivamente.

En los pacientes con prolactinomas: Se detectó hipofunción previamente a la RC en 3 de los 4 pacientes (fundamentalmente gonadal en el 75% de los pacientes y somatotropa en el 50%). Durante el seguimiento, los ejes más frecuentemente afectados fueron el corticoideo (3 pacientes), tiroideo (3 pacientes), gonadal (1 paciente) y somatotropo (1 paciente). El tiempo medio hasta caída del eje gonadal fue 15.7 meses, del eje somatotropo 36.7 meses, corticoideo 51 meses y tiroideo 66 meses.

Complicaciones:

Tras la radiocirugía, se observaron complicaciones neurológicas en el 42.4% de los casos, incluyendo tanto las precoces y transitorias como las ocurridas a largo plazo durante el seguimiento. Dentro de las precoces, ocurridas en los días siguientes a la radiocirugía, se documentó afectación en casi un tercio de los pacientes (28.8%). La sintomatología más frecuente referida fue cefalea (10.2%), molestias locales como parestesias en cuero cabelludo y otalgia (11.9%) y alteraciones neurológicas incluyendo mareo, desorientación transitoria, crisis epilépticas tras radiocirugía autolimitadas (6.8%). A largo plazo, encontramos deterioro cognitivo en 11 pacientes: en 2 de ellos ya presentes en el momento de la radiocirugía y por tanto no relacionado con el tratamiento radioquirúrgico. En los 9 pacientes restantes, se detectó deterioro cognitivo en 6 pacientes con adenomas hipofisarios no funcionantes, entre los 12 meses y 2 años (en dos de ellos se había administrado RT convencional previa) y en 3 pacientes con enfermedad de Cushing al 4º, 5º y 8º año (en un paciente se administró segunda dosis de RC).

Durante el seguimiento se encontraron eventos cerebrovasculares en 2 pacientes con acromegalia (siendo la causa del fallecimiento de un paciente) al 2º y 3º año tras la RC y en 1 paciente con adenoma hipofisario no funcionante al 4º año del seguimiento tras RC (este último también se sometió a tratamiento con RT convencional previamente).

Respecto a la aparición de segunda neoplasia (meningioma) se detectó en 1 paciente con ACTH silente a los 9 años de seguimiento (dicho paciente también había sido sometido a radioterapia esterotáxica fraccionada).

Dieciséis pacientes presentaban déficit campimétrico previamente a la radiocirugía. Durante el seguimiento, en 12 de ellos la alteración campimétrica permaneció estable, en 3 mejoró y en uno empeoró.

- **Tumores no funcionantes:**

Características basales:

Las características basales de los pacientes con THNF se muestran en la tabla 13.

Tabla 13. Características basales tumores no funcionantes:

Características	Datos: nº pacientes
Edad media:	45.3 años (15-72 años)
Sexo:	
Mujeres	61.9%
Varones	38.1%
IMC	27.2 kg/m ²
Tiempo de evolución clínica	1.5 años
Tiempo desde cirugía hasta RC	34.9 meses
RC como tratamiento 1º	14.3% (3 pacientes)
Cirugía previa	18
1 intervención	13
2 intervenciones	5
Radioterapia convencional	9.5%
Dosis media Rt convencional	51 Gy
Rt esterotáxica fraccionada	4.8%

Dosis media de REF	50 Gy
2º dosis de RC	-
Dosis prescrita RC	17.8 Gy
Dosis de cobertura RC	16.2 Gy
Dosis prescrita 2º RC	-
Dosis de cobertura 2º RC	-
Volumen tumoral	2.5 cc
Volumen de tratamiento	4.8 cc
Volumen tumoral 2º RC	-
Volumen tratamiento 2º RC	-
Diámetro tumoral previo a RC	14.7 mm (3-30)

Indicación radiocirugía:

La indicación radioquirúrgica fue persistencia de restos tras cirugía en 13 pacientes y recidiva en 5 de ellos. La dosis de cobertura y el volumen tumoral se muestran en la tabla 13. Dos pacientes recibieron radioterapia convencional, 1 y 2 años previamente a la RC. En un caso se administró radioterapia esterotáxica fraccionada 8 años tras la RC.

Tamaño tumoral:

El diámetro máximo tumoral medio previamente a RC fue de 14.7 mm \pm 9.3 SDS. En el 71.4% de los pacientes se consiguió control de tamaño tumoral según los criterios establecidos previamente (Tabla 14). El tiempo medio de seguimiento fue de 77.3 meses.

Tabla 14. Tamaño tumoral e invasión tumoral durante el seguimiento de los tumores hipofisarios no funcionantes:

	PreRC	3m	6m	12m	18m	2a	3a	4a	5a	6a	7a	8ª	9a	10a
Diámetro máximo (mm)	14.7	14.50	14.26	12.38	13.49	14.93	11.07	13.69	15.08	13.44	15.90	19.60	15	15
Desviación Tallo (%)	71.4	61.9	61.9	66.7	57.1	52.4	47.6	47.6	42.9	33.3	38.1	19	9.5	4.8
Invasión Cavernoso (%)	61.9	47.6	47.6	47.6	47.6	38.1	33.3	33.3	33.3	23.8	28.6	19	9.5	4.8
n (pacientes)	21	18	19	18	18	15	13	13	12	9	10	5	2	1

- **Tumores productores de ACTH:**

Características basales:

Las características basales de los pacientes con tumores productores de ACTH se muestran en la tabla 15.

Tabla 15. Características basales tumores productores de ACTH:

Características	Datos: nº pacientes
Edad media:	34.7 años
Sexo:	
Mujeres	88.2%
Varones	11.8%
Tiempo de evolución clínica	4 años
Tiempo desde cirugía hasta RC	37.2 meses
RC como tratamiento 1º	29.4% (5 pacientes)
Cirugía previa	70.6% (12 pacientes)
1 intervención	11
2 intervenciones	1
Radioterapia convencional	5.9%
Dosis media Rt convencional	50 Gy
Rt esterotáxica fraccionada	5.9%
Dosis media de REF	60Gy
2º dosis de RC	5.9%
Dosis prescrita RC	17.9 Gy
Dosis de cobertura RC	16.7 Gy
Dosis prescrita 2º RC	20 Gy
Dosis de cobertura 2º RC	18 Gy
Volumen tumoral	1.14 cc
Volumen de tratamiento	1.26 cc
Volumen tumoral 2º RC	0.29 cc
Volumen tratamiento 2º RC	0.56 cc
Diámetro tumoral previo a RC	4.3 mm

Indicación RC:

La indicación fundamental para la aplicación de la radiocirugía fue persistencia de restos (8 pacientes), tratamiento primario (5 pacientes) y recidiva tumoral (3 pacientes). Un paciente recibió radioterapia convencional 9 años antes de la radiocirugía y otro radioterapia esterotáxica fraccionada al 4º año de la misma. En 1 paciente se repitió la RC 2 años tras la primera dosis. La dosis de cobertura y volúmenes tumorales se muestran en la tabla 15. En un paciente se administró una segunda dosis de radiocirugía al 5º año con dosis de 18 Gy.

Curación funcional:

Los niveles medios de ACTH previamente a la radiocirugía fueron: ACTH: 80.1 pg/ml y CLU en orina de 24 horas de 347.6 µg/24 horas. Un 82.4% de los pacientes estaban en tratamiento con ketoconazol previamente.

Durante el seguimiento remitieron 4 pacientes con enfermedad de Cushing (2 tratados con radiocirugía como tratamiento primario). El tiempo hasta la remisión fue de 6 meses a 5 años. En ninguno se evidenció recidiva de la enfermedad posteriormente (no se consideraron los pacientes en los que se administró tratamiento coadyuvante).

Precisaron adrenalectomía bilateral 6 de los 17 pacientes (entre los 18 meses y 6º año del seguimiento).

Tamaño tumoral:

El diámetro medio del adenoma hipofisario previamente a la radiocirugía fue de 4.3 mm ± 3.6 SDS. En todos los pacientes se consiguió control de tamaño tumoral. El tiempo seguimiento medio fue de 86.1 meses (Tabla 16).

Tabla 16. Tamaño tumoral tra RC en adenomas productores de ACTH:

	PreRC	3m	6m	12m	18m	2a	3a	4a	5a	6a	7a	8a	9 ^a	10a
Diámetro máximo (mm)	4.3	2.32	2.07	1.35	1.47	1.00	0.66	1.14	0.84	0.86	0.34	0.44	0.44	0.68
Desviación Tallo (%)	35.3	23.5	23.5	17.6	23.5	23.5	17.6	17.6	11.8	5.9	5.9	11.8	5.9	—
Invasión Cavernoso (%)	5.9	11.8	5.9	5.9	11.8	11.8	11.8	5.9	5.9	11.8	5.9	5.9	5.9	—
n (pacientes)	17	17	17	17	17	16	15	14	13	11	11	9	9	6

- Tumores productores de GH:

Características basales:

Las características basales de los pacientes con tumores productores de GH se muestran en la tabla 17.

Tabla 17. Características basales tumores productores de hormona de crecimiento:

Características	Datos: nº pacientes
Edad media:	43.2 años (29-66)
Sexo:	
Mujeres	76.5%
Varones	53.9%
HTA	70.6%
DM 2	47.1%
Tiempo de evolución clínica	4.4 años
Tiempo desde cirugía hasta RC	8.3 meses
RC como tratamiento 1º	52.9% (9 pacientes)
Cirugía previa	
1 intervención	8
2 intervenciones	0
Radioterapia convencional	—
Dosis media Rt convencional	—
Rt esterotáxica fraccionada	17.6%

Dosis media de REF	50 Gy
2º dosis de RC	5.9%
Dosis prescrita RC	19.06 Gy
Dosis de cobertura RC	17.4 Gy
Dosis prescrita 2º RC	19.6 Gy
Dosis de cobertura 2º RC	17.5 Gy
Volumen tumoral	1.9 cc
Volumen de tratamiento	3.2 cc
Volumen tumoral 2º RC	1.8 cc
Volumen tratamiento 2º RC	2.5 cc
Diámetro tumoral previo a RC	13.2 mm

Indicación RC:

La indicación de RC fue tratamiento primario en 9 pacientes, persistencia de restos en 7 pacientes y recidiva tumoral en 1 paciente. La inmunohistoquímica mostró positividad para GH en 5 pacientes y mixta para GH y PRL en 3 pacientes. La dosis de cobertura y volumen tumoral se muestran en la tabla 17. Se administró una segunda dosis de RC en un paciente al 5º año de la primera dosis. El diámetro medio previo a radiocirugía fue de 13.2 mm \pm 7.4 SDS. Tres pacientes recibieron radioterapia esterotáxica fraccionada posteriormente a la radiocirugía (al 2º, 4º y 5º año tras la RC); ningún paciente recibió radioterapia convencional. De los 16 pacientes con tratamiento previo a RC con análogos de somatostatina no se suspendió el fármaco en ninguno.

Curación funcional:

Los niveles hormonales previos a la radiocirugía fueron: IGF-1: 975.6 ng/ml y GH 20.5 ng/ml. Se consiguió remisión hormonal en 3 pacientes con acromegalia, en 2 de ellos a los 18 meses de la RC y otro a los 3 años (éste último mediante tratamiento primario). No se observó recidiva en ninguno durante el seguimiento posterior.

Tamaño tumoral:

Se consiguió control de tamaño tumoral en el 88.2% de los pacientes. (Tabla 18). El seguimiento medio fue de 67 meses.

Tabla 18. Evolución de tamaño tumoral, desplazamiento de tallo e invasión de cavernosos en pacientes con acromegalia:

	PreRC	3m	6m	12m	18m	2a	3a	4a	5a	6a	7a	8a	9a	10a
Diámetro máximo (mm)	13.2	11.9	9.9	10.6	7.1	8.9	8.2	7.3	8.4	6.4	6.5	0	0	10
Desviación Tallo (%)	76.5	47.1	52.9	58.8	70.6	76.5	58.8	47.1	41.2	29.4	17.6	5.9	5.9	5.9
Invasión Cavernoso (%)	52.9	41.2	41.2	47.1	47.1	47.1	47.2	35.3	29.4	23.5	5.9	-	-	5.9
n (pacientes)	17	12	13	14	16	16	14	12	9	7	4	1	1	2

- **Tumores productores de prolactina:**

Características basales:

Las características basales de los pacientes con tumores productores de PRL se muestran en la tabla 19.

Tabla 19. Características basales tumores productores de PRL:

Características	Datos: nº pacientes
Edad media:	34.7 años
Sexo:	
Mujeres	50%
Varones	50%
Tiempo de evolución clínica	2.07 años
Tiempo desde cirugía hasta RC	54 meses
RC como tratamiento 1º	50% (2 pacientes)
Cirugía previa	
1 intervención	2
2 intervenciones	1
Radioterapia convencional	-
Dosis media Rt convencional	50 Gy
Rt esterotáxica fraccionada	-
Dosis media de REF	-

2º dosis de RC	25%
Dosis prescrita RC	16.7 Gy
Dosis de cobertura RC	16.0 Gy
Dosis prescrita 2º RC	19.7 Gy
Dosis de cobertura 2º RC	18 Gy
Volumen tumoral	5.2 cc
Volumen de tratamiento	8.4 cc
Volumen tumoral 2º RC	4.7 Gy
Volumen tratamiento 2º RC	5.9 Gy
Diámetro tumoral previo a RC	24.5 mm

Indicación RC:

La indicación principal fue persistencia de restos tumorales a pesar de tratamiento médico y quirúrgico. Un paciente se sometió a dos intervenciones quirúrgicas previamente a la RC. Ningún paciente fue sometido a radioterapia esterotáxica fraccionada ni a radioterapia convencional. La dosis media de cobertura administrada y el volumen tumoral se muestran en la tabla 19. En un caso se administró una segunda dosis de RC de 18 Gy. Los 4 pacientes estaban en tratamiento médico frenador con agonistas dopaminérgicos que no se retiró.

Curación funcional:

La dosis media de prolactina prerradiocirugía fue de 209 μ UI/ml \pm 76.3 SDS. En ningún paciente se consiguió remisión de la enfermedad.

Tamaño tumoral:

El diámetro medio previo antes de administrar la RC fue de 24.5 mm \pm 4.9 SDS. Todos los pacientes presentaban invasión de seno cavernoso previamente a la RC. En un 75% se consiguió control de tamaño tumoral. (Tabla 20)

Tabla 20. Control tumoral, desplazamiento de tallo e invasión de seno cavernoso tras la administración de RC.

	PreRC	3m	6m	12m	18m	2a	3a	4a	5a	6a	7a	8a	9a	10a
Diámetro máximo (mm)	24.5	26.3	21.6	22.5	22.2	22.6	21.6	22.6	21.5	21.5	18.0	21.0	21.0	24.0
Desviación Tallo (%)	75	50	50	50	75	75	50	50	25	25	25	25	25	25
Invasión Cavernoso (%)	100	75	50	50	75	50	50	50	50	50	50	50	50	25
n (pacientes)	4	3	3	2	4	3	3	3	2	2	2	2	2	1

4.2. Comparación tumores funcionantes y no funcionantes:

Características basales:

En nuestra muestra los tumores funcionantes se sometieron más a RC como tratamiento primario que los no funcionantes (**p= 0.029**) (OR 4.3; IC 1.09-17.3) (Tabla 21). No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto al sexo y edad.

En relación con las comorbilidades en los pacientes con tumores hipofisarios funcionantes y no funcionantes no hubo diferencias estadísticamente significativas en HTA (p=0.11), obesidad (p= 0.43), enfermedad cardiovascular (p= 0.66), cerebrovascular (p=0.30) o alteraciones menstruales (p= 0.29) pero sí en DM tipo 2 (**p=0.011**, OR 10.4; IC 1.2-86.4) con mayor prevalencia en tumores funcionantes.

Tabla nº 21. RC como tratamiento primario en tumores hipofisarios funcionantes y no funcionantes:

		Radiocirugía como tratamiento primario		Total
		si	no	si
funcionante	Recuento	16	22	38
	% de tipo de tumor en 2 grupos	42,1%	57,9%	100,0%
no funcionante	Recuento	3	18	21
	% de tipo de tumor en 2 grupos	14,3%	85,7%	100,0%
	Recuento	19	40	59
	% de tipo de tumor en 2 grupos	32,2%	67,8%	100,0%

Asimismo se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre el tipo de tumor según sea funcionante o no y el número de intervenciones quirúrgicas previas (**p= 0.006**), de forma que se operan por segunda vez más los pacientes con tumores hipofisarios no funcionantes. (Tabla 22) El tiempo de evolución clínica hasta detección fue diferente en ambos grupos (**p=0.003**), (4.0 meses en tumores funcionantes vs 1.5 meses en TNF).

Tabla nº 22. Número de intervenciones previas en tumores hipofisarios funcionantes y no funcionantes:

		nº intervenciones previas			Total
		0	1	2	0
funcionante	Recuento	16	20	2	38
	% de tipo de tumor en 2 grupos	42,1%	52,6%	5,3%	100,0%
no funcionante	Recuento	3	13	5	21
	% de tipo de tumor en 2 grupos	14,3%	61,9%	23,8%	100,0%
	Recuento	19	33	7	59
	% de tipo de tumor en 2 grupos	32,2%	55,9%	11,9%	100,0%

Hubo una mayor afectación de seno cavernoso en los adenomas hipofisarios no funcionantes con tendencia a significación estadística (p= 0.06). (Tabla 23)

Tabla nº 23. Invasión de senos cavernosos en tumores hipofisarios funcionantes y no funcionantes:

		RMN previa a RC (invasión cavernosos)		Total
		si	no	si
funcionante	Recuento	14	24	38
	% de tipo de tumor en 2 grupos	36,8%	63,2%	100,0%
no funcionante	Recuento	13	8	21
	% de tipo de tumor en 2 grupos	61,9%	38,1%	100,0%
	Recuento	27	32	59
	% de tipo de tumor en 2 grupos	45,8%	54,2%	100,0%

Control de tamaño tumoral:

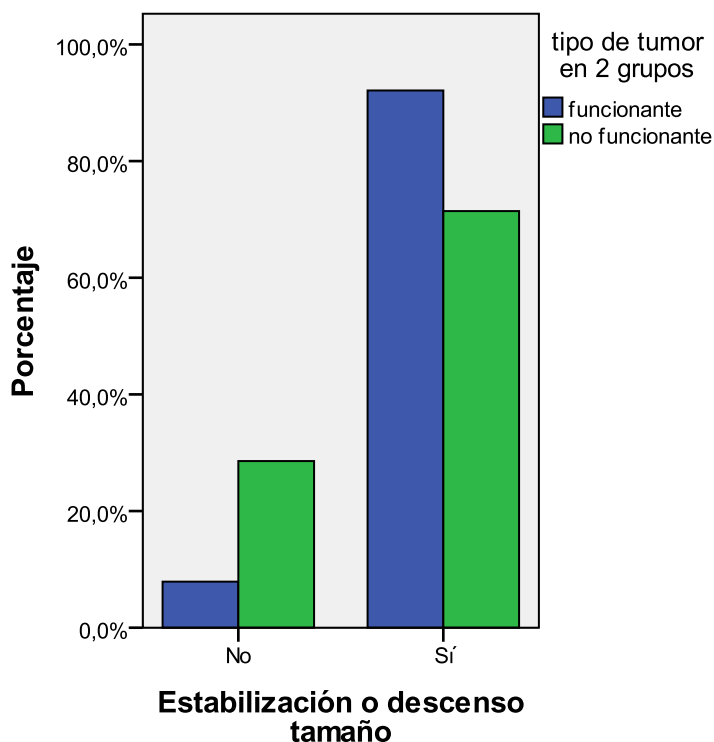
Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación con el control en tamaño tumoral entre los THNF y los THF (**p=0.034**) (Tabla 24 y Figura 10), de forma que es 4.6 veces más probable control en tamaño tumoral en tumores hipofisarios funcionantes que en no funcionantes. La reducción máxima en el diámetro tumoral también fue diferente (**p= 0.007**), siendo más precoz en tumores hipofisarios funcionantes respecto a no funcionantes (19.3 vs 34.8 meses respectivamente).

