

Acromegalia

Tratamiento de la acromegalia

Radioterapia en el tratamiento de la acromegalia: técnicas, indicaciones, resultados y complicaciones

R. MAGALLÓN DE SEBASTIÁN

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid. España.

El tratamiento de la acromegalia incluye cirugía, medicación y radioterapia. El objetivo común es normalizar la hipersecreción hormonal, reducir los síntomas y controlar el tamaño tumoral. Esto debería cumplirse manteniendo, además, la función hipofisaria normal y con la menor morbilidad posible. La radioterapia está indicada en los casos de rechazo a la cirugía y/o fracaso del tratamiento médico o quirúrgico. Una radioterapia convencional con dosis de al menos 45 Gy pueden normalizar las concentraciones de hormona del crecimiento y factor de crecimiento similar a la insulina tipo I, pero se requiere un tiempo prolongado, de 6 a 10 años para conseguirlo. La complicación más frecuente es el hipopituitarismo. Nuevas técnicas de alta precisión en las que se utilizan varias fracciones (radioterapia estereotáctica) o altas dosis en una única fracción (radiocirugía) son efectivas, con el beneficio potencial de reducir el volumen de tejido sano irradiado. La comparación de resultados en la probabilidad de normalización bioquímica entre radiocirugía y radioterapia es muy compleja por los diferentes valores utilizados en las diversas series. Con radiocirugía, los porcentajes de curación son muy dispares (20-80%), pero en los trabajos en los cuales los datos son examinados por los mismos autores, la respuesta es significativamente más rápida con radiocirugía. El momento adecuado para administrar el tratamiento médico en relación con la fecha y la irradiación debe ser definido debido al efecto negativo que ejerce con la radioterapia. Para conocer la verdadera ventaja de estas nuevas modalidades en la curación y la reducción de los efectos secundarios es necesario que se empleen los criterios de curación correctos y que se realicen estudios amplios, prospectivos y con seguimientos prolongados.

Palabras clave: Acromegalia. Radioterapia. Radiocirugía. Radioterapia estereotáctica. Adenomas de hipófisis.

ABSTRACT

Currently available therapies for acromegaly are surgery, medical therapy and radiotherapy. The goals of these therapies are normalize excessive hormone secretion, to reduce the clinical signs and symptoms and to control tumour size. These

goals should be accomplished while preserving pituitary function and with a few side effects as possible. Indications for radiotherapy include patients refusing surgery or in whom medical and surgical therapies failed. Conventionally fractionated radiotherapy at least 45 Gy can lower GH levels and normalize IGF-I, but there is a long lag time 5-10 years, before this effect is achieved. The most common complications are the development of new hypopituitarism. New high precision techniques using several fractions (stereotactic radiotherapy) or high doses in single fraction (radiosurgery) are an effective procedure in acromegaly with the potential benefit in reducing the volume of normal brain irradiated. Comparison of results of hormone normalization in radiosurgery series to radiotherapy series is made difficult by the different values used by investigators, and endocrine cure rates with radiosurgery fairly wide variations (20-80%) but in reports in which the data are examined by the same authors, the response is significantly faster with radiosurgery. The optimal timing of administration of antiseecretory medications with respect to the date of radiation needs to be clarified for the negative effect in radiation response. To know the real advantages of new techniques in endocrine cure rate and toxicity level is necessary to use correct cure criteria and long-term prospective studies.

Key words: Acromegaly. Radiotherapy. Radiosurgery. Stereotactic radiotherapy. Pituitary tumors.

INTRODUCCIÓN

La radioterapia (RT) es un tratamiento efectivo en la acromegalia y, al igual que la cirugía o el tratamiento médico, tiene como objetivo estabilizar o reducir el volumen tumoral y normalizar la excesiva hipersecreción hormonal, obteniendo un control bioquímico. Indudablemente, la optimización en el resultado implica rapidez en la respuesta y una morbilidad tolerable. Para conseguir estos objetivos se han desarrollado nuevas técnicas cuyos resultados son preliminares, pero que constituyen ya el presente.

La indicación de irradiación incluye: imposibilidad quirúrgica, resección parcial y/o persistencia de actividad bioquímica y fracaso del tratamiento médico por resistencia o intolerancia^{1,2}.

TÉCNICAS DE IRRADIACIÓN

Radioterapia convencional bidimensional (RTC)

Esta técnica se refiere a los tratamientos que se simulan de manera "sencilla" con radiografías en 2 planos. Se incluye el

Correspondencia: Dr. R. Magallón de Sebastián.
Servicio de Oncología Radioterápica.
Hospital Universitario Puerta de Hierro.
San Martín de Porres, 4. 28035 Madrid. España.
Correo electrónico: oncrctph@saludalia.com;
rmagallon2002@yahoo.es

volumen tumoral prequirúrgico o el contenido selar si no hay lesión visible, con 1,5-2 cm de margen, según el sistema de inmovilización. Se emplean varias técnicas: 2 campos laterales, 3 campos (laterales y coronal) o arcoterapia. Los fraccionamientos y las dosis han sido variables y han oscilado entre 1,8 y 2,5 Gy/día, con dosis totales de 45-60 Gy. Aunque no se tratara de grandes volúmenes de irradiación, los lóbulos temporales, el hipotálamo y la vía óptica reciben una dosis similar a la lesión. La dosimetría es también bidimensional y no se analiza la relación de dosis y volumen de cada órgano en riesgo (histogramas dosis-volumen)³⁻⁸.