Tabla nº 24. Control de tamaño tumoral en tumores hipofisarios funcionantes y no funcionantes

Recuento

		Estabilización o descenso tamaño		Total
		No	Sí	
tipo de tumor en 2 grupos	funcionante	3	35	38
	no funcionante	6	15	21
		9	50	59

Figura 10. Control de tamaño tumoral en tumores funcionantes y no funcionantes:

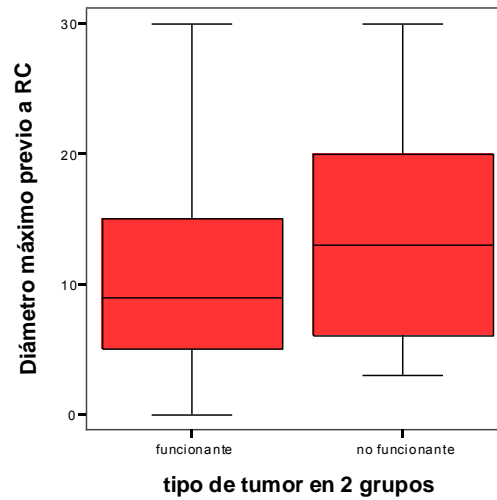


No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los diámetros previos a la RC en ambos grupos ($p=0.078$). (Tabla 25 y figura 11), si bien hay que tener en cuenta que se consideró la media de los diámetros tumorales de todos los tumores hipofisarios funcionantes.

Tabla nº 25. Diámetro previo a RC en tumores funcionantes y no funcionantes previo a RC (mm).

	tipo de tumor en 2 grupos	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Diámetro máximo previo a RC	funcionante	38	10,43	8,612	1,397
	no funcionante	21	14,77	9,376	2,046

Figura 11. Diámetro previo a RC en tumores funcionantes y no funcionantes:



Durante el seguimiento en los distintos tiempos tras la administración de RC sí hubo diferencias estadísticamente significativas respecto al diámetro tumoral medio en tumores hipofisarios funcionantes y no funcionantes (excepto al 3º, 9º y 10º año tras la RC, en relación con bajo tamaño muestral) (Tabla 26)

Tabla nº 26. Diámetro máximo tumoral medio en tumores funcionantes y no funcionantes tras RC:

	tipo de tumor en 2 grupos	N	Media	Desviación típ.	Significació n estadística
Diámetro máximo a los 3m	funcionante	32	8,1750	9,11500	0,031
	no funcionante	18	14,5000	10,63430	
Diámetro máximo a los 6 m	funcionante	33	6,9455	7,52235	0,013
	no funcionante	19	14,2632	10,67105	
Diametromáximo 12 m	funcionante	33	6,5758	7,94131	0,028
	no funcionante	18	12,3889	10,12358	
Diámetro máximo 18 m	funcionante	37	6,1622	7,64676	0,004
	no funcionante	18	13,4944	9,84411	
Diámetro máximo 2 años	funcionante	35	6,4857	8,32915	0,004
	no funcionante	15	14,9333	10,94445	
Diámetro máximo 3a	funcionante	32	5,9375	7,77480	0,065
	no funcionante	13	11,0769	9,34043	
Diametro máximo 4 a	funcionante	29	5,9552	7,75940	0,012
	no funcionante	13	13,6923	10,71902	
Diametro máximo 5a	funcionante	24	5,4167	8,08066	0,008
	no funcionante	12	15,0833	12,39104	
Diámetro máximo 6a	funcionante	20	4,8750	8,05552	0,024
	no funcionante	9	13,4444	10,65494	
Diámetro máximo 7a	funcionante	17	3,9000	6,85894	0,003
	no funcionante	10	15,9000	12,22429	
Diámetro maximo 8a	funcionante	12	3,8333	8,20015	0,001
	no funcionante	5	19,6000	5,31977	
Diámetro máximo 9a	funcionante	12	3,8333	8,20015	0,087
	no funcionante	2	15,0000	,00000	
Diámetro máximo 10 a	funcionante	9	5,3333	9,59166	0,367
	no funcionante	1	15,0000	.	

Por otro lado se observó un descenso paulatino del tamaño tumoral durante el seguimiento respecto al diámetro tumoral previo a RC en tumores hipofisarios funcionantes, no ocurriendo lo mismo en el caso de los THNF. (Tabla 27 y Figuras 12 y 13).

Tabla nº 27. Diámetro tumoral pre RC y post RC en tumores funcionantes y no funcionantes

	Significación (bilateral)	Significación (bilateral)
	FUNCIONANTES	NO FUNCIONANTES
Diámetro máximo previo a RC - Diámetro máximo a los 3m	,002	,499
Diámetro máximo previo a RC - Diámetro máximo a los 6 m	,000	,590
Diámetro máximo previo a RC - Diámetro máximo 12 m	,001	,056
Diámetro máximo previo a RC - Diámetro máximo 18 m	,000	,151
Diámetro máximo previo a RC - Diámetro máximo 2 años	,000	,442
Tipo de complicación precoz - Diámetro máximo 3a	,390	,069
Diámetro máximo previo a RC - Diámetro máximo 4 a	,001	,447
Diámetro máximo previo a RC - Diámetro máximo 5a	,001	,701
Diámetro máximo previo a RC - Diámetro máximo 6a	,002	,433
Diámetro máximo previo a RC - Diámetro máximo 7a	,001	,475
Diámetro máximo previo a RC - Diámetro maximo 8a	,061	,196
Diámetro máximo previo a RC - Diámetro máximo 9a	,061	,374

Figura 12. Diámetro máximo tumoral preradiocirugía y durante el seguimiento en tumores hipofisarios funcionantes:

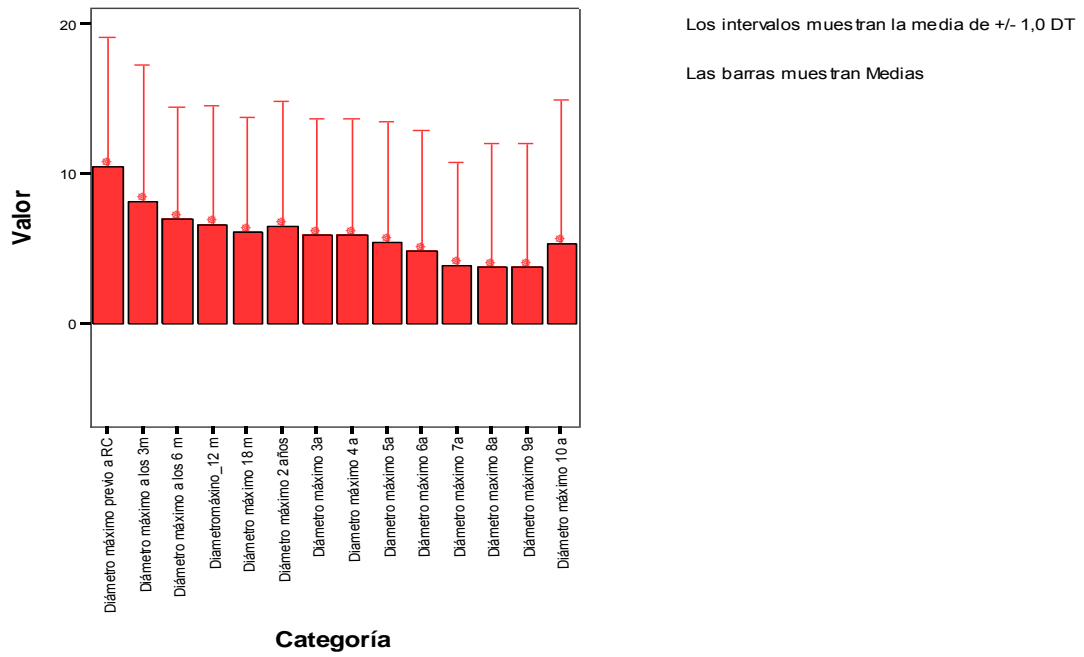
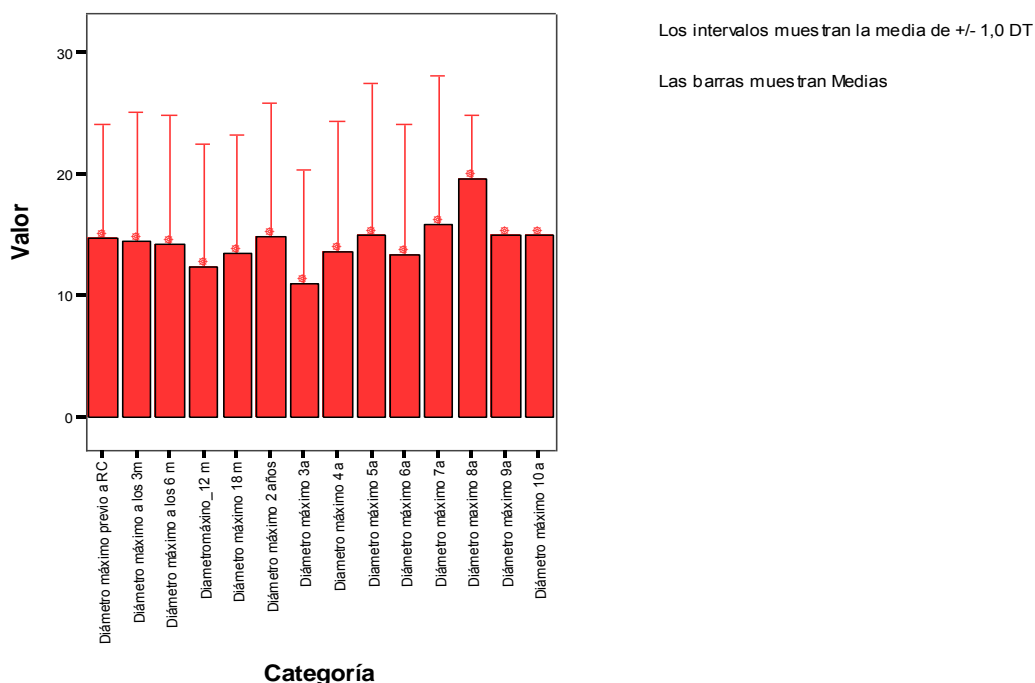


Figura 13. Diámetro máximo tumoral preradiocirugía y durante el seguimiento en tumores hipofisarios no funcionantes:



Hipofunción hormonal previa a RC:

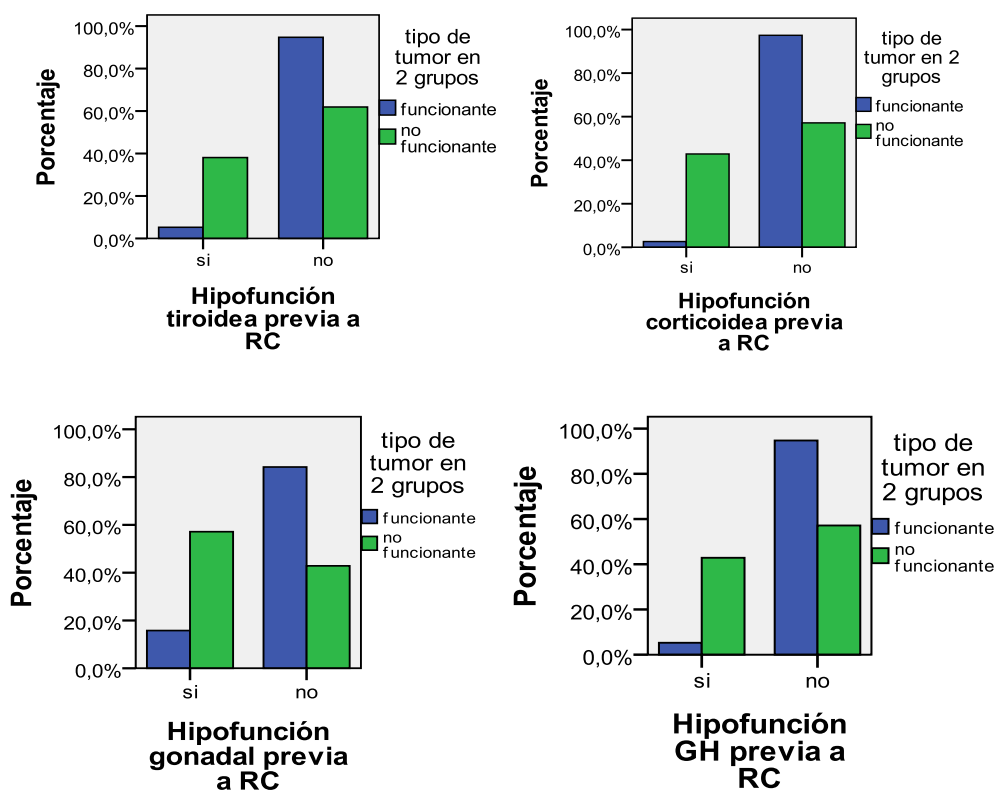
En relación con la hipofunción hormonal previa a la radiocirugía se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación al tipo tumoral de forma que los tumores no funcionantes presentaban mayor hipofunción previamente a la RC que los funcionantes (**p=0.000**). (Tabla 28)

Tabla 28. Hipofunción hormonal previa a RC en tumores hipofisarios funcionantes y no funcionantes:

		Hipofunción previa a radiocirugía		Total
		si	no	si
funcionante	Recuento	7	31	38
	% de tipo de tumor en 2 grupos	18,4%	81,6%	100,0%
no funcionante	Recuento	14	7	21
	% de tipo de tumor en 2 grupos	66,7%	33,3%	100,0%
	Recuento	21	38	59
	% de tipo de tumor en 2 grupos	35,6%	64,4%	100,0%

Si estudiamos la hipofunción hipofisaria en los distintos ejes hipofisarios encontramos nuevamente mayor hipofunción previamente a la RC en el caso de los tumores hipofisarios no funcionantes respecto a los funcionantes, de forma estadísticamente significativa: eje tiroideo ($p=0.001$), eje corticoideo ($p=0.000$), eje gonadal ($p=0.001$), eje somatotropo ($p=0.000$). (Figura 14).

Figura 14. Hipofunción previa a RC en eje tiroideo, corticoideo, gonadal y somatotropo en tumores hipofisarios funcionantes y no funcionantes:



Características relacionadas con la radioterapia:

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la aplicación de tratamientos radioterápicos coadyuvantes (REF, RT convencional ó 2º dosis de RC) en los pacientes con adenomas hipofisarios funcionantes respecto a los no funcionantes. Tampoco en relación con la administración de RT convencional previa, lo cual implica homogeneidad de la muestra.. No hubo diferencias en el tiempo de seguimiento tumoral ni en el tiempo transcurrido desde la cirugía en los casos en que se realizó y la aplicación de la RC.

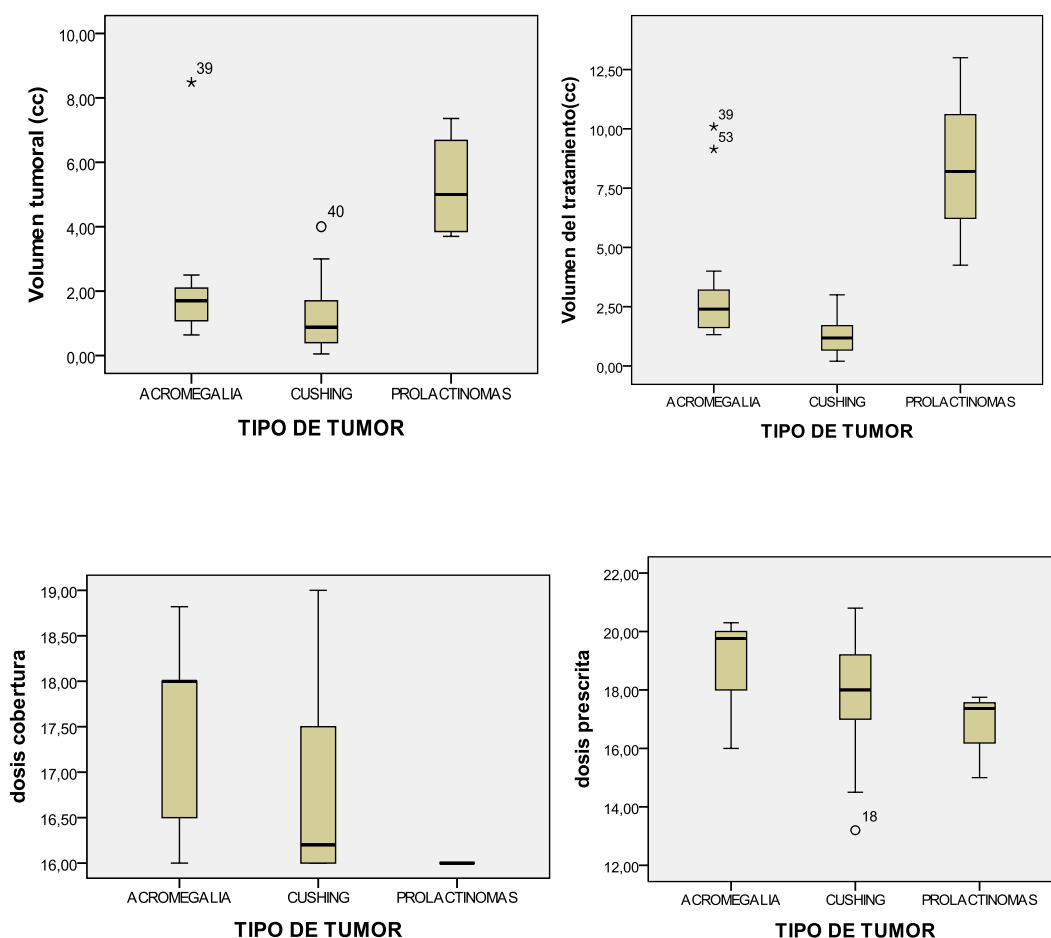
Se detectaron diferencias estadísticamente significativas en relación al volumen de tratamiento en tumores hiposarios funcionantes y no funcionantes (2.7 vs 4.8 cc; **p= 0.029**) La dosis de cobertura fue tendente a la significación (17 vs 16.2 Gy; **p= 0.073**)

Separando datos de la RC **por tipo de tumor** hubo diferencias estadísticamente significativas en relación al volumen tumoral en la acromegalia respecto los prolactinomas (1.9 vs 5.2 cc; **p=0.000**) y Cushing respecto a prolactinoma (1.1 vs 5.2 cc; **p=0.000**)

En relación con el volumen de tratamiento hay diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos: acromegalia respecto a Cushing (3.2 vs 1.2 cc; **p= 0.014**) y acromegalia con prolactinoma (3.2 vs 8.4 cc; **p=0.000**) y Cushing respecto a prolactinoma (1.2 vs 8.4 cc; **p=0.000**).

Respecto a la dosis de cobertura administrada se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre acromegalia y Cushing (17.4 vs 16.7 Gy; **p= 0.025**) y prolactinoma y acromegalia (16.0 vs 17.4; **p=0.016**); solamente se detectaron diferencias estadísticamente significativas en relación a dosis prescrita entre acromegalia frente a prolactinoma (19.0 vs 16 Gy; **p=0.038**) con tendencia a la significación entre Cushing y acromegalia (17.9 vs 19 Gy; **p=0.063**). (Figura 15)

Figura 15. Diferencias en volumen tumoral, volumen de tratamiento, dosis de cobertura y dosis prescrita en los distintos tipos de tumores hipofisarios funcionantes:



Complicaciones tras RC:

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tumores hipofisarios funcionantes y no funcionantes respecto a las complicaciones tras RC precoces ($p= 0.30$) o las complicaciones de forma global (precoces y a largo plazo) ($p= 0.24$)

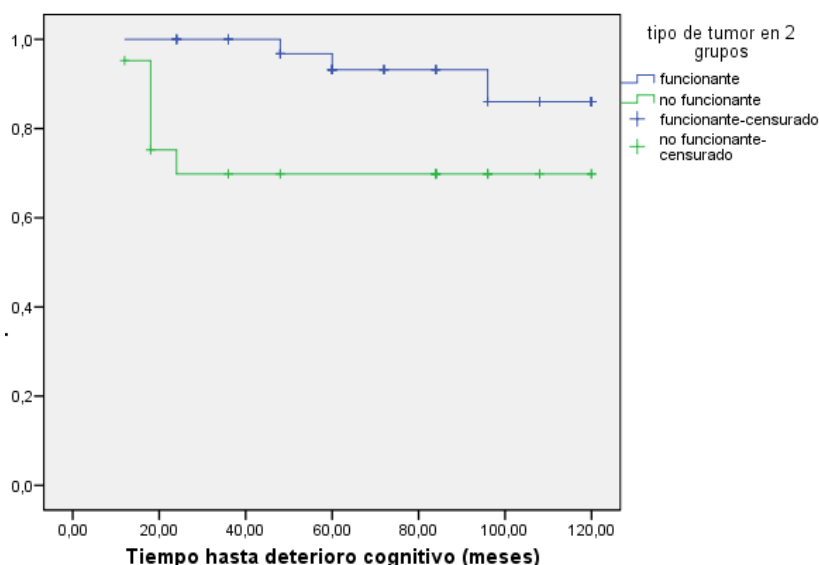
Si estudiamos las complicaciones a largo plazo por separado hay que destacar que fue más frecuente el deterioro cognitivo en los tumores hipofisarios no funcionantes respecto a los funcionantes ($p= 0.034$) con una OR de 4.6. (Tabla 29)

Tabla 29. Deterioro cognitivo tras RC en tumores hipofisarios funcionantes y no funcionantes:

		Complicaciones postRC		Total
		si	no	si
funcionante	Recuento	14	24	38
	% de tipo de tumor en 2 grupos	36,8%	63,2%	100,0%
no funcionante	Recuento	11	10	21
	% de tipo de tumor en 2 grupos	52,4%	47,6%	100,0%
	Recuento	25	34	59
	% de tipo de tumor en 2 grupos	42,4%	57,6%	100,0%

Además encontramos diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de aparición del deterioro cognitivo entre tumores funcionantes y no funcionantes (**p=0.022**), con una aparición más precoz en el caso de los tumores no funcionantes. (Figura 16).

Figura 16. Tiempo hasta deterioro cognitivo en tumores hipofisarios funcionantes y no funcionantes:



No fue más frecuente la aparición de accidentes cerebrovasculares (p=0.933) en un grupo y otro ni la aparición de segunda neoplasia (p= 0.175).

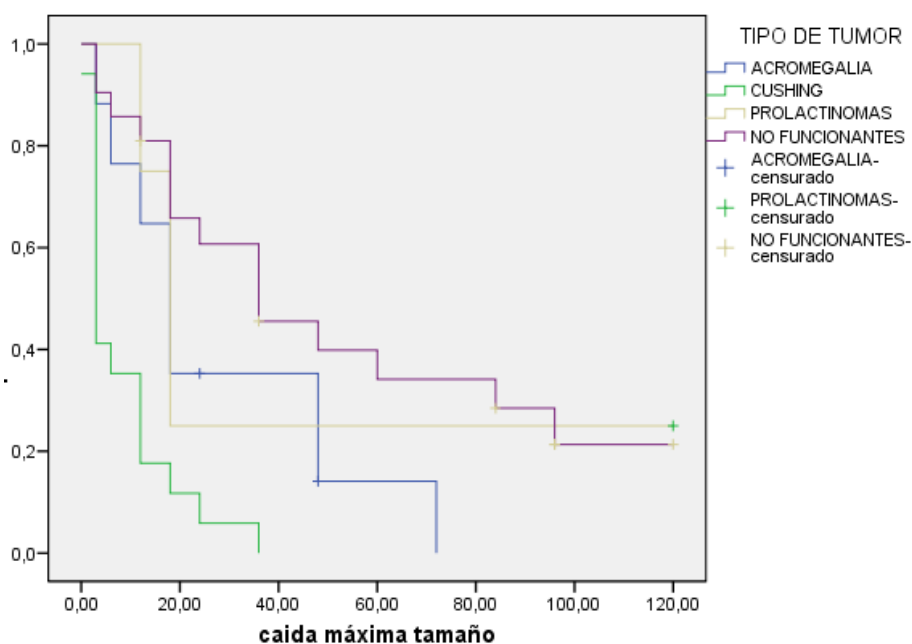
La afectación campimétrica previamente a la radiocirugía fue mayor en tumores hipofisarios no funcionantes respecto a los funcionantes (47.6% vs 15.8%; **p= 0.008**), en relación con mayor afectación ya previamente a la cirugía hipofisaria, de forma que era 4.8 veces más frecuente presentar campimetría normal en tumores funcionantes que en no funcionantes. Sin cambios durante el seguimiento.

4.3. Comparación entre tipos tumorales:

Control de tamaño tumoral:

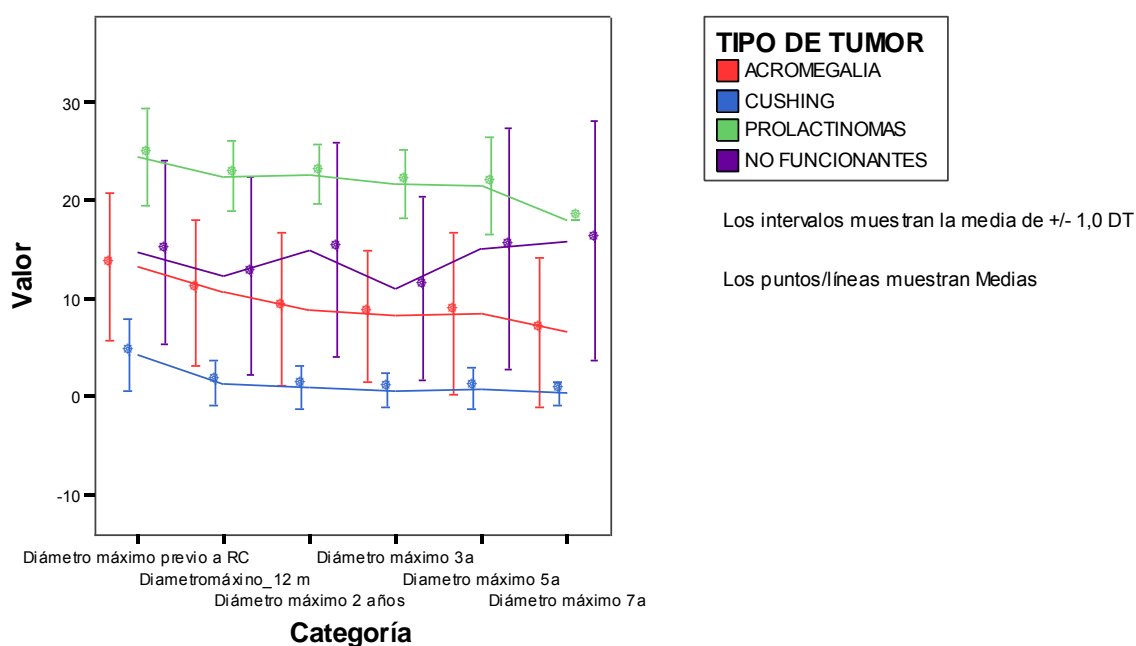
Respecto al control de tamaño tumoral en los distintos tumores hipofisarios se detectaron diferencias muy significativas en relación al tiempo en el que se produce la mayor caída de diámetro mayor tumoral tras la administración de radiocirugía (**p=0.000**), siendo los más precoces los pacientes con enfermedad de Cushing y los más tardíos los tumores no funcionantes. (Figura 17)

Figura 17. Tiempo hasta caída máxima del diámetro mayor tumoral en los distintos tipos de tumores hipofisarios:



Durante el seguimiento tras RC se detectaron diferencias estadísticamente significativas en el diámetro mayor tumoral entre los tipos tumorales ($p= 0.000$), a los 5 y 7 años de seguimiento. (Figura 18)

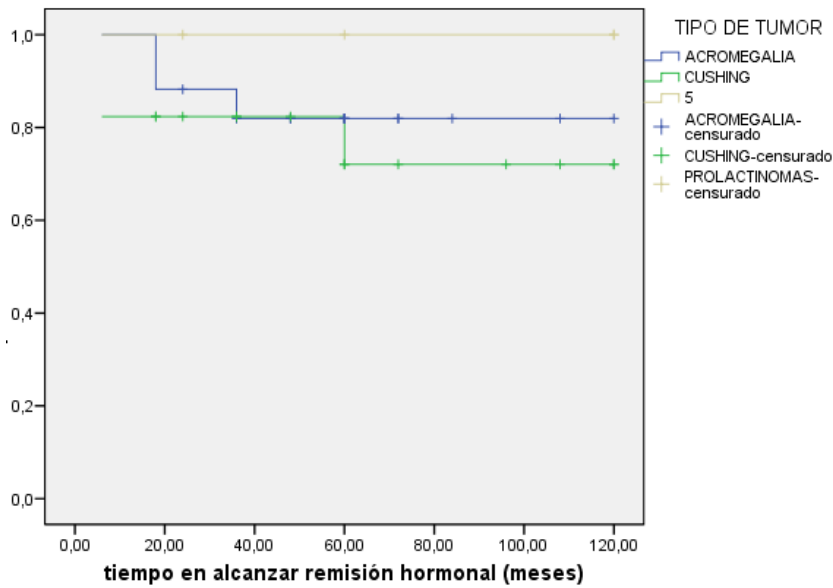
Figura 18. Diámetro tumoral en el seguimiento en distintos tipos de tumores hipofisarios:



Control de hipersecreción hormonal:

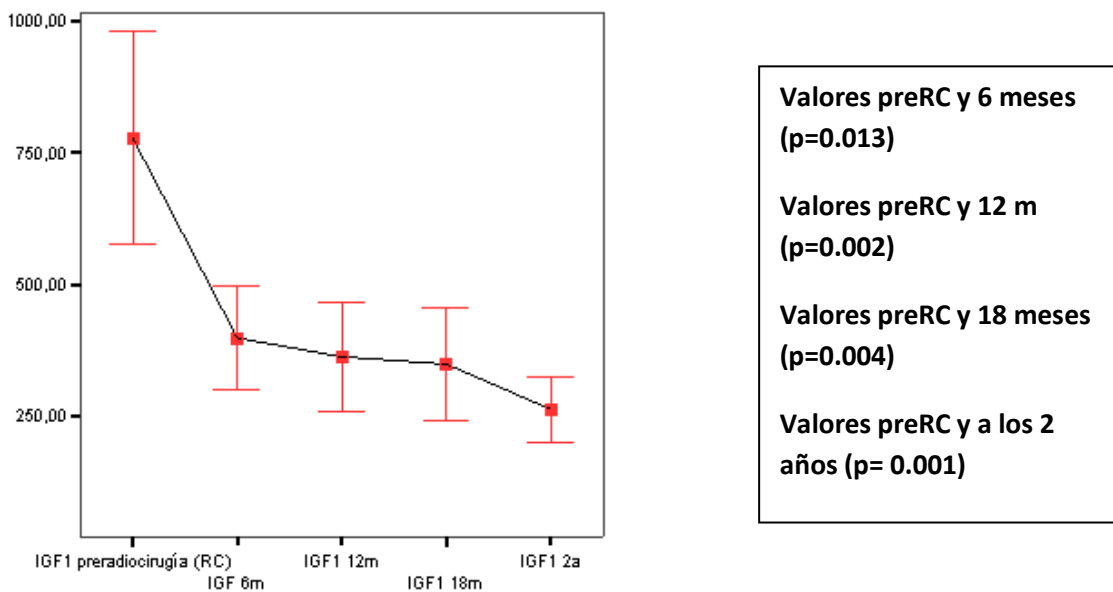
El tiempo medio de remisión en los tumores funcionantes fue de 57.9 meses (± 35.7 meses). A diferencia del tamaño tumoral, respecto a la remisión hormonal no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en tiempo hasta remisión hormonal entre los distintos tipos tumorales ($p=0.53$) (Figura 19)

Figura 19. Tiempo hasta remisión hormonal en tumores funcionantes:



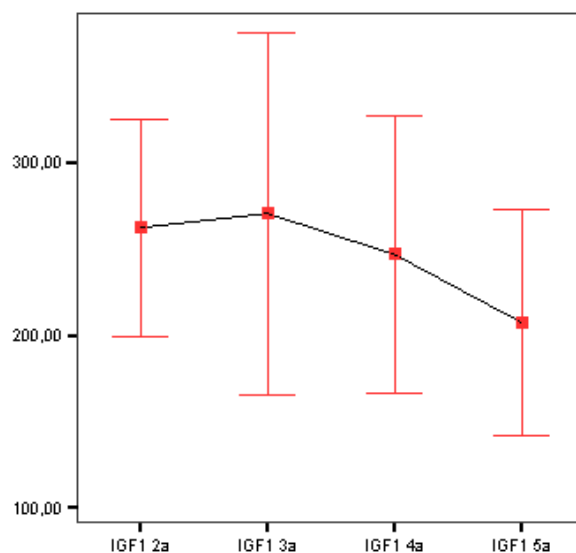
En el caso de la *acromegalia*, los niveles de IGF-1 basales (previos a la RC) y durante el seguimiento a 2 años mostraron diferencias estadísticamente significativas de forma global (**p=0.004**); con diferencias estadísticamente significativas entre los niveles previos a la RC y a los 6 meses (**p=0.013**), 12 meses (**p= 0.002**), 18 meses (**p=0.004**) y 2 años (**p= 0.001**). (Figura 20)

Figura 20. Niveles de IGF-1 previos a RC y a 2 años tras RC:



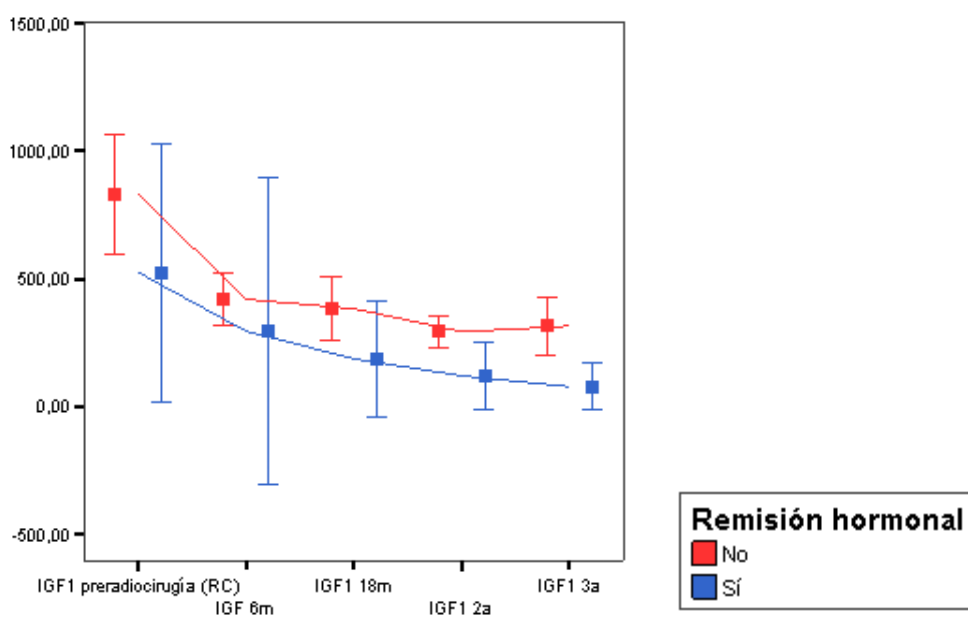
Sin embargo, no se detectaron diferencias entre los valores de IGF-1 desde los 2 años hasta los 5 años ($p=0.38$) (Figura 21)

Figura 21. Niveles de IGF-1 desde 2- 5 años tras RC:



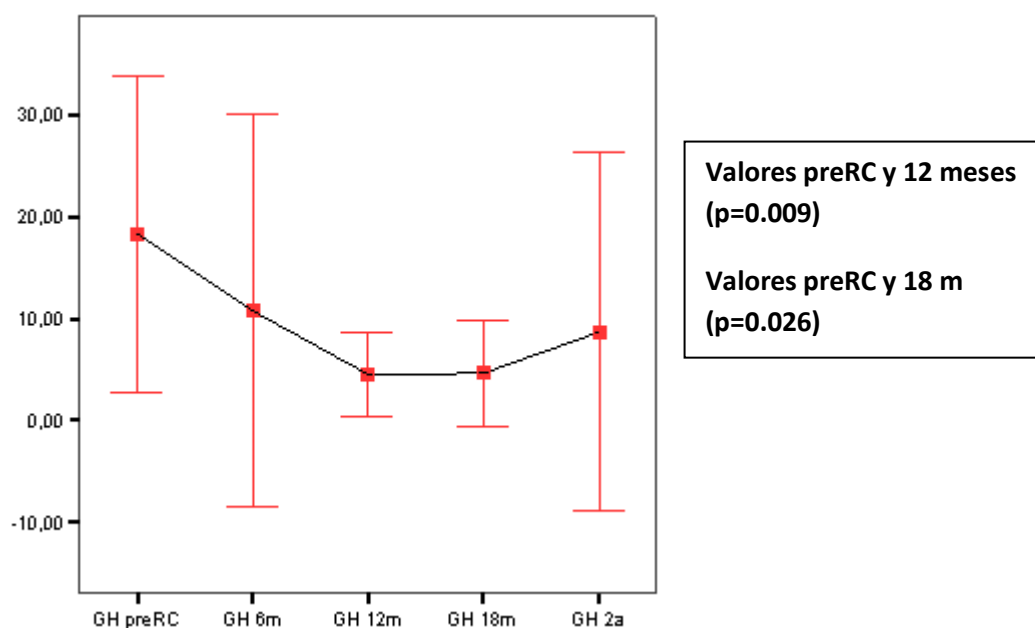
Por otro lado, el análisis a 3 años separando los pacientes en remisión (y por tanto sin medicación) de los que no alcanzaron la remisión (en tratamiento con análogos de somatostatina) mostró diferencias estadísticamente significativas en los niveles de caída de IGF-1 ($p=0.037$) (Figura 22)

Figura 22. Niveles de IGF-1 a 3 años en pacientes en remisión/no remisión:



Si consideramos ahora los niveles de GH previos a la administración de RC y a los 2 años de seguimiento, se detectaron diferencias estadísticamente significativas globalmente ($p=0.01$), así como en los niveles de GH previos a RC y a los 12 meses ($p=0.009$) y los 18 meses ($p=0.026$) (Figura 23)

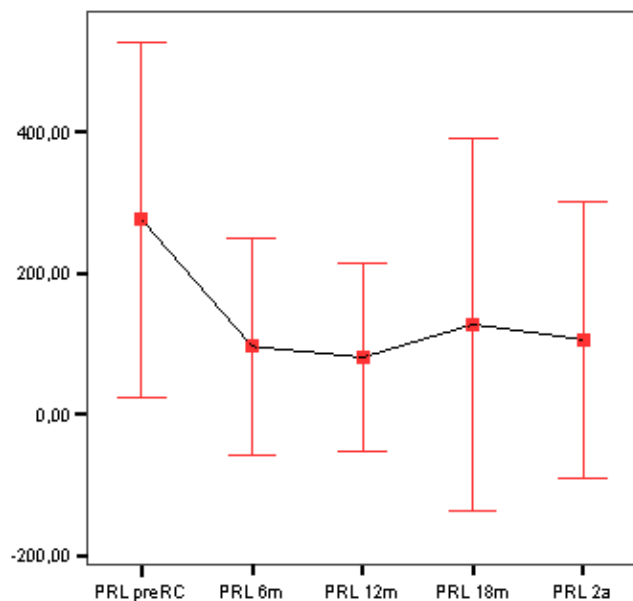
Figura 23. Niveles de GH previos a RC y a 2 años tras RC:



Sin embargo no hubo diferencias estadísticamente significativas en los niveles de GH desde los 2 años a los 5 años. ($p=0.24$). Pudo influir que en este periodo había pacientes en tratamiento con pegvisomat. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en los valores de GH en pacientes que alcanzaron la remisión hormonal y los que no ($p=0.65$)

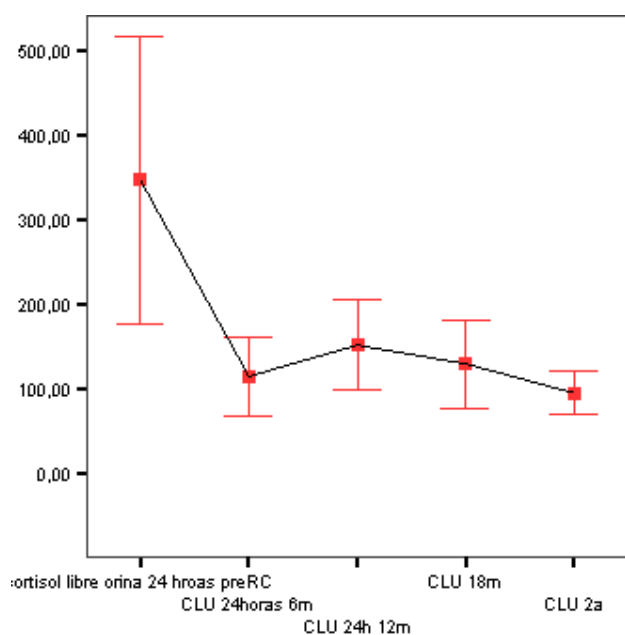
Respecto a los niveles de prolactina en el caso de los *prolactinomas* previamente a la RC y a los 2 años de la misma no encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p= 0.23$) (Figura 24). Este hecho se relaciona con que ningún paciente alcanzó remisión hormonal.

Figura 24. Niveles de PRL previos a RC y a 2 años tras RC:



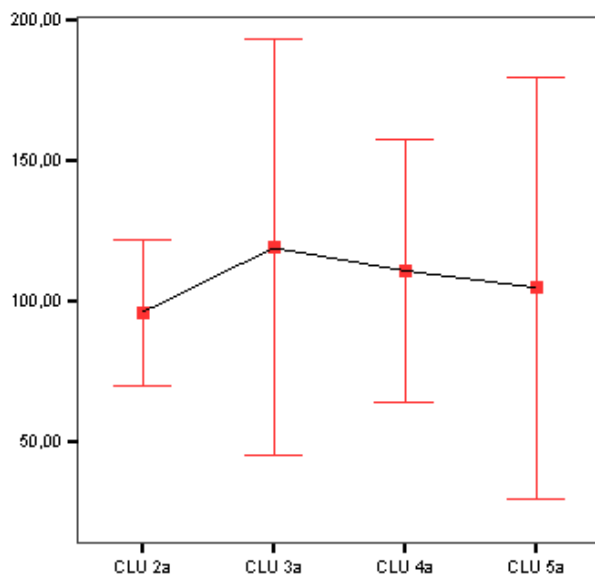
En el caso de la *enfermedad de Cushing*, la evolución en la caída de CLU 24 horas mostró a los 2 años del seguimiento diferencias estadísticamente significativas (**p= 0.045**) (Figura 25). Lógicamente se excluyeron pacientes adrenalectomizados y/o sometidos a otros tratamientos coadyuvantes.

Figura 25. Niveles de CLU 24 horas previos a RC y a 2 tras RC:



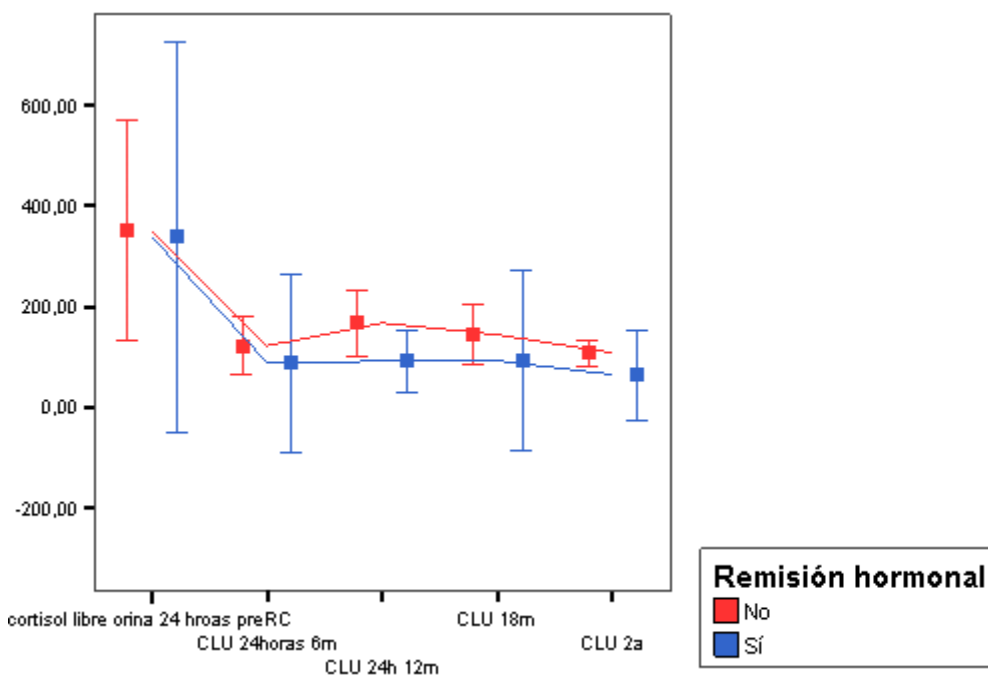
Al igual que en los casos anteriores, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en los descensos de CLU desde los 2 años a los 5 años de seguimiento ($p= 0.96$) (Figura 26)

Figura 26. Niveles de CLU 24 horas desde 2-5 años tras RC:



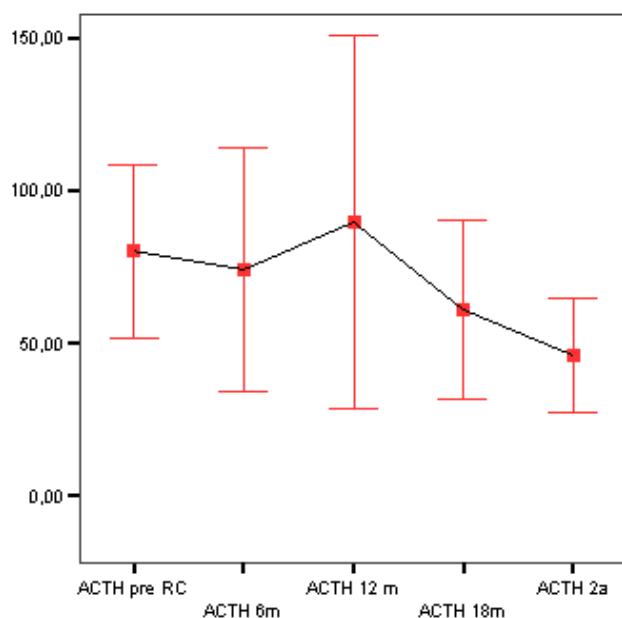
Separando la caída de CLU a los 2 años en los pacientes en remisión (por tanto sin tratamiento médico) y no remisión hormonal (con tratamiento médico la mayoría) hay tendencia a la significación estadística ($p= 0.06$) (Figura 27)

Figura 27. Niveles CLU 24 horas a 2 años en pacientes en remisión/no remisión:



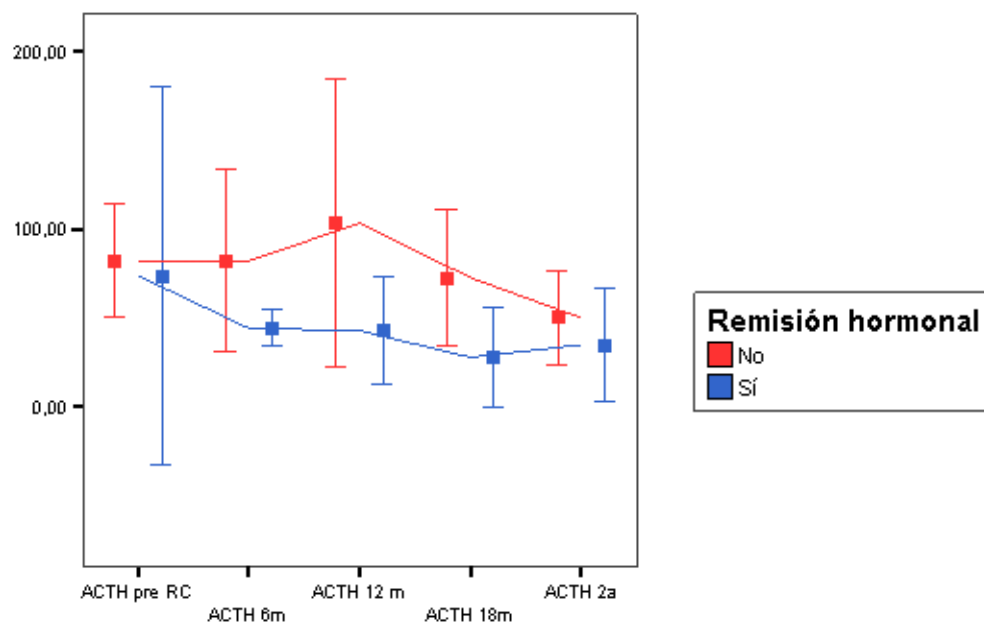
Respecto a los niveles de ACTH previos a la radiocirugía y a los 2 años del seguimiento no se detectaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.13$) (Figura 28)

Figura 28. Niveles de ACTH previos a RC y a 2 años tras RC:



Tampoco se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la caída de ACTH separando los pacientes en remisión de los que no ($p=0.13$) (Figura 29)

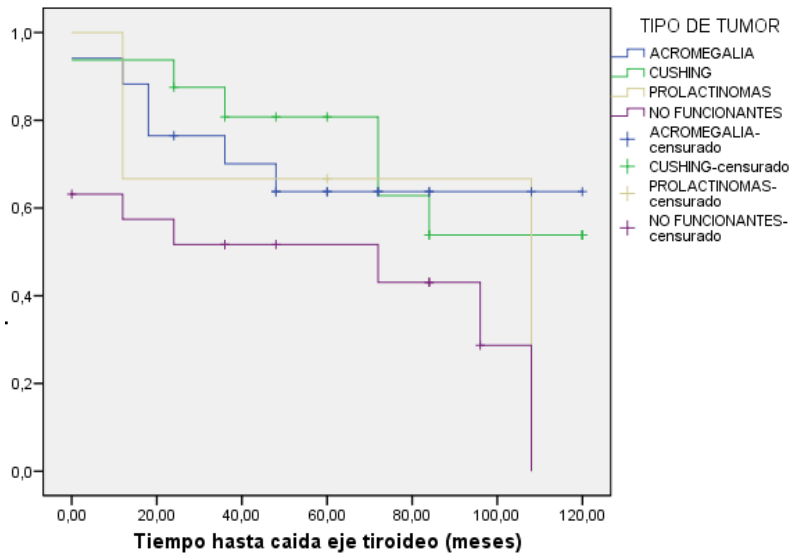
Figura 29. Niveles de ACTH desde 2-5 años tras RC:



Hipofunción durante el seguimiento:

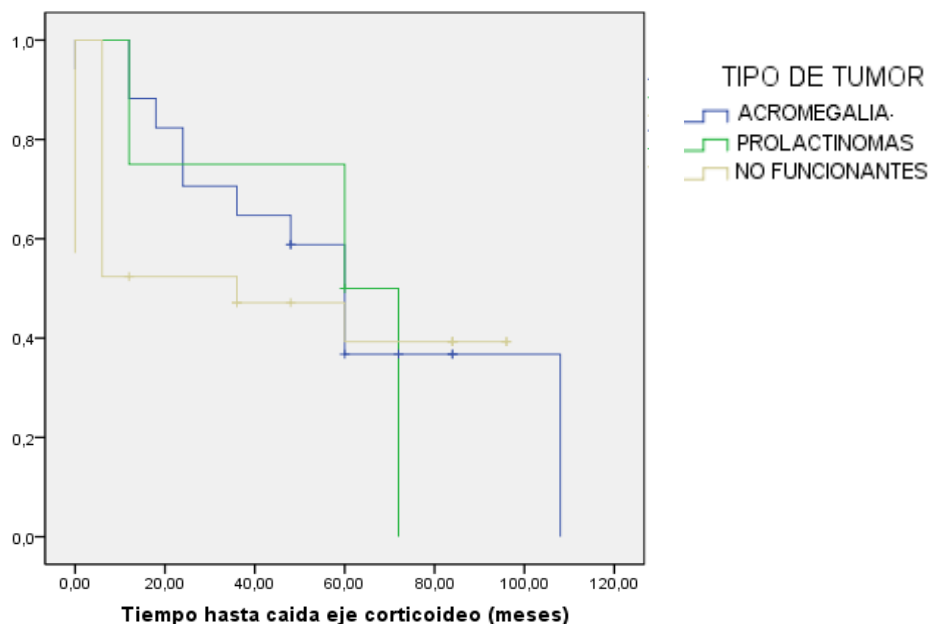
Excluyendo los pacientes que han recibido tratamiento con RT convencional previa a la RC para evitar su influencia en la aparición de déficits hormonales posteriores no encontramos diferencias en el tiempo hasta la caída de la función del eje tiroideo tras RC en los distintos tipos tumorales ($p= 0.142$) (Figura 30)

Figura 30. Hipofunción eje tiroideo tras RC:



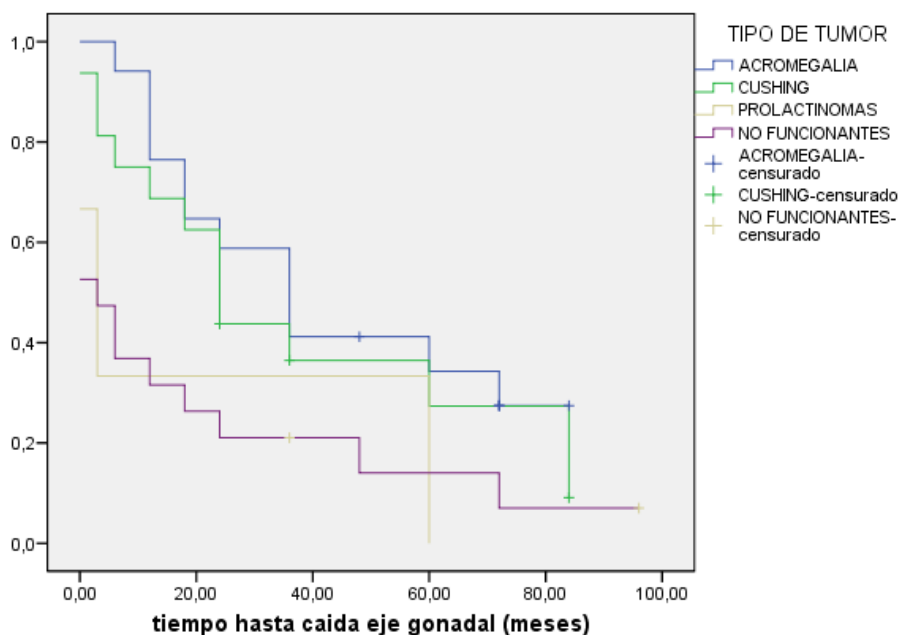
Respecto al tiempo hasta la caída del eje corticoideo , lógicamente se excluyeron pacientes con EC no detectándose diferencias estadísticamente significativas en el resto de los tipos tumorales ($p= 0.80$). (Figura 31)

Figura 31. Hipofunción eje corticoideo tras RC al excluir pacientes con enfermedad de Cushing:



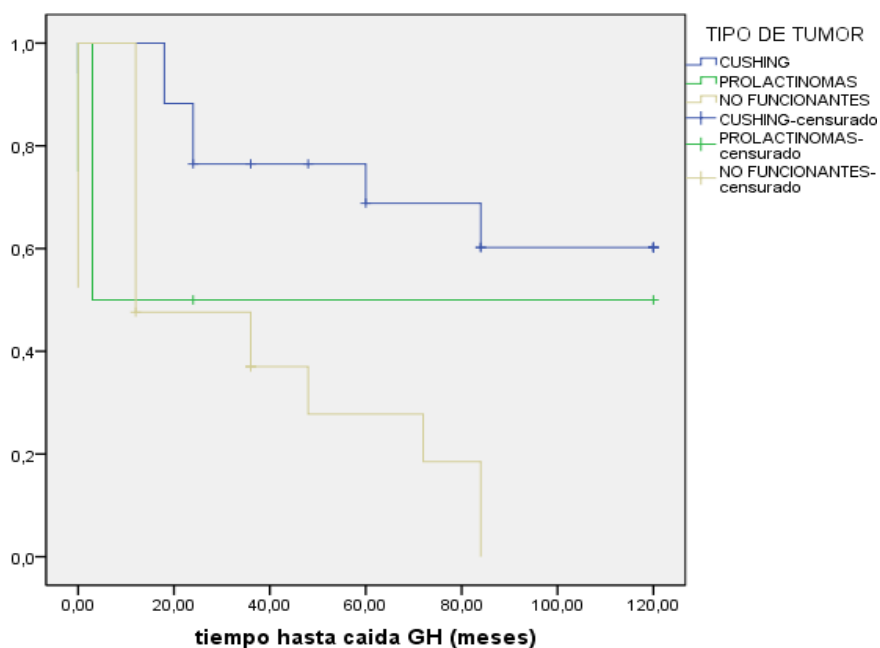
En el caso del eje gonadal se detectaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de caída del eje ($p=0.042$) (Figura 32)

Figura 32. Hipofunción eje gonadal tras RC:



En el eje somatotro también encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los tipos tumorales en relación al tiempo de caída en dicho eje incluso al excluir los pacientes acromegálicos ($p=0.003$) (Figura 33)

Figura 34. Hipofunción eje somatotro tras retirar pacientes acromegálicos:



No encontramos diferencias estadísticamente significativas respecto al tiempo de aparición del ACV en los distintos grupos ($p=0.47$) ni en el tiempo de aparición de la segunda neoplasia ($p=0.60$).

4.4. Análisis multivariante:

Si estudiamos la variable remisión hormonal en tumores funcionantes ajustando por sexo, edad, tiempo de evolución clínica, radiocirugía como tratamiento primario y control de tamaño tumoral no se detectaron diferencias estadísticamente significativas. Tampoco se detectaron diferencias ajustando por dosis de radioterapia administrada, volumen tumoral o de tratamiento, número de intervenciones, diámetro mayor tumoral o invasión de senos cavernosos. Los niveles hormonales previos (GH o IGF-1) no influyen en la remisión hormonal en los pacientes con acromegalia, ni los niveles de ACTH o CLU 24 horas en el caso del Cushing.

En relación al control de tamaño tumoral tampoco detectamos diferencias estadísticamente significativas al ajustar por sexo, edad, tiempo de evolución clínica, número de intervenciones, aplicación de radioterapia convencional previa, dosis de radioterapia administrada, volumen tumoral o de tratamiento, diámetro máximo o invasión de senos cavernosos. Se detectaron diferencias estadísticamente significativas al ajustar por tipo tumoral funcionante o no funcionante ($p=0.008$) como mostraba el análisis bivalente y tiempo de evolución clínica ($p=0.043$) a igualdad del resto de las variables. (Tabla 31)

Tabla 31. Análisis multivariante control tamaño tumoral tras RC:

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Tumor funcionante	-5,219	1,954	7,131	1	,008	,005
Tiempo evolucion	-,334	,166	4,076	1	,043	,716
Volumen tumoral	-,868	,652	1,775	1	,183	,420
Volumen tratamiento	,058	,475	,015	1	,902	1,060
Dosis cobertura	,264	,714	,137	1	,711	1,303
Dosis prescrita	-,918	,554	2,752	1	,097	,399
Diámetro máximo previo a RC	,239	,154	2,387	1	,122	1,269
Tumor silente	-2,379	1,752	1,843	1	,175	,093
Constante	19,362	12,783	2,294	1	,130	2,564E8

En relación con el deterioro cognitivo es 7.6 veces más frecuente presentar deterioro cognitivo cuando se administra RC como tratamiento primario a igualdad del resto de las variables que se muestran en la tabla (**p= 0.042**) y 92 veces más probable si se administró RT convencional previa (**p= 0.037**) a igualdad del resto de las variables, siendo la edad al diagnóstico cercana a la significación estadística ($p= 0.057$). (Figura 32)

Tabla 32. Análisis multivariante deterioro cognitivo tras RC:

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Edad al diagnóstico	-,082	,043	3,610	1	,057	,921
RC como tratamiento primario	2,036	1,003	4,123	1	,042	7,660
RT convencional previa	4,523	2,167	4,357	1	,037	92,092
REF previa	-20,313	17046,819	,000	1	,999	,000
Volumen tumoral previo a RC	,329	,385	,729	1	,393	1,389
Volumen de tratamiento	,110	,244	,202	1	,653	1,116
Dosis de cobertura	-,164	,477	,118	1	,731	,849
Dosis prescrita	,333	,299	1,243	1	,265	1,396
Constante	15,942	17046,820	,000	1	,999	8384929,640

Respecto al tiempo en controlar tamaño tumoral hay se ve que es 4.49 veces más precoz el control tumoral en el caso del Cushing respecto a la acromegalia (**p= 0.001**) a igualdad del resto de las variables (HR 1.35) (Tabla 33).

Tabla 33. Análisis multivariante tiempo hasta control de tamaño tumoral tras RC:

Variables en la ecuación						
	B	ET	Wald	gl	Sig.	HR
Sexo	,301	,357	,708	1	,400	1,351
Edad al diagnóstico	,012	,013	,840	1	,359	1,012
Nº intervenciones	-,357	,295	1,467	1	,226	,700
Diametro máximo previo a RC	,015	,023	,422	1	,516	1,015
Complicaciones tras RC	-,392	,315	1,556	1	,212	,675
TUMORES			18,196	3	,000	
CUSHING	1,504	,445	11,408	1	,001	4,498
PROLACTIMONA	-,436	,693	,397	1	,529	,647
TUMORES NO FUNCIONANTES	-,414	,468	,781	1	,377	,661

Categoría de referencia: acromegalia

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en relación al tratamiento con RT convencional previa, volumen tumoral o volumen de tratamiento, dosis prescrita o invasión de seno cavernoso.

En relación con el tiempo hasta deterioro cognitivo el tratamiento previo con RT convencional hace que se produzca 33 veces más rápido el deterioro cognitivo en los pacientes sometidos a RT convencional (**p=0.006**). Por tanto, como hemos visto previamente no solo es más frecuente la aparición de deterioro cognitivo en pacientes a los que se ha aplicado RT convencional previa sino también más precoz. (HR 2.5) (Tabla 34)

Tabla 34. Análisis multivariante tiempo hasta deterioro cognitivo:

	B	ET	Wald	gl	Sig.	HR
Sexo	,919	,754	1,485	1	,223	2,506
Edad diagnóstico	,018	,026	,469	1	,493	1,018
Nº intervenciones	-,858	1,529	,315	1	,575	,424
RT convencional	3,498	1,278	7,487	1	,006	33,034
Tiempo evolucion	-,116	,139	,694	1	,405	,890
RC tratamiento primario	-,640	1,725	,138	1	,711	,527

Respecto al tiempo de aparición del accidente cerebrovascular el estudio multivariante muestra que el volumen tumoral se relaciona con una aparición precoz del evento a igualdad del resto de las variables (**p= 0.048**) (HR 2.2) (Tabla 35)

Tabla 35. Análisis multivariante tiempo hasta ACV:

	B	ET	Wald	gl	Sig.	HR
Volumen tumoral	-1,295	,932	1,932	1	,165	,274
Volumen tratamiento	,790	,399	3,914	1	,048	2,204
Dosis cobertura	-,015	,749	,000	1	,984	,985
Dosis prescrita	,843	,836	1,017	1	,313	2,323
Dosis media	-,537	,314	2,920	1	,087	,585

DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN:

En la literatura encontramos una gran variabilidad en los estudios sobre la aplicación de radiocirugía en tumores hipofisarios respecto a resultados y en cuanto a complicaciones lo cual los hace difícilmente comparables. Por otra parte no hay datos publicados a nivel nacional, de ahí la importancia de nuestro estudio de cara a presentar datos propios. Debido a que el tratamiento se administra en unidades específicas que engloban varias áreas de referencia como ocurre en Andalucía, el seguimiento de los pacientes puede ser complicado. A continuación, se expondrá la discusión de los resultados respecto a lo publicado en la literatura específicamente en cada tipo tumoral.

Tumores no funcionantes:

Los THNF suelen manifestarse como síntomas o signos relacionados con la expansión tumoral dando lugar a cefalea, déficits visuales o endocrinológicos. En nuestra muestra, el tiempo desde la aparición de la clínica hasta el diagnóstico fue de 1.5 años (menor que para THF en los que fue de 4.0 años). El tratamiento quirúrgico es el tratamiento inicial de elección ya que proporciona la ventaja de la confirmación histológica, la descompresión de la vía óptica así como la recuperación precoz de la funcionalidad del tejido hipofisario circundante. Sin embargo, muchos tumores hipofisarios engloban senos cavernosos o la cisterna supraselar lo que dificulta alcanzar una resección completa mediante cirugía (9,160) y hace que la recurrencia a largo plazo sea del 50-85% (35,36). La reintervención en estos pacientes es poco efectiva debido a la mayor dificultad técnica que conlleva por otra parte mayor riesgo quirúrgico respecto a la primera reintervención. En este sentido la radioterapia y concretamente la radiocirugía tiene su papel fundamental así como en pacientes con alto riesgo quirúrgico donde podría considerarse como tratamiento primario.

De los 21 pacientes con THNF reclutados, tres se trataron de forma primaria con RC fundamentalmente por persistencia de restos siendo la indicación de RC como tratamiento primario menor que en el caso de los THF (14.3% vs 42.1%). Asimismo, por otra parte, el número de intervenciones quirúrgicas fue mayor que en el caso de los tumores funcionantes y además presentaban mayor afectación de senos cavernosos. El tiempo de seguimiento de 77.3 meses es mayor que en la mayoría de los estudios descritos previamente en la introducción. El control de tamaño tumoral fue

menor que en el caso de los THF, y el tiempo hasta la caída máxima de tamaño tumoral más tardío. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes tratados con RT de forma primaria y el resto. Autores como Swords (121) han demostrado que la RC es segura y efectiva como tratamiento adyuvante en THNF y pacientes acromegálicos no controlados de forma satisfactoria con cirugía y radioterapia convencional, siendo en estos 2 tipos de pacientes donde tendría una buena indicación.

Las distintas series describen un porcentaje de control tumoral tras RC en THNF entorno al 83-100% con dosis de radioterapia entre 13-24 Gy. Los resultados en nuestra muestra difieren respecto a los publicados en la literatura lo cual puede estar en relación a que los criterios de control tumoral no son similares en los distintos estudios y a que en la mayoría de los artículos se considera el porcentaje de reducción en volumen tumoral si bien nosotros consideramos diámetro máximo mayor tumoral. En nuestra muestra, el control en tamaño tumoral fue menor, del 71.4%, más parecido a lo descrito en un estudio reciente por Gopalan (90). Hay que mencionar que se excluyeron los pacientes en los que se administró tratamiento coadyuvante con REF o segunda dosis de RC así como RT convencional previa para evitar el efecto confusor sobre reducción tumoral. El diámetro tumoral mayor previamente a RC en tumores hipofisarios funcionantes y no funcionantes no mostró diferencias estadísticamente significativas, posiblemente en relación a que, si bien los diámetros tumorales de los THF son distintos, la media se aproxima a la de los THNF. Durante el seguimiento tras RC sí se detectaron diferencias en los diámetros mayores tumorales en los distintos tiempos de seguimiento en los THF y THNF. A diferencia de los tumores funcionantes, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas al comparar el diámetro previo a la RC en THNF y a lo largo del seguimiento, mostrando tendencia a la significación los diámetros a los 12 meses y 3 años respecto a los previos a RC que posiblemente daría significativo si aumentáramos el tamaño muestral.

La dosis requerida en los THNF suele ser menor a la que precisan los THF, sin embargo, la dosis óptima necesaria no está clara. La dosis media de cobertura en los THNF fue de 16.2 Gy, algo menor que la administrada en la mayoría de los estudios en relación con volúmenes menores en nuestra muestra (volumen tumoral medio de 2.5 cc). Gopalan et al (90) describieron que volúmenes tumorales > 5 cc se asociaron a mayor riesgo de crecimiento que aquellos ≤ 5 cc y dosis marginales < 12 Gy se asociaron a peor índices de control con relación a dosis ≥ 12 Gy. Por otro lado, Park et al (91) con un muestra de 125 pacientes demostraron que el volumen tumoral ≥ 4.5 cc y la presencia de 2 ó más recurrencias se relacionaban de forma inversa con la

remisión hormonal. En nuestro estudio no se relacionó el volumen tumoral, volumen de tratamiento, dosis de cobertura, dosis prescrita, invasión de senos cavernosos, la inmunohistoquímica silente ni el diámetro tumoral previo tumoral con un mayor/menor control en tamaño tumoral. Únicamente el análisis multivariante mostró como factor predictor el tiempo de evolución clínica, como factor confusor ya que es menor en el caso de los THNF respecto a los THF, siendo realmente el hecho de ser THNF la variable relacionada con menor control en tamaño tumoral. Esto puede indicar que, probablemente, es más importante la adecuada definición del volumen objetivo que la dosis prescrita o el volumen tumoral como se recoge en la mayoría de los estudios. En otros estudios (147) la alta dosis marginal, volumen del tratamiento, tiempo de seguimiento, afectación de seno cavernoso o invasión supraselar serían variables relacionadas. A diferencia de otros autores como Greenman et al (12), en nuestro estudio la invasión de senos cavernosos no fue un factor predictor independiente de control tumoral. Otros datos descritos como factores relacionados con mayor probabilidad de recurrencia son la invasión dural y la inmunohistoquímica de ACTH silente.

En cuanto a las complicaciones secundarias al tratamiento radioterápico, autores como Liscak et al (80) describen óptimos resultados con un 100% de control tumoral y 2.5% de hipopituitarismo. Del mismo modo Izawa et al (102) encontraron un 91% de control tumoral y un 5% de alteraciones visuales sin encontrar ningún déficit hormonal durante el seguimiento. La limitación en los estudios tan optimistas radica en el escaso periodo de seguimiento, siendo en el último de menos de 1 año. Nuestro estudio implica un seguimiento a largo plazo que mostraría tanto el recrecimiento de restos tumorales como los déficits hormonales durante el seguimiento. En el caso de la hipofunción previa a la radiocirugía un alto porcentaje de pacientes mostró hipofunción previa de algún/os ejes, fundamentalmente gonadal y menos frecuente somatotropa, corticoidea y tiroidea. La hipofunción previa a la RC fue mayor que para los THF. Feigl et al (161) relacionan las altas dosis que recibe el tallo hipofisario y la glándula hipofisaria en relación con la aparición de hipopituitarismo tras la RC. Los distintos estudios describen hipopituitarismo en el 0-39% de los pacientes si bien muchos estudios no especifican la afectación previa a la radiocirugía por lo que los resultados tras la misma son pocos fiables. En nuestro estudio durante el seguimiento, un 42% de los pacientes que conservaban normalidad en los ejes hipofisarios presentaron hipopituitarismo (en dos casos pudo influir el tratamiento con RT convencional previo y el tratamiento con REF, si bien es difícil de establecer o correlacionar), lo cual supone un porcentaje mayor a lo documentado en la mayoría de los estudios mencionados en

la introducción (que describen porcentajes de hipopituitarismo 0-39%). Este hecho se puede relacionar con un periodo de seguimiento más largo en nuestra muestra que en los estudios clásicos y posiblemente una peor delineación del volumen tumoral a irradiar. El eje gonadal fue el que sufrió una caída más precoz a los 15.2 meses y posteriormente el eje somatotropo a los 23.4 meses, corticoideo a los 32.2 meses y tiroideo a los 33.2 meses. Al comparar con los distintos tipos de tumores hipofisarios funcionantes se detectaron diferencias significativas en tiempo hasta caída en eje somatotropo en los THNF respecto a la EC y del eje gonadal respecto a la acromegalia, siendo la caída más precoz en el caso de los THNF. Se ajustó por edad, sexo y tratamiento con RT convencional previo ya que algunos estudios (91) describen la edad avanzada y la irradiación previa como factores relacionados con mayor riesgo de hipopituitarismo. Sin embargo, no encontramos mayor riesgo de hipopituitarismo en pacientes tratados previamente con RT convencional, de forma similar a otras publicaciones (90) si bien el número de pacientes a los que se aplicó RT en nuestra muestra fue pequeño. Por otra parte, a diferencia de lo descrito por autores (95,162) Leenstra (162) quienes encontraron correlación entre la dosis de irradiación sobre la glándula hipofisaria y la incidencia de hipopituitarismo, en nuestra muestra no hay diferencias estadísticamente significativas posiblemente en relación con la homogeneidad de las dosis administrada a los pacientes. En este sentido Marek (53) describe dosis < 15 Gy a nivel hipofisario y < 17 Gy en tallo hipofisario con menor riesgo de hipopituitarismo tras RC.

Mingione et al (96) y Pollock et al mostraron cómo influye el periodo de seguimiento en la detección de hipopituitarismo de forma que el riesgo de endocrinopatía aumenta del 19.7% al 25% en el primer estudio y del 18% al 41% al quinto año en el segundo estudio (134). Por tanto es importante el seguimiento a largo plazo en los pacientes a los que se ha administrado RC.

Prácticamente ningún estudio hace mención de las complicaciones precoces tras RC, si bien en nuestra muestra llegan a afectar a casi un tercio de los pacientes. Asimismo tampoco se recogen complicaciones a largo plazo como el deterioro neurocognitivo de los pacientes. En nuestra muestra detectamos mayor deterioro cognitivo en THNF respecto a los THF (52.4 % vs 36.8%) así como un tiempo de aparición más precoz. No hubo diferencias respecto a la edad media en ambos grupos. En este sentido, en nuestra muestra 6 pacientes presentaron deterioro cognitivo al 1-2 años de la radiocirugía. Quedaría pendiente establecer si ese periodo de tiempo es suficiente para causar la afectación neurológica o no y si los pacientes con tumores hipofisarios presentan per se mayor afectación neurocognitiva. Sí parece

más relacionado la aparición de ACV al 4º año y la aparición de segunda neoplasia al 9º año (en ambos casos se administró tratamiento radioterápico coadyuvante).

No disponemos de estudios que comparen los distintos tipos de radioterapia, recientemente se ha publicado un estudio que compara tumores hipofisarios no funcionantes tratados con radiocirugía esterotáxica en dosis única, fraccionada y radioterapia convencional (163). El control local a 5 años fue de 100%, 93% y 87% respectivamente; si bien el volumen tumoral en los pacientes con radioterapia esterotáxica fraccionada fue mayor en comparación con radiocirugía lo que supone una limitación importante. El desarrollo de hipopituitarismo fue del 7%, 10% y 32% respectivamente.

Tumores funcionantes:

Respecto a los tumores funcionantes, encontramos una gran variabilidad en los distintos artículos publicados respecto a la metodología del estudio, criterios de remisión, población de estudio y duración del seguimiento. En este tipo de tumor hablamos preferiblemente de remisión en lugar de curación debido a la posibilidad de recidiva durante el seguimiento a largo plazo. Pollock et al (70) demostró distinta sensibilidad a la radiación en tumores hipofisarios funcionantes, con mayor índice de remisión en el caso de los pacientes con enfermedad de Cushing y acromegalia en relación con los prolactinomas. En este sentido, nuestro estudio muestra remisión en 3 pacientes con acromegalia, 4 pacientes con Cushing y en ningún prolactinoma.

Tumores productores de GH:

En el caso de la acromegalia, las opciones terapéuticas incluyen el tratamiento médico, la cirugía hipofisaria, el tratamiento con radioterapia y la radiocirugía esterotáxica. La resección radical en muchas ocasiones no es posible, persistiendo restos tumorales siendo los tratamientos coadyuvantes como el tratamiento con radioterapia y radiocirugía necesarios para conseguir la remisión hormonal. La RC en dosis única permite una radiación local y precisa que minimiza la exposición a la radiación en los tejidos circundantes.

Los estudios expuestos previamente en la introducción muestran tamaños muestrales en los distintos estudios muy variables entre 6-130 y períodos de seguimiento igualmente variables desde menos de un año a 10 años. El seguimiento

de los pacientes en nuestra muestra fue de 67 meses, lo cual indica un seguimiento a largo plazo mayor que el de la mayoría de los estudios previamente mencionados.

Las dosis utilizadas con más frecuencia en las distintas series oscilan entre 10-35 Gy, con dosis óptimas respecto a eficacia y seguridad entre 20-25 Gy. En nuestra muestra, sin embargo, la dosis media utilizada fue menor y más parecida a la de THNF con dosis de cobertura de 17.4 Gy. Hay que destacar que a diferencia del resto de los estudios, en más de la mitad de los pacientes con acromegalia se administró RC como tratamiento primario (52.9%). Respecto a las dosis de radioterapia administrada en los pacientes con acromegalia se aplicó mayor dosis de cobertura (17.4 Gy) que en los pacientes con enfermedad de Cushing o prolactinomas (16.7 vs 16 Gy) si bien el diámetro tumoral previo en estos últimos fue mayor.

Respecto al control en tamaño tumoral se consiguió estabilización o descenso tumoral en el 88.2% de los pacientes, similar a lo descrito en las distintas series publicadas en la bibliografía. La caída de tamaño tumoral fue uniforme de forma que hubo diferencias entre el diámetro mayor tumoral previo a la RC y durante el seguimiento a largo plazo. Poon et al (118) describen el tamaño tumoral < 1 cc y la ausencia de invasión de senos cavernosos como un factor positivo de predicción de respuesta a la RC en la acromegalia.

En cuanto a la remisión hormonal, la respuesta al tratamiento es difícil de establecer debido a las distintas definiciones de normalización hormonal establecidas y los distintos puntos de corte descritos para confirmar remisión, lo cual da una variabilidad importante y una limitación a la hora de realizar estudios comparativos. Pese a que los estudios se realizan con distintas técnicas (fundamentalmente GK) parece que las distintas técnicas radioquirúrgicas son equivalentes respecto a resultados, si bien el escaso tiempo de seguimiento de algunas como el CK o la bomba de protones hacen difícil comparar resultados. Yang et al (146) no encontraron relación entre volumen tumoral y remisión hormonal. Al igual que en otros artículos, en nuestro estudio no encontramos correlación entre el control en tamaño tumoral e hipersecreción tumoral, ni tampoco detectamos ningún factor independiente relacionado con la remisión en tamaño tumoral o hipersecreción hormonal.

En nuestra muestra de los 17 pacientes se consiguió remisión hormonal en 3 de ellos (17.6%), porcentaje de remisión bajo en relación a lo descrito en estudios previos (17-100%) y parecido a lo descrito por Vik-Mo (123). Por otro lado, la remisión se consiguió más precozmente que en los estudios descritos en la bibliografía. Ningún

paciente presentó recurrencia tumoral. No hubo diferencias respecto a los pacientes con EC en cuanto a tiempo en alcanzar remisión hormonal.

En relación con los factores de remisión hormonal se ha descrito en la bibliografía la dosis marginal tumoral relacionada de forma inversa con el tiempo de remisión (147); otros autores encuentran el sexo masculino como predictor de buena respuesta y la invasión de seno cavernoso predictor de mal control hormonal (118). Algunos estudios relacionan los niveles de IGF-1 y GH como predictores de respuesta (126,127); un estudio correlacionó los niveles de IGF-1 < 2.25 veces el límite superior de la normalidad con remisión bioquímica (145). En nuestro estudio, los niveles previos de IGF-1 y de GH no se relacionaron con la remisión hormonal.

Respecto al tiempo en el descenso de los niveles hormonales, Landolt et al (141) muestran remisión en 1.4 años, Jezková et al (126) encuentran niveles de GH < 5 mIU/L a los 5 años de la RC y Vik-Mo (123) normalización de niveles de GH a los 5.5 años. Se ha visto que el descenso máximo de niveles de GH se produciría al año de la administración de la RC, con un posterior descenso en los siguientes 5 años (119). En nuestra muestra, el descenso en los niveles de IGF-1 fue estadísticamente significativo durante el seguimiento a los 2 años; sin embargo, desde el segundo año hasta el final del seguimiento no hubo diferencias estadísticamente significativas. Esto podría indicar que el mayor efecto de la RC ocurre durante este periodo de tiempo, de hecho, la remisión ocurrió en 2 pacientes a los 18 meses y en otro a los 3 años de la RC.

La dosis administrada en relación con la remisión hormonal está más en controversia, algunos autores (133) relacionan la remisión hormonal con mayor dosis administrada; sin embargo, otros no encuentran relación entre dosis como factor pronóstico (8,82,137,139). Si agrupamos la mayoría de los estudios podemos englobar 4 factores predictores de remisión hormonal que serían la retirada de tratamiento médico frenador previo, los niveles bajos de GH e IGF-1, la dosis total administrada y la dosis máxima que recibe el adenoma hipofisario.

De manera controvertida encontraríamos la retirada de tratamiento médico frenador previo a la RC como factor relacionado con la remisión hormonal. Algunos autores muestran beneficios con la retirada de tratamiento médico previamente a la administración de radiocirugía (60,145,154), si bien otros autores no muestran ningún beneficio (117,119,131). La explicación fisiopatológica consistiría en que la medicación frenadora puede alterar el ciclo celular de las células, predisponiéndolas a ser menos sensibles a los efectos de la radiación, lo cual se evitaría suspendiendo el tratamiento con análogos de somatostatina 8 semanas previamente a la RC y 4 semanas en el

caso de los agonistas dopaminérgicos. La discordancia entre los distintos estudios se vería limitado en parte por la baja potencia estadística de las cohortes con tamaño de muestra pequeño. En nuestra muestra en ningún paciente se retiró tratamiento médico frenador previamente a RC.

En relación a los déficits hormonales, lo descrito en la bibliografía es de un 0-50% de hipopituitarismo. En nuestra muestra el porcentaje de hipopituitarismo durante el seguimiento es del 70% (índice de hipopituitarismo más elevado respecto a lo descrito). El hecho de presentar mayor déficit hormonal a pesar de la administración de dosis menores hace pensar que muchos estudios infraestiman el porcentaje de déficit hormonal por seguimientos a corto plazo. Sheehan et al (147) describieron el tratamiento médico frenador previo a RC, la craneotomía previa y el volumen tumoral grande como factores relacionados con la pérdida de función hipofisaria durante el seguimiento.

El grupo de pacientes con acromegalia fue el que recibió con mayor frecuencia radiocirugía como tratamiento primario. Aunque el estudio estadístico de nuestra muestra mostró relación entre deterioro cognitivo y radiocirugía como tratamiento primario, no encontramos en el seguimiento ningún caso de alteración neurocognitiva durante el seguimiento. Esto induce a pensar que otros factores pudieran estar influyendo, por lo que hacen falta más estudios en este sentido para aclararlo. Sí ocurrieron dos episodios de accidentes cerebrovasculares durante el seguimiento siendo uno de ellos causa de fallecimiento. A pesar de que la aparición de ACV se relacionó con el volumen tumoral, los pacientes con acromegalia no fueron los que presentaron mayor volumen tumoral sino los pacientes con prolactinoma, esto indica que la comorbilidad relacionada con la producción de hormona de crecimiento es la más relacionada con la aparición de enfermedad cerebrovascular.

Tumores productores de ACTH:

Cuando el tratamiento médico y quirúrgico falla en tumores hipofisarios secretores de ACTH, el tratamiento radioterápico debe ser considerado. Sobre todo es importante el control de hipersecreción hormonal en este tipo tumoral debido a las comorbilidades que conlleva el hipercortisolismo crónico mantenido, de forma que la imposibilidad para el control de la hiperfunción hormonal aconsejaría medidas más agresivas como la realización de adrenalectomía bilateral.

La mayoría de los estudios engloban un tamaño muestral muestra muy variable, siendo pocos los estudios con un tamaño muestral mayor de 20 pacientes. Los periodos de seguimiento por otra parte oscilan entre 15 y 96 meses, si bien la mayoría ronda los 30-40 meses. En este sentido, nuestro periodo de seguimiento es de 86 meses, lo que conlleva un periodo de seguimiento mayor que el resto de los estudios.

Las dosis descritas habitualmente en los distintos estudios están entorno a 15-30 Gy con dosis óptimas entre 20-25 Gy. En nuestro caso se administró una dosis de radioterapia menor, al igual que lo descrito en la acromegalia. Partimos de tamaños tumorales más pequeños que el resto de los tumores hipofisarios con volúmenes tumorales estadísticamente distintos a los del prolactinoma (1.1 vs 5.2 cc); volúmenes de tratamiento distintos respecto a la acromegalia (1.2 vs 3.2 cc respectivamente) o prolactinomas (1.2 vs 8.4 cc); así como diferencias en relación con la dosis de cobertura respecto a la acromegalia (16.7 vs 17.4 Gy) y tendencia a la significación en relación con la dosis prescrita en la acromegalia (17.9 vs 19 Gy).

Se administró radiocirugía a 5 de los 17 pacientes como tratamiento primario; no obstante, dado que en 4 pacientes a los que posteriormente se administró radiocirugía el estudio de la pieza anatomopatológica mostró tejido hipofisario normal, el número de pacientes a los que se administró radiocirugía de forma primaria podría ser mayor.

Respecto a la remisión hormonal, los estudios recientes de las series de RC que incluyen 15 ó más pacientes muestran rangos de remisión entre 35-80% que aumentaría al 85-100% junto a tratamiento médico coadyuvante (33). El tiempo medio de normalización oscilaría entre los 7.5-33 meses. En este sentido hay que mencionar que muchos estudios tienen limitaciones respecto a la consideración de remisión hormonal ya que se basan en criterios no estandarizados como la normalización de ACTH o el hecho de que estén en tratamiento médico frenador o no sin considerar la realización de adrenalectomía. Algunos, incluso, ni siquiera mencionan los criterios utilizados. En nuestro estudio se consiguió remisión en 4 pacientes (2 mediante tratamiento primario) con un tiempo de remisión entre 6 meses y 5 años. Se excluyeron los pacientes tratados con radioterapia coadyuvante y lógicamente los adrenalectomizados.

De forma concordante con lo publicado en la literatura, nuestro estudio mostró mayor porcentaje de remisión y además de forma más precoz en los pacientes con EC respecto a otros tipos de tumores funcionantes, en nuestro caso en relación con los

pacientes acromegálicos (sin diferencias estadísticamente significativas). Se objetivó un descenso significativo de los niveles de CLU en orina de 24 horas hasta los 2 años de la administración de la RC, no mostrando diferencias significativas los niveles tras los 2 años de la misma, lo que demuestra la mayor eficacia de la radiocirugía en ese periodo de tiempo. De forma contraria, los niveles de ACTH no mostraron diferencias estadísticamente significativas durante el seguimiento siendo una variable poco valorable a la hora de establecer remisión hormonal. En nuestra muestra ningún paciente presentó recurrencia o recidiva de la enfermedad, a diferencia del mayor riesgo de recurrencia publicado en algunos estudios (55, 151).

Hay que destacar que se fue precisa la realización de adrenalectomía bilateral en 6 de los 17 pacientes, lo que muestra tumores difíciles de controlar y la escasa eficacia del tratamiento médico. Los distintos estudios muestran un tiempo medio hasta remisión de la enfermedad de 2 años, por lo que estaría indicado esperar ese tiempo antes de considerar realizar adrenalectomía bilateral (67). En nuestra muestra no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en los pacientes a los que se aplicó RC como tratamiento primario o coadyuvante ni se detectaron factores predictivos de control de tamaño tumoral o remisión hormonal.

A diferencia de los tumores productores de GH o PRL, en la enfermedad de Cushing, la retirada de tratamiento médico previamente a la RC está aún menos clara. Castinetti et al (119, 150, 156) consideró como factores predictores de remisión la dosis y el volumen tumoral objetivo, siendo más probable la remisión en aquellos pacientes con tumores pequeños que reciben alta dosis de radiación y encontró diferencias en los pacientes que estaban con tratamiento médico frenador previamente a la RC frente a los que no. La explicación fisiopatológica no está clara pero se ha descrito que los datos in vitro muestran que los niveles de ACTH descienden con la infusión de ketoconazol, sugiriendo un efecto del fármaco sobre la secreción hipofisaria de ACTH además de los efectos conocidos a nivel de las glándulas adrenales. Los niveles hormonales previos a la RC también se relacionaron con la remisión en un estudio (119).

Desde el punto de vista de control en tamaño tumoral el 100% de los pacientes presentaron estabilización o descenso tumoral y el tiempo hasta la caída máxima de tamaño fue más precoz que en el resto de adenomas hipofisarios de forma que fue 4.45 veces más precoz el control de tamaño hormonal en pacientes con enfermedad de Cushing respecto a la acromegalia a igualdad de otras variables influyentes como (sexo, edad, número de intervenciones, diámetro máximo y complicaciones

posteriores). No hubo relación entre remisión hormonal y control en tamaño tumoral al igual que lo descrito en la bibliografía (57,74). Esto hace que algunos autores consideren que la enfermedad de Cushing sería el tipo tumoral más indicado en el caso de la RC, debido al mayor beneficio que riesgo debido al menor tamaño tumoral (67,74,148,150,151,153).

Durante el seguimiento, un 52% de los pacientes presentaron déficit de algún eje hipofisario lo cual entra dentro de los datos de hipopituitarismo publicados en las distintas series (0-66%). La hipofunción durante el seguimiento fue menor que en los demás tumores funcionantes posiblemente en relación con la mayor facilidad para definir la lesión a irradiar.

Tumores productores de prolactina:

Los tumores productores de prolactina o prolactinomas son los tumores hipofisarios funcionantes más frecuentes. El tratamiento indicado es médico con agonistas dopaminérgicos, el cual consigue normalización de cifras de prolactina e índices de control de tamaño tumoral entre 67-90% y 85-98% respectivamente. La resección quirúrgica y las técnicas radioterápicas bien mediante radioterapia convencional o radiocirugía se reservan para pacientes con tumores que no responden o no toleran el tratamiento médico (18,164). En pacientes en los que fracasa el tratamiento médico con tamaños tumorales grandes o tumores con posible resección completa se recomienda la resección quirúrgica mediante cirugía transesfenoidal y en aquellos casos en los que en los que persisten niveles de PRL elevados tras cirugía o que presentan invasión de senos cavernosos se consideraría tratamiento mediante radioterapia (47,70,149,155,157-159).

Las publicaciones relacionadas con la RC sugieren rangos de remisión entre 15-50% y normalización con tratamiento médico del 40-80% en un tiempo medio de 2-8 años. Sin embargo, muchos de los estudios publicados no recogen los criterios establecidos para considerar remisión hormonal e incluso algunos incluyen pacientes en tratamiento médico. Los distintos estudios engloban un tamaño muestral amplio entre 4-170 pacientes, si bien la mayoría de los estudios tienen un tamaño de muestra entre 15-20 pacientes con un periodo de seguimiento que oscila entre 6-86 meses (en la mayoría de estudios 30 meses). El tiempo de remisión descrito es intermedio entre los pacientes con enfermedad de Cushing y acromegalia. Nuestro estudio concuerda

con lo publicado en la bibliografía, que muestra una diferencia de sensibilidad a la RC según los distintos tipos tumorales, siendo más resistentes los prolactinomas.

Hay que destacar que por definición los prolactinomas que se irradian son más agresivos, con escasa respuesta al tratamiento médico y sometidos a distintas intervenciones quirúrgicas o radioterápicas (en nuestra muestra un paciente fue intervenido en 2 ocasiones y en otro se administró una segunda dosis de RC). Durante un periodo de seguimiento medio de 81 meses, mucho mayor a la mayoría de los estudios publicados no encontramos remisión en ningún paciente. Un dato que podría relacionarse con la falta de control hormonal es el hecho de que todos los pacientes presentaban invasión de senos cavernosos previamente a la radiocirugía así como la dificultad en la delimitación del objetivo. La mitad de pacientes recibieron tratamiento con RC de forma primaria. Durante el seguimiento y en relación con la falta de respuesta hormonal no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de prolactina previamente a la RC y durante el seguimiento.

En relación con los factores relacionados con remisión hormonal encontramos la misma controversia que en los casos anteriores. No hay unanimidad entre las distintas series debido a la falta de homogenicidad entre estudios antes mencionada; sin embargo, algunos autores como Castinetti et al (119) relacionan los volúmenes tumorales pequeños y los niveles de PRL bajos previamente a la RC como factores predictores de remisión. Otros autores como Pouratian et al (159) y Landolt et al (136) encuentra menor remisión en pacientes en los que no se retiró el tratamiento con agonistas dopaminérgicos antes de la administración de la RC. Sin embargo, otros autores no encuentran dicha asociación (119,158). En nuestro estudio es posible que la falta de remisión hormonal se relacione tanto con el bajo tamaño muestral como por el hecho de que el tamaño tumoral sea grande, mayor al resto de tumores funcionantes como muestran algunos autores (165), así como la invasión de senos cavernosos con la dificultad que implica en la definición del objetivo a tratar. La mayoría de los autores están de acuerdo en que el tamaño tumoral previamente a la RC así como los niveles hormonales previos son factores predictores de remisión. Pouratian (159) establece volúmenes < 3 cc como predictores de remisión. Las series con mayor porcentaje de remisión son en las que se administró RC como tratamiento primario (119,158). La dosis de radiación influye de forma que Witt et al (166) no encuentran remisión al administrar una dosis de 19 Gy, mientras que otros autores como Pan et al (155) encuentran un 52% de remisión al administrar RC como tratamiento primario a dosis de 30 Gy. Nuestro estudio se asemeja a lo referido por

Witt et al, con dosis de irradiación menores a las descritas en la mayoría de los estudios.

Hay que tener en cuenta que según algunos estudios como el referido por Hoybye (61), la irradiación puede causar elevación en los niveles de prolactina posiblemente por daño a nivel del tallo hipofisario en relación con el transporte de dopamina a la adenohipófisis. Esta elevación puede durar algunos años y por tanto falsear los índices de remisión de los individuos tratados con RC.

A pesar de que partíamos de lesiones con un diámetro mayor tumoral mayor que en el resto de los tumores funcionantes con diferencias estadísticamente significativas respecto en volumen tumoral y de tratamiento la enfermedad de Cushing y acromegalia como se ha comentado previamente, la dosis de cobertura administrada no fue sustancialmente mayor e incluso fue significativamente menor al comparar con la acromegalia (16 vs 17.4 Gy respectivamente). Respecto al control de tamaño tumoral según los criterios establecidos se consiguió en 3 pacientes.

Durante el seguimiento solamente un paciente presentó molestias transitorias tras la RC, ninguno presentó complicaciones mayores a largo plazo. Esto podría relacionarse con que ningún paciente recibió tratamiento con radioterapia convencional previa si bien algunos estudios no relacionan la aparición de déficit hormonal con la administración de radioterapia previa y lo relacionan con factores como el mantenimiento del tratamiento médico en el momento de la RC, la realización de craneotomía previa o el volumen tumoral (147).

Radioterapia convencional previa y deterioro cognitivo:

La RT convencional previa supone un alto riesgo para el deterioro cognitivo. En nuestra muestra, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la administración de radioterapia convencional, radioterapia esterotáxica fraccionada o segunda dosis de radiocirugía en los distintos tipos tumorales.

En el grupo de pacientes tratados mediante RC como tratamiento primario fue 7.6 veces más frecuente la aparición de deterioro cognitivo durante el seguimiento a igualdad del resto de las variables y 92 veces más frecuente si se administró RT convencional previamente, además el tiempo hasta la aparición del deterioro cognitivo fue más precoz en los pacientes que recibieron RT convencional.

En el caso de los pacientes con acromegalia en los que en más de la mitad de los pacientes se administró RC como tratamiento primario destaca que no encontráramos ningún caso de deterioro cognitivo, esto puede estar justificado porque en ningún paciente se administró RT convencional, lo cual refuerza la idea de que el mayor riesgo de presentar deterioro cognitivo es la administración de RT convencional previa.

Limitaciones del estudio:

Como ya se ha mencionado previamente, los estudios que han sido publicados en la bibliografía no son homogéneos en cuanto a sus datos. Algunos, incluso, no recogen los criterios de remisión hormonal en adenomas funcionantes; otros utilizan distintos criterios que han ido cambiando a lo largo del tiempo. Las unidades de medida también son distintas, por ejemplo algunos estudios consideran la mediana de dosis de radioterapia y otros la media y en ocasiones muestran datos que engloban a toda la muestra sin separar por tipo de tumor. En la valoración del control en tamaño tumoral ocurre igual sin establecer criterios comunes. Por otra parte, muchos tienen periodos de seguimiento cortos, insuficientes en ocasiones para detectar problemas relacionados con la radioterapia. Asimismo no todos recogen sus complicaciones como el déficit hormonal posterior o los efectos adversos, sobre todo los precoces. Ningún estudio ha valorado el deterioro cognitivo. Todos estos hechos hacen que los datos recogidos en la bibliografía no sean comparables y la gran heterogenicidad de resultados encontrada en las revisiones hace necesario el estudio de nuestros datos, no exentos, del mismo modo, de ciertas limitaciones asociadas a la realización de un estudio retrospectivo.

Una de las limitaciones principales de nuestro estudio consiste en el tamaño muestral pequeño con 59 pacientes si bien no se ha reportado ninguna serie española con mayor tamaño muestral tratada con RC. Por otra parte y al igual que en el resto de series publicadas, se trata de un estudio que engloba un grupo heterogéneo de pacientes en relación con la patología clínica de estudio, lo cual disminuye notablemente la potencia estadística y obliga a hacer ajustes en el modelo. Esta limitación se ha tenido en cuenta al realizar el análisis estadístico y estableciendo criterios de exclusión estrictos. Por otro lado, el hecho de ser un estudio retrospectivo implica la recogida detallada de datos en un momento pasado y la dificultad que conlleva esta situación ya que en ocasiones no se dispone de toda la información necesaria. Esto se ha solucionado excluyendo pacientes con insuficientes datos

durante su estudio clínico. Por otra parte, a la hora de valorar disminución de tamaño tumoral se tomó como tamaño tumoral el diámetro mayor de las medidas del adenoma hipofisario debido a la imposibilidad de realizar unas medidas exactas al no disponer de los 3 diámetros mayores y por la irregularidad de la forma geométrica de los restos de adenoma. Por último mencionar que no se realizaron test para determinar el deterioro neurocognitivo. Los datos se tomaron en algunas ocasiones de la valoración realizada por Neurología si bien en otros casos por la semiología referida por el paciente. Esto pueda hacer que se estén infraestimando casos, debido a que solamente se recogieron los que presentaron clínica evidente de deterioro neurológico o valoración por el especialista, presentando un porcentaje no despreciable de hasta el 10.16% alteración neurocognitiva fundamentalmente en relación con la memoria. En este sentido convendría la realización de nuevos estudios, asesorados con test específicos para valorar dicha complicación y detectar factores relacionados, si bien es un tema interesante a abordar.

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES:

- En nuestra muestra, la aplicación de RC en tumores hipofisarios consigue un control tumoral global del 84.7% y un porcentaje de remisión del 33.3%, algo menor a lo descrito en la bibliografía.
- Los tumores hipofisarios funcionantes se sometieron más a RC como tratamiento primario que los no funcionantes. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en relación a remisión o control tumoral en los tratados de forma primaria respecto a los que no.
- El control de tamaño tumoral fue mayor en el caso de los tumores funcionantes que en los no funcionantes y la caída de tamaño tumoral más precoz, posiblemente relacionado con volúmenes tumorales previos bien delimitados y más pequeños.
- El tipo de tumor parece tener un papel importante en los resultados de la RC, siendo la enfermedad de Cushing la que mostró mayor porcentaje de remisión hormonal y de forma más precoz durante el seguimiento.
- Es importante el seguimiento a largo plazo para la detección de los posibles efectos adversos relacionados con la administración de RC.
- En nuestra muestra se detectó un porcentaje elevado de alteraciones neurológicas tras RC, la mayoría transitorias.
- En el 10.16% de los pacientes se detectó deterioro cognitivo durante el seguimiento de los pacientes (fundamentalmente en pacientes con THNF y EC). En los pacientes sometidos a radioterapia como tratamiento primario y en los sometidos a radioterapia convencional previa, el riesgo de desarrollar deterioro cognitivo fue elevado: 7.6 y 92 veces respectivamente y el tiempo hasta la aparición más precoz.
- Se detectó un 5% de casos de accidentes cerebrovasculares, fundamentalmente en pacientes con acromegalia.
- La caída más precoz de función de los distintos ejes tras RC muestra mayor radiosensibilidad en el caso del eje gonadal y somatotropo y posteriormente corticoideo y tiroideo.
- Se detectaron diferencias en el tiempo de caída de los ejes hipofisarios respecto al tipo tumoral, siendo más precoz en los THNF respecto a la acromegalia la caída del eje gonadal; y respecto a la EC la caída del eje somatotropo, sin diferencias en tiempo de caída del eje corticoideo y tiroideo.

RESUMEN

7. **RESUMEN:**

TESIS DOCTORAL: RESULTADOS A LARGO PLAZO DE LA RADIOCIRUGÍA EN ADENOMAS HIPOFISARIOS.

INTRODUCCIÓN: Múltiples estudios describen la radiocirugía en dosis única como una opción terapéutica en el tratamiento de adenomas hipofisarios. Sin embargo, debido a la gran heterogenicidad de datos, hay controversia en relación a los parámetros relacionados con el control de tamaño tumoral y remisión hormonal así como factores pronósticos.

OBJETIVOS: Analizar los resultados en pacientes tratados con radiocirugía como tratamiento primario o coadyuvante en una muestra de pacientes del Área de Andalucía. Identificar porcentaje de control en tamaño tumoral, índice de remisión hormonal, factores pronóstico y complicaciones.

PACIENTES: 59 pacientes sometidos a radiocirugía. 21 pacientes con adenomas funcionantes (17 productores de ACTH, 17 productores de GH y 4 productores de PRL) y 38 pacientes con adenomas no funcionantes. Se incluyeron pacientes que recibieron tratamiento entre 1998-2009.

MÉTODOS: Se determinaron parámetros antropométricos, clínicos, analíticos y de imagen mediante RMN tanto previamente a la administración de la radiocirugía como posteriormente durante el seguimiento. Se midió porcentaje de pacientes que alcanzaron remisión hormonal, control de tamaño tumoral así como complicaciones tras la RC y tiempo hasta su aparición.

RESULTADOS: De la muestra total de 59 pacientes se consiguió control en tamaño tumoral en el 84.7% de la muestra total (en THNF 71.4%, productores de ACTH 100%, productores de GH 88.2% y productores de PRL 75%). El control en tamaño tumoral fue mayor en tumores hipofisarios funcionantes que en no funcionantes y además más precoz. Se detectó remisión hormonal en 7 pacientes, 3 adenomas productores de GH entre los 18 meses y 3 años de la administración de RC) y en 4 adenomas productores de ACTH entre los 6 meses y 5 años de la RC). Ninguno recidivó. Hubo diferencias estadísticamente significativas en los niveles de IGF-1, GH y CLU de 24 horas previamente a la RC y a los 2 años de la administración de la misma. Un alto porcentaje de pacientes presentó hipofunción hipofisaria tras RC así como

complicaciones neurológicas precoces relacionadas con la radiocirugía (28.8% de pacientes) y tardías, fundamentalmente en relación con deterioro cognitivo. Se objetivó mayor deterioro cognitivo en pacientes con tumores hipofisarios no funcionantes y además de forma precoz. Fue 7.6 veces más frecuente la aparición de deterioro cognitivo en pacientes sometidos a RC como tratamiento primario y además de aparición más precoz y 92 veces más frecuente en los pacientes que habían sido sometidos a radioterapia convencional previa.

CONCLUSIONES: La RC es una opción terapéutica útil en el manejo de los adenomas hipofisarios, sobre todo en control de tamaño tumoral, siendo menos efectiva en relación a remisión hormonal en tumores hipofisarios funcionantes. La posibilidad de aparición de efectos secundarios hace obligado en seguimiento a largo plazo estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFÍA:

1. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer*. 2004 ago 1;101(3):613–9.
2. Buurman H, Saeger W. Subclinical adenomas in postmortem pituitaries: classification and correlations to clinical data. *Eur. J. Endocrinol.* 2006 may;154(5):753–8.
3. Alameda Hernando C, Lahera Vargas M, Varela Da Costa C. [Treatment of clinically nonfunctioning pituitary adenomas]. *Endocrinol Nutr.* 2010 feb;57(2):71–81.
4. Al-Shraim M, Asa SL. The 2004 World Health Organization classification of pituitary tumors: what is new? *Acta Neuropathol.* 2006 ene;111(1):1–7.
5. Breen P, Flickinger JC, Kondziolka D, Martinez AJ. Radiotherapy for nonfunctional pituitary adenoma: analysis of long-term tumor control. *J. Neurosurg.* 1998 dic;89(6):933–8.
6. Yamada S, Ohyama K, Taguchi M, Takeshita A, Morita K, Takano K, et al. A study of the correlation between morphological findings and biological activities in clinically nonfunctioning pituitary adenomas. *Neurosurgery.* 2007 sep;61(3):580–584; discussion 584–585.
7. Nomikos P, Ladar C, Fahlbusch R, Buchfelder M. Impact of primary surgery on pituitary function in patients with non-functioning pituitary adenomas -- a study on 721 patients. *Acta Neurochir (Wien).* 2004 ene;146(1):27–35.
8. Losa M, Mortini P, Barzaghi R, Ribotto P, Terreni MR, Marzoli SB, et al. Early results of surgery in patients with nonfunctioning pituitary adenoma and analysis of the risk of tumor recurrence. *J. Neurosurg.* 2008 mar;108(3):525–32.
9. Chang EF, Zada G, Kim S, Lamborn KR, Quinones-Hinojosa A, Tyrrell JB, et al. Long-term recurrence and mortality after surgery and adjuvant radiotherapy for nonfunctional pituitary adenomas. *J. Neurosurg.* 2008 abr;108(4):736–45.
10. Ferrante E, Ferraroni M, Castrignanò T, Menicatti L, Anagni M, Reimondo G, et al. Non-functioning pituitary adenoma database: a useful resource to improve the clinical management of pituitary tumors. *Eur. J. Endocrinol.* 2006 dic;155(6):823–9.
11. Arafah BM, Prunty D, Ybarra J, Hlavin ML, Selman WR. The dominant role of increased intrasellar pressure in the pathogenesis of hypopituitarism, hyperprolactinemia, and headaches in patients with pituitary adenomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000 may;85(5):1789–93.
12. Greenman Y, Ouaknine G, Veshchev I, Reider-Groswasser II, Segev Y, Stern N. Postoperative surveillance of clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas: markers of tumour quiescence and regrowth. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2003 jun;58(6):763–9.

13. Dekkers OM, Pereira AM, Roelfsema F, Voormolen JHC, Neelis KJ, Schroijen MA, et al. Observation alone after transsphenoidal surgery for nonfunctioning pituitary macroadenoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006 may;91(5):1796–801.
14. Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N. Engl. J. Med.* 2006 dic 14;355(24):2558–73.
15. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva FF, et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010 jul;95(7):3141–8.
16. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008 may;93(5):1526–40.
17. Lindholm J, Juul S, Jørgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, et al. Incidence and late prognosis of cushing's syndrome: a population-based study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001 ene;86(1):117–23.
18. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2006 ago;65(2):265–73.
19. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011 feb;96(2):273–88.
20. Wass JAH, Karavitaki N. Nonfunctioning pituitary adenomas: the Oxford experience. *Nat Rev Endocrinol.* 2009 sep;5(9):519–22.
21. Arnold JR, Arnold DF, Marland A, Karavitaki N, Wass JAH. GH replacement in patients with non-functioning pituitary adenoma (NFA) treated solely by surgery is not associated with increased risk of tumour recurrence. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2009 mar;70(3):435–8.
22. Arita K, Tominaga A, Sugiyama K, Eguchi K, Iida K, Sumida M, et al. Natural course of incidentally found nonfunctioning pituitary adenoma, with special reference to pituitary apoplexy during follow-up examination. *J. Neurosurg.* 2006 jun;104(6):884–91.
23. Karavitaki N, Collison K, Halliday J, Byrne JV, Price P, Cudlip S, et al. What is the natural history of nonoperated nonfunctioning pituitary adenomas? *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2007 dic;67(6):938–43.
24. Powell M, Gnanalingham KK. Endoscopic trans-sphenoidal pituitary surgery: is it here to stay? *Br J Neurosurg.* 2007 ago;21(4):315–7.
25. Dehdashti AR, Ganna A, Karabatsou K, Gentili F. Pure endoscopic endonasal approach for pituitary adenomas: early surgical results in 200 patients and comparison with previous microsurgical series. *Neurosurgery.* 2008 may;62(5):1006–1015; discussion 1015–1017.
26. Rotenberg B, Tam S, Ryu WHA, Duggal N. Microscopic versus endoscopic pituitary surgery: a systematic review. *Laryngoscope.* 2010 jul;120(7):1292–7.

27. Winder MJ, Mayberg MR. Recent advances in pituitary tumor management. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2011 ago;18(4):278–88.
28. Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, Pierce D. Complications of transsphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature, and personal experience. *Neurosurgery.* 1997 feb;40(2):225–236; discussion 236–237.
29. Nimsky C, von Keller B, Ganslandt O, Fahlbusch R. Intraoperative high-field magnetic resonance imaging in transsphenoidal surgery of hormonally inactive pituitary macroadenomas. *Neurosurgery.* 2006 jul;59(1):105–114; discussion 105–114.
30. Alameda C, Lucas T, Pineda E, Brito M, Uría JG, Magallón R, et al. Experience in management of 51 non-functioning pituitary adenomas: indications for post-operative radiotherapy. *J. Endocrinol. Invest.* 2005 ene;28(1):18–22.
31. Benveniste RJ, King WA, Walsh J, Lee JS, Delman BN, Post KD. Repeated transsphenoidal surgery to treat recurrent or residual pituitary adenoma. *J. Neurosurg.* 2005 jun;102(6):1004–12.
32. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, Freda PU, Herman-Bonert V, van der Lely AJ, et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N. Engl. J. Med.* 2000 abr 20;342(16):1171–7.
33. Loeffler JS, Shih HA. Radiation therapy in the management of pituitary adenomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011 jul;96(7):1992–2003.
34. Gittoes NJ, Bates AS, Tse W, Bullivant B, Sheppard MC, Clayton RN, et al. Radiotherapy for non-function pituitary tumours. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 1998 mar;48(3):331–7.
35. Park P, Chandler WF, Barkan AL, Orrego JJ, Cowan JA, Griffith KA, et al. The role of radiation therapy after surgical resection of nonfunctional pituitary macroadenomas. *Neurosurgery.* 2004 jul;55(1):100–106; discussion 106–107.
36. van den Bergh ACM, van den Berg G, Schoorl MA, Sluiter WJ, van der Vliet AM, Hoving EW, et al. Immediate postoperative radiotherapy in residual nonfunctioning pituitary adenoma: beneficial effect on local control without additional negative impact on pituitary function and life expectancy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007 mar 1;67(3):863–9.
37. Jaffrain-Rea ML, Derome P, Bataini JP, Thomopoulos P, Bertagna X, Luton JP. Influence of radiotherapy on long-term relapse in clinically non-secreting pituitary adenomas. A retrospective study (1970-1988). *Eur J Med.* 1993 sep;2(7):398–403.
38. Sasaki R, Murakami M, Okamoto Y, Kono K, Yoden E, Nakajima T, et al. The efficacy of conventional radiation therapy in the management of pituitary adenoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000 jul 15;47(5):1337–45.
39. Brada M, Rajan B, Traish D, Ashley S, Holmes-Sellors PJ, Nussey S, et al. The long-term efficacy of conservative surgery and radiotherapy in the control of pituitary adenomas. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 1993 jun;38(6):571–8.

40. Tsang RW, Brierley JD, Panzarella T, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB, Simpson WJ. Radiation therapy for pituitary adenoma: treatment outcome and prognostic factors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1994 oct 15;30(3):557–65.
41. Minniti G, Gilbert DC, Brada M. Modern techniques for pituitary radiotherapy. *Rev Endocr Metab Disord.* 2009 jun;10(2):135–44.
42. Langsenlehner T, Stiegler C, Quehenberger F, Feigl GC, Jakse G, Mokry M, et al. Long-term follow-up of patients with pituitary macroadenomas after postoperative radiation therapy: analysis of tumor control and functional outcome. *Strahlenther Onkol.* 2007 may;183(5):241–7.
43. Minniti G, Jaffrain-Rea M-L, Osti M, Cantore G, Enrici RM. Radiotherapy for nonfunctioning pituitary adenomas: from conventional to modern stereotactic radiation techniques. *Neurosurg Rev.* 2007 jul;30(3):167–175; discussion 175–176.
44. Ayuk J, Stewart PM. Mortality following pituitary radiotherapy. *Pituitary.* 2009;12(1):35–9.
45. Bülow B, Hagmar L, Mikoczy Z, Nordström CH, Erfurth EM. Increased cerebrovascular mortality in patients with hypopituitarism. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 1997 ene;46(1):75–81.
46. Gandhi CD, Christiano LD, Eloy JA, Prestigiacomo CJ, Post KD. The historical evolution of transsphenoidal surgery: facilitation by technological advances. *Neurosurg Focus.* 2009 sep;27(3):E8.
47. Jagannathan J, Yen C-P, Pouratian N, Laws ER, Sheehan JP. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: a comprehensive review of indications, techniques and long-term results using the Gamma Knife. *J. Neurooncol.* 2009 may;92(3):345–56.
48. Rahman M, Murad GJA, Bova F, Friedman WA, Mocco J. Stereotactic radiosurgery and the linear accelerator: accelerating electrons in neurosurgery. *Neurosurg Focus.* 2009 sep;27(3):E13.
49. Alexander E 3rd, Loeffler JS. Radiosurgery using a modified linear accelerator. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 1992 ene;3(1):167–90.
50. Flickinger JC, Lunsford LD, Wu A, Maitz AH, Kalend AM. Treatment planning for gamma knife radiosurgery with multiple isocenters. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1990 jun;18(6):1495–501.
51. Mackley HB, Reddy CA, Lee S-Y, Harnisch GA, Mayberg MR, Hamrahian AH, et al. Intensity-modulated radiotherapy for pituitary adenomas: the preliminary report of the Cleveland Clinic experience. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007 ene 1;67(1):232–9.
52. Chen CC, Chapman P, Petit J, Loeffler J. Proton radiosurgery in neurosurgery. *Neurosurg Focus.* 2007;23(6):E5.

53. Marek J, Jezková J, Hána V, Krsek M, Bandúrová L, Pecen L, et al. Is it possible to avoid hypopituitarism after irradiation of pituitary adenomas by the Leksell gamma knife? *Eur. J. Endocrinol.* 2011 feb;164(2):169–78.
54. Sheehan JP, Jagannathan J, Pouratian N, Steiner L. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: a review of the literature and our experience. *Front Horm Res.* 2006;34:185–205.
55. Jane JA Jr, Vance ML, Woodburn CJ, Laws ER Jr. Stereotactic radiosurgery for hypersecreting pituitary tumors: part of a multimodality approach. *Neurosurg Focus.* 2003 may 15;14(5):e12.
56. Pollock BE, Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: imaging, visual and endocrine results. *Acta Neurochir. Suppl.* 1994;62:33–8.
57. Feigl GC, Bonelli CM, Berghold A, Mokry M. Effects of gamma knife radiosurgery of pituitary adenomas on pituitary function. *J. Neurosurg.* 2002 dic;97(5 Suppl):415–21.
58. Sheehan JP, Kondziolka D, Flickinger J, Lunsford LD. Radiosurgery for residual or recurrent nonfunctioning pituitary adenoma. *J. Neurosurg.* 2002 dic;97(5 Suppl):408–14.
59. Wowra B, Stummer W. Efficacy of gamma knife radiosurgery for nonfunctioning pituitary adenomas: a quantitative follow up with magnetic resonance imaging-based volumetric analysis. *J. Neurosurg.* 2002 dic;97(5 Suppl):429–32.
60. Jagannathan J, Sheehan JP, Pouratian N, Laws ER Jr, Steiner L, Vance ML. Gamma knife radiosurgery for acromegaly: outcomes after failed transsphenoidal surgery. *Neurosurgery.* 2008 jun;62(6):1262–1269; discussion 1269–1270.
61. Höybye C, Grenbäck E, Råhn T, Degerblad M, Thorén M, Hulting AL. Adrenocorticotrophic hormone-producing pituitary tumors: 12- to 22-year follow-up after treatment with stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery.* 2001 ago;49(2):284–291; discussion 291–292.
62. Adler JR Jr, Gibbs IC, Puataweepong P, Chang SD. Visual field preservation after multisession cyberknife radiosurgery for perioptic lesions. *Neurosurgery.* 2008 feb;62 Suppl 2:733–43.
63. Koga T, Shin M, Saito N. Role of gamma knife radiosurgery in neurosurgery: past and future perspectives. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo).* 2010;50(9):737–48.
64. Loeffler JS, Niemierko A, Chapman PH. Second tumors after radiosurgery: tip of the iceberg or a bump in the road? *Neurosurgery.* 2003 jun;52(6):1436–1440; discussion 1440–1442.
65. Wan H, Chihiro O, Yuan S. MASEP gamma knife radiosurgery for secretory pituitary adenomas: experience in 347 consecutive cases. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2009;28:36.

66. Mayberg M, Vermeulen S. Advances in stereotactic radiosurgery in the treatment of pituitary adenomas. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2007 ago;14(4):296–300.
67. Starke RM, Williams BJ, Vance ML, Sheehan JP. Radiation therapy and stereotactic radiosurgery for the treatment of Cushing's disease: an evidence-based review. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010 ago;17(4):356–64.
68. Sun DQ, Cheng JJ, Frazier JL, Batra S, Wand G, Kleinberg LR, et al. Treatment of pituitary adenomas using radiosurgery and radiotherapy: a single center experience and review of literature. *Neurosurg Rev.* 2010 abr;34(2):181–9.
69. Leber KA, Berglöff J, Pendl G. Dose-response tolerance of the visual pathways and cranial nerves of the cavernous sinus to stereotactic radiosurgery. *J. Neurosurg.* 1998 ene;88(1):43–50.
70. Pollock BE, Brown PD, Nippoldt TB, Young WF Jr. Pituitary tumor type affects the chance of biochemical remission after radiosurgery of hormone-secreting pituitary adenomas. *Neurosurgery.* 2008 jun;62(6):1271–1276; discussion 1276–1278.
71. Leber KA, Berglöff J, Langmann G, Mokry M, Schröttner O, Pendl G. Radiation sensitivity of visual and oculomotor pathways. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1995;64 Suppl 1:233–8.
72. Chen JC, Giannotta SL, Yu C, Petrovich Z, Levy ML, Apuzzo ML. Radiosurgical management of benign cavernous sinus tumors: dose profiles and acute complications. *Neurosurgery.* 2001 may;48(5):1022–1030; discussion 1030–1032.
73. Lim YL, Leem W, Kim TS, Rhee BA, Kim GK. Four years' experiences in the treatment of pituitary adenomas with gamma knife radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1998 oct;70 Suppl 1:95–109.
74. Sheehan JM, Vance ML, Sheehan JP, Ellegala DB, Laws ER Jr. Radiosurgery for Cushing's disease after failed transsphenoidal surgery. *J. Neurosurg.* 2000 nov;93(5):738–42.
75. Tishler RB, Loeffler JS, Lunsford LD, Duma C, Alexander E 3rd, Kooy HM, et al. Tolerance of cranial nerves of the cavernous sinus to radiosurgery. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1993 sep 30;27(2):215–21.
76. Liu A-L, Wang C, Sun S, Wang M, Liu P. Gamma knife radiosurgery for tumors involving the cavernous sinus. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2005;83(1):45–51.
77. Kuo JS, Chen JCT, Yu C, Zelman V, Giannotta SL, Petrovich Z, et al. Gamma knife radiosurgery for benign cavernous sinus tumors: quantitative analysis of treatment outcomes. *Neurosurgery.* 2004 jun;54(6):1385–1393; discussion 1393–1394.
78. Peker S, Kiliç T, Sengöz M, Pamir MN. Radiosurgical treatment of cavernous sinus cavernous haemangiomas. *Acta Neurochir (Wien).* 2004 abr;146(4):337–341; discussion 340.

79. Nakamura N, Shin M, Tago M, Terahara A, Kurita H, Nakagawa K, et al. Gamma knife radiosurgery for cavernous hemangiomas in the cavernous sinus. Report of three cases. *J. Neurosurg.* 2002 dic;97(5 Suppl):477–80.
80. Liscák R, Vladyka V, Marek J, Simonová G, Vymazal J. Gamma knife radiosurgery for endocrine-inactive pituitary adenomas. *Acta Neurochir (Wien).* 2007 oct;149(10):999–1006; discussion 1006.
81. Sheehan JP, Niranjan A, Sheehan JM, Jane JA Jr, Laws ER, Kondziolka D, et al. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: an intermediate review of its safety, efficacy, and role in the neurosurgical treatment armamentarium. *J. Neurosurg.* 2005 abr;102(4):678–91.
82. Pollock BE, Nippoldt TB, Stafford SL, Foote RL, Abboud CF. Results of stereotactic radiosurgery in patients with hormone-producing pituitary adenomas: factors associated with endocrine normalization. *J. Neurosurg.* 2002 sep;97(3):525–30.
83. Cho CB, Park HK, Joo WI, Chough CK, Lee KJ, Rha HK. Stereotactic Radiosurgery with the CyberKnife for Pituitary Adenomas. *J Korean Neurosurg Soc.* 2009 mar;45(3):157–63.
84. Selch MT, Gorgulho A, Lee SP, Mattozo C, Solberg TD, Agazaryan N, et al. Stereotactic radiotherapy for the treatment of pituitary adenomas. *Minim Invasive Neurosurg.* 2006 jun;49(3):150–5.
85. Schalin-Jääntti C, Valanne L, Tenhunen M, Setälä K, Paetau A, Sane T, et al. Outcome of fractionated stereotactic radiotherapy in patients with pituitary adenomas resistant to conventional treatments: a 5.25-year follow-up study. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2010 jul;73(1):72–7.
86. Roug S, Rasmussen AK, Juhler M, Kosteljanetz M, Poulsen L, Heebøll H, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy in patients with acromegaly: an interim single-centre audit. *Eur. J. Endocrinol.* 2010 abr;162(4):685–94.
87. Tooze A, Hiles CL, Sheehan JP. Neurocognitive Changes in Pituitary Adenoma Patients After Gamma Knife Radiosurgery: A Preliminary Study. *World neurosurgery [Internet].* 2011 nov 7 [citado 2012 may 1]; Available a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22120272>
88. Runge MJR, Maarouf M, Hunsche S, Kocher M, Ruge MI, El Majdoub F, et al. LINAC-radiosurgery for nonsecreting pituitary adenomas. Long-term results. *Strahlenther Onkol.* 2012 abr;188(4):319–25.
89. Sheehan JP, Pouratian N, Steiner L, Laws ER, Vance ML. Gamma Knife surgery for pituitary adenomas: factors related to radiological and endocrine outcomes. *J. Neurosurg.* 2011 feb;114(2):303–9.
90. Gopalan R, Schlesinger D, Vance ML, Laws E, Sheehan J. Long-term outcomes after Gamma Knife radiosurgery for patients with a nonfunctioning pituitary adenoma. *Neurosurgery.* 2011 ago;69(2):284–93.

91. Park K-J, Kano H, Parry PV, Niranjan A, Flickinger JC, Lunsford LD, et al. Long-term outcomes after gamma knife stereotactic radiosurgery for nonfunctional pituitary adenomas. *Neurosurgery*. 2011 dic;69(6):1188–99.
92. Castro DG, Cecílio SAJ, Canteras MM. Radiosurgery for pituitary adenomas: evaluation of its efficacy and safety. *Radiat Oncol*. 2010;5:109.
93. Kobayashi T. Long-term results of stereotactic gamma knife radiosurgery for pituitary adenomas. Specific strategies for different types of adenoma. *Prog Neurol Surg*. 2009;22:77–95.
94. Höybye C, Rähn T. Adjuvant Gamma Knife radiosurgery in non-functioning pituitary adenomas; low risk of long-term complications in selected patients. *Pituitary*. 2009;12(3):211–6.
95. Pollock BE, Cochran J, Natt N, Brown PD, Erickson D, Link MJ, et al. Gamma knife radiosurgery for patients with nonfunctioning pituitary adenomas: results from a 15-year experience. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2008 abr 1;70(5):1325–9.
96. Mingione V, Yen CP, Vance ML, Steiner M, Sheehan J, Laws ER, et al. Gamma surgery in the treatment of nonsecretory pituitary macroadenoma. *J. Neurosurg*. 2006 jun;104(6):876–83.
97. Voges J, Kocher M, Runge M, Poggenborg J, Lehrke R, Lenartz D, et al. Linear accelerator radiosurgery for pituitary macroadenomas: a 7-year follow-up study. *Cancer*. 2006 sep 15;107(6):1355–64.
98. Iwai Y, Yamanaka K, Yoshioka K. Radiosurgery for nonfunctioning pituitary adenomas. *Neurosurgery*. 2005 abr;56(4):699–705; discussion 699–705.
99. Losa M, Valle M, Mortini P, Franzin A, da Passano CF, Cenzato M, et al. Gamma knife surgery for treatment of residual nonfunctioning pituitary adenomas after surgical debulking. *J. Neurosurg*. 2004 mar;100(3):438–44.
100. Muramatsu J, Yoshida M, Shioura H, Kawamura Y, Ito H, Takeuchi H, et al. [Clinical results of LINAC-based stereotactic radiosurgery for pituitary adenoma]. *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi*. 2003 may;63(5):225–30.
101. Petrovich Z, Yu C, Giannotta SL, Zee C-S, Apuzzo MLJ. Gamma knife radiosurgery for pituitary adenoma: early results. *Neurosurgery*. 2003 jul;53(1):51–59; discussion 59–61.
102. Izawa M, Hayashi M, Nakaya K, Satoh H, Ochiai T, Hori T, et al. Gamma knife radiosurgery for pituitary adenomas. *J. Neurosurg*. 2000 dic;93 Suppl 3:19–22.
103. Shin M, Kurita H, Sasaki T, Tago M, Morita A, Ueki K, et al. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenoma invading the cavernous sinus. *J. Neurosurg*. 2000 dic;93 Suppl 3:2–5.
104. Inoue HK, Kohga H, Hirato M, Sasaki T, Ishihara J, Shibazaki T, et al. Pituitary adenomas treated by microsurgery with or without Gamma Knife surgery: experience in 122 cases. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1999;72 Suppl 1:125–31.

105. Mokry M, Ramschak-Schwarzer S, Simbrunner J, Ganz JC, Pendl G. A six year experience with the postoperative radiosurgical management of pituitary adenomas. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1999;72 Suppl 1:88–100.
106. Ikeda H, Jokura H, Yoshimoto T. Transsphenoidal surgery and adjuvant gamma knife treatment for growth hormone-secreting pituitary adenoma. *J. Neurosurg.* 2001 ago;95(2):285–91.
107. Yoon SC, Suh TS, Jang HS, Chung SM, Kim YS, Ryu MR, et al. Clinical results of 24 pituitary macroadenomas with linac-based stereotactic radiosurgery. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998 jul 1;41(4):849–53.
108. Pan L, Zhang N, Wang E, Wang B, Xu W. Pituitary adenomas: the effect of gamma knife radiosurgery on tumor growth and endocrinopathies. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1998 oct;70 Suppl 1:119–26.
109. Mitsumori M, Shrieve DC, Alexander E 3rd, Kaiser UB, Richardson GE, Black PM, et al. Initial clinical results of LINAC-based stereotactic radiosurgery and stereotactic radiotherapy for pituitary adenomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998 oct 1;42(3):573–80.
110. Martinez R, Bravo G, Burzaco J, Rey G. Pituitary tumors and gamma knife surgery. Clinical experience with more than two years of follow-up. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1998 oct;70 Suppl 1:110–8.
111. Milker-Zabel S, Debus J, Thilmann C, Schlegel W, Wannemacher M. Fractionated stereotactically guided radiotherapy and radiosurgery in the treatment of functional and nonfunctional adenomas of the pituitary gland. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001 ago 1;50(5):1279–86.
112. Minniti G, Traish D, Ashley S, Gonsalves A, Brada M. Fractionated stereotactic conformal radiotherapy for secreting and nonsecreting pituitary adenomas. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2006 may;64(5):542–8.
113. Paek SH, Downes MB, Bednarz G, Keane WM, Werner-Wasik M, Curran WJ Jr, et al. Integration of surgery with fractionated stereotactic radiotherapy for treatment of nonfunctioning pituitary macroadenomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005 mar 1;61(3):795–808.
114. Colin P, Jovenin N, Delemer B, Caron J, Grulet H, Hecart A-C, et al. Treatment of pituitary adenomas by fractionated stereotactic radiotherapy: a prospective study of 110 patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005 jun 1;62(2):333–41.
115. McClelland S 3rd, Higgins PD, Gerbi BJ, Orner JB, Hall WA. Fractionated stereotactic radiotherapy for pituitary adenomas following microsurgical resection: safety and efficacy. *Technol. Cancer Res. Treat.* 2007 jun;6(3):177–80.
116. Hayashi M, Chernov M, Tamura N, Nagai M, Yomo S, Ochiai T, et al. Gamma Knife robotic microradiosurgery of pituitary adenomas invading the cavernous sinus: treatment concept and results in 89 cases. *J. Neurooncol.* 2010 jun;98(2):185–94.

117. Iwai Y, Yamanaka K, Yoshimura M, Kawasaki I, Yamagami K, Yoshioka K. Gamma knife radiosurgery for growth hormone-producing adenomas. *J Clin Neurosci*. 2010 mar;17(3):299–304.
118. Poon TL, Leung SCL, Poon CYF, Yu CP. Predictors of outcome following Gamma Knife surgery for acromegaly. *J. Neurosurg*. 2010 dic;113 Suppl:149–52.
119. Castinetti F, Nagai M, Morange I, Dufour H, Caron P, Chanson P, et al. Long-term results of stereotactic radiosurgery in secretory pituitary adenomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2009 sep;94(9):3400–7.
120. Ronchi CL, Attanasio R, Verrua E, Cozzi R, Ferrante E, Loli P, et al. Efficacy and tolerability of gamma knife radiosurgery in acromegaly: a 10-year follow-up study. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2009 dic;71(6):846–52.
121. Swords FM, Monson JP, Besser GM, Chew SL, Drake WM, Grossman AB, et al. Gamma knife radiosurgery: a safe and effective salvage treatment for pituitary tumours not controlled despite conventional radiotherapy. *Eur. J. Endocrinol*. 2009 dic;161(6):819–28.
122. Tinnel BA, Henderson MA, Witt TC, Fakiris AJ, Worth RM, Des Rosiers PM, et al. Endocrine response after gamma knife-based stereotactic radiosurgery for secretory pituitary adenoma. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2008;86(5):292–6.
123. Vik-Mo EO, Oksnes M, Pedersen P-H, Wentzel-Larsen T, Rødahl E, Thorsen F, et al. Gamma knife stereotactic radiosurgery for acromegaly. *Eur. J. Endocrinol*. 2007 sep;157(3):255–63.
124. Pollock BE. Radiosurgery for pituitary adenomas. *Prog Neurol Surg*. 2007;20:164–71.
125. Roberts BK, Ouyang DL, Lad SP, Chang SD, Harsh GR 4th, Adler JR Jr, et al. Efficacy and safety of CyberKnife radiosurgery for acromegaly. *Pituitary*. 2007;10(1):19–25.
126. Jezková J, Marek J, Hána V, Krsek M, Weiss V, Vladyka V, et al. Gamma knife radiosurgery for acromegaly—long-term experience. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2006 may;64(5):588–95.
127. Castinetti F, Taieb D, Kuhn J-M, Chanson P, Tamura M, Jaquet P, et al. Outcome of gamma knife radiosurgery in 82 patients with acromegaly: correlation with initial hypersecretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2005 ago;90(8):4483–8.
128. Kajiwara K, Saito K, Yoshikawa K, Kato S, Akimura T, Nomura S, et al. Image-guided stereotactic radiosurgery with the CyberKnife for pituitary adenomas. *Minim Invasive Neurosurg*. 2005 abr;48(2):91–6.
129. Gutt B, Wowra B, Alexandrov R, Uhl E, Schaaf L, Stalla GK, et al. Gamma-knife surgery is effective in normalising plasma insulin-like growth factor I in patients with acromegaly. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2005 abr;113(4):219–24.

130. Kobayashi T, Mori Y, Uchiyama Y, Kida Y, Fujitani S. Long-term results of gamma knife surgery for growth hormone-producing pituitary adenoma: is the disease difficult to cure? *J. Neurosurg.* 2005 ene;102 Suppl:119–23.
131. Attanasio R, Epaminonda P, Motti E, Giugni E, Ventrella L, Cozzi R, et al. Gamma-knife radiosurgery in acromegaly: a 4-year follow-up study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003 jul;88(7):3105–12.
132. Swords FM, Allan CA, Plowman PN, Sibtain A, Evanson J, Chew SL, et al. Stereotactic radiosurgery XVI: a treatment for previously irradiated pituitary adenomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003 nov;88(11):5334–40.
133. Choi JY, Chang JH, Chang JW, Ha Y, Park YG, Chung SS. Radiological and hormonal responses of functioning pituitary adenomas after gamma knife radiosurgery. *Yonsei Med. J.* 2003 ago 30;44(4):602–7.
134. Pollock BE, Carpenter PC. Stereotactic radiosurgery as an alternative to fractionated radiotherapy for patients with recurrent or residual nonfunctioning pituitary adenomas. *Neurosurgery.* 2003 nov;53(5):1086–1091; discussion 1091–1094.
135. Fukuoka S, Ito T, Takanashi M, Hojo A, Nakamura H. Gamma knife radiosurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas invading the cavernous sinus. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2001;76(3-4):213–7.
136. Landolt AM, Lomax N. Gamma knife radiosurgery for prolactinomas. *J. Neurosurg.* 2000 dic;93 Suppl 3:14–8.
137. Zhang N, Pan L, Wang EM, Dai JZ, Wang BJ, Cai PW. Radiosurgery for growth hormone-producing pituitary adenomas. *J. Neurosurg.* 2000 dic;93 Suppl 3:6–9.
138. Hayashi M, Izawa M, Hiyama H, Nakamura S, Atsuchi S, Sato H, et al. Gamma Knife radiosurgery for pituitary adenomas. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1999;72 Suppl 1:111–8.
139. Kim SH, Huh R, Chang JW, Park YG, Chung SS. Gamma Knife radiosurgery for functioning pituitary adenomas. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1999;72 Suppl 1:101–10.
140. Laws ER Jr, Vance ML. Radiosurgery for pituitary tumors and craniopharyngiomas. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 1999 abr;10(2):327–36.
141. Landolt AM, Haller D, Lomax N, Scheib S, Schubiger O, Siegfried J, et al. Stereotactic radiosurgery for recurrent surgically treated acromegaly: comparison with fractionated radiotherapy. *J. Neurosurg.* 1998 jun;88(6):1002–8.
142. Morange-Ramos I, Regis J, Dufour H, Andrieu JM, Grisoli F, Jaquet P, et al. Gamma-knife surgery for secreting pituitary adenomas. *Acta Neurochir (Wien).* 1998;140(5):437–43.
143. Park YG, Chang JW, Kim EY, Chung SS. Gamma knife surgery in pituitary microadenomas. *Yonsei Med. J.* 1996 jun;37(3):165–73.

144. Castinetti F, Régis J, Dufour H, Brue T. Role of stereotactic radiosurgery in the management of pituitary adenomas. *Nat Rev Endocrinol*. 2010 abr;6(4):214–23.
145. Pollock BE, Jacob JT, Brown PD, Nippoldt TB. Radiosurgery of growth hormone-producing pituitary adenomas: factors associated with biochemical remission. *J. Neurosurg*. 2007 may;106(5):833–8.
146. Yang I, Kim W, De Salles A, Bergsneider M. A systematic analysis of disease control in acromegaly treated with radiosurgery. *Neurosurg Focus*. 2010 oct;29(4):E13.
147. Sheehan JP, Pouratian N, Steiner L, Laws ER, Vance ML. Gamma Knife surgery for pituitary adenomas: factors related to radiological and endocrine outcomes. *J. Neurosurg*. 2011 feb;114(2):303–9.
148. Jagannathan J, Sheehan JP, Pouratian N, Laws ER, Steiner L, Vance ML. Gamma Knife surgery for Cushing's disease. *J. Neurosurg*. 2007 jun;106(6):980–7.
149. Kong D-S, Lee J-I, Lim DH, Kim KW, Shin HJ, Nam D-H, et al. The efficacy of fractionated radiotherapy and stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: long-term results of 125 consecutive patients treated in a single institution. *Cancer*. 2007 ago 15;110(4):854–60.
150. Castinetti F, Nagai M, Dufour H, Kuhn J-M, Morange I, Jaquet P, et al. Gamma knife radiosurgery is a successful adjunctive treatment in Cushing's disease. *Eur. J. Endocrinol*. 2007 ene;156(1):91–8.
151. Devin JK, Allen GS, Cmelak AJ, Duggan DM, Blevins LS. The efficacy of linear accelerator radiosurgery in the management of patients with Cushing's disease. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2004;82(5-6):254–62.
152. Wong GK, Leung CH, Chiu KW, Ma R, Cockram CS, Lam MJ, et al. LINAC radiosurgery in recurrent Cushing's disease after transsphenoidal surgery: a series of 5 cases. *Minim Invasive Neurosurg*. 2003 dic;46(6):327–30.
153. Kobayashi T, Kida Y, Mori Y. Gamma knife radiosurgery in the treatment of Cushing disease: long-term results. *J. Neurosurg*. 2002 dic;97(5 Suppl):422–8.
154. Landolt AM, Haller D, Lomax N, Scheib S, Schubiger O, Siegfried J, et al. Octreotide may act as a radioprotective agent in acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2000 mar;85(3):1287–9.
155. Pan L, Zhang N, Wang EM, Wang BJ, Dai JZ, Cai PW. Gamma knife radiosurgery as a primary treatment for prolactinomas. *J. Neurosurg*. 2000 dic;93 Suppl 3:10–3.
156. Castinetti F, Morange I, Jaquet P, Conte-Devolx B, Brue T. Ketoconazole revisited: a preoperative or postoperative treatment in Cushing's disease. *Eur. J. Endocrinol*. 2008 ene;158(1):91–9.
157. Tanaka S, Link MJ, Brown PD, Stafford SL, Young WF Jr, Pollock BE. Gamma knife radiosurgery for patients with prolactin-secreting pituitary adenomas. *World Neurosurg*. 2010 jul;74(1):147–52.

158. Jezková J, Hána V, Krsek M, Weiss V, Vladyka V, Liscák R, et al. Use of the Leksell gamma knife in the treatment of prolactinoma patients. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2009 may;70(5):732–41.
159. Pouratian N, Sheehan J, Jagannathan J, Laws ER Jr, Steiner L, Vance ML. Gamma knife radiosurgery for medically and surgically refractory prolactinomas. *Neurosurgery*. 2006 ago;59(2):255–266; discussion 255–266.
160. Mortini P, Losa M, Barzaghi R, Boari N, Giovanelli M. Results of transsphenoidal surgery in a large series of patients with pituitary adenoma. *Neurosurgery*. 2005 jun;56(6):1222–1233; discussion 1233.
161. Feigl GC, Pistracher K, Berghold A, Mokry M. Pituitary insufficiency as a side effect after radiosurgery for pituitary adenomas: the role of the hypothalamus. *J. Neurosurg*. 2010 dic;113 Suppl:153–9.
162. Leenstra JL, Tanaka S, Kline RW, Brown PD, Link MJ, Nippoldt TB, et al. Factors associated with endocrine deficits after stereotactic radiosurgery of pituitary adenomas. *Neurosurgery*. 2010 jul;67(1):27–32; discussion 32–33.
163. Wilson PJ, De-Loyde KJ, Williams JR, Smee RI. A single centre's experience of stereotactic radiosurgery and radiotherapy for non-functioning pituitary adenomas with the Linear Accelerator (Linac). *J Clin Neurosci*. 2012 mar;19(3):370–4.
164. Kars M, Pereira AM, Smit JW, Romijn JA. Long-term outcome of patients with macroprolactinomas initially treated with dopamine agonists. *Eur. J. Intern. Med*. 2009 jul;20(4):387–93.
165. Regis J, Castinetti F. Radiosurgery: a useful first-line treatment of prolactinomas? *World Neurosurg*. 2010 jul;74(1):103–4.
166. Witt TC. Stereotactic radiosurgery for pituitary tumors. *Neurosurg Focus*. 2003 may 15;14(5):e10.