Radioterapia planificación conformada tridimensional (RT3D)

Es la técnica estándar en la mayoría de los tratamientos de los últimos años con RT de cualquier localización. Los sistemas de inmovilización son máscaras termoplásticas con un error de posicionamiento variable, pero en general $\leq 0,5$ -1 cm. La valoración del volumen de tratamiento (PTV) y los órganos de riesgo (OR) se realiza con tomografía computarizada (TC) (cortes de 5-10 mm) y/o resonancia magnética (RM) efectuadas en las condiciones de tratamiento, marcando una serie de referencias en el sistema de inmovilización. El volumen tumoral se define más adecuadamente que en el caso anterior por los métodos de imagen empleados, y los márgenes pueden reducirse teniendo en cuenta los errores de posicionamiento y dosimétricos (penumbas). El PTV incluye el tumor visible (GTV) con 1-1,5 cm de margen. Se pueden utilizar varias incidencias con campos fijos conformados por moldes o multiláminas adaptados a la forma (espesor habitual de la lámina de 7-10 mm). Permite una dosimetría en los 3 planos y un análisis de los histogramas dosis-volumen (HDV), tanto del PTV como de los OR. La dosis total y el fraccionamiento son similares a la técnica previa 45-50 Gy^{1,3}.

Radioterapia estereotáxica fraccionada (RTEF)

Utiliza un sistema estereotáxico de localización y planificación. Los sistemas de inmovilización son diversos, pero de una gran precisión (errores de 1-2 mm) y con fijaciones variables (nariz-oido, paladar, mentón, etc.), que son recolocables para realizar tratamientos en varias sesiones. Las pruebas de imagen con TC y resonancia magnética (RM) se realizan cada 1-2 mm (para una mejor definición de la lesión y de las estructuras en riesgo) y en condiciones estereotáxicas. Además, deben poder fusionarse adecuadamente. Pueden emplearse múltiples incidencias con campos fijos no coplanares (en general entre 4 y 7) o arcos no coplanares. Se pueden conformar con colimadores circulares de muy diversos tamaños o de forma más versátil con micromultiláminas (espesor de la lámina de 3 mm). Puede ser un tratamiento "dinámico" y las láminas se modifican cada "x" grados de manera automática, adaptándose a la forma que tiene la lesión vista en cada incidencia. Permite una dosimetría en los tres planos y un análisis de los HDV al igual que en el caso anterior. Debido al mínimo error en el posicionamiento y a la escasa penumbra, los volúmenes de tratamiento se minimizan en relación con la técnica anterior, incluido el residuo macroscópico con márgenes de 2-5 mm. El fraccionamiento y la dosis total en general son las mismas, 45-54 Gy a 1,8-2 Gy/fracción, pero el volumen irradiado es menor y se obtiene un elevado gradiente de dosis entre el volumen tumoral y el tejido sano^{1,9-12}. Sería interesante valorar el empleo de hipofraccionamiento (menor número de fracciones y dosis más elevada en cada fracción), que acorta el tratamiento y en teoría puede aumentar la respuesta.

Todas las técnicas hasta ahora comentadas emplean un acelerador lineal (AL) y no tienen limitación por el tamaño

del tumor y por la relación anatómica de éste con las estructuras vecinas, ya que la dosis empleada es bien tolerada por los órganos incluidos. Con lesiones > 6 cm, las ventajas de la RTEF frente a RT3D son escasas.

Radiocirugía

Define la administración de una dosis única elevada de irradiación en un blanco previamente definido; el proceso se realiza en condiciones estereotáxicas de forma similar al anterior. Esta técnica se debe al neurocirujano sueco Dr. Leksell, que en los años sesenta desarrolló la primera unidad gamma con fuentes de cobalto. Sin embargo, no es hasta la década de los ochenta cuando se adapta para AL y se extiende rápidamente. Se utiliza una guía estereotáxica fija a la tabla ósea con anestesia local, y las pruebas de imagen y fusión son superponibles a las realizadas en RTEF. La precisión (al tratarse de una única sesión y con una excelente inmovilización) es muy elevada, con errores < 1 mm, y no se añaden márgenes al considerar que el volumen irradiado es sólo el tumor macroscópico residual, por lo que se minimizan las dosis en el tejido sano^{1,13}. Radiobiológicamente, el fraccionamiento tiene un sentido fundamental en los tumores agresivos, cuyas células están duplicándose de forma continua; por tanto, con fracciones separadas se obtienen mejores resultados, pues se actúa en un número mayor de células en la fase del ciclo más sensible (redistribución) y permite que se repare el tejido sano entre cada fracción. En el caso de los tumores benignos no se produce esta ventaja, ya que son lesiones de respuesta lenta y siguen el modelo lineal cuadrático (α/β de 2-4), lo que hace que 15-20 Gy en una única fracción equivalgan a 100-150 Gy con un fraccionamiento convencional^{14,15}.

Hay varios sistemas en radiocirugía (RC):

1. Unidad gamma o *gamma knife* (GK). Emplea 201 fuentes de cobalto-60 que convergen en un punto (isocentro). Dispone de colimadores de diferentes diámetros (4, 8, 14 y 18 mm) y, además, puede bloquear parte de las fuentes para adaptarse mejor a la forma de la lesión o proteger diversos órganos. Generalmente se requieren varios isocentros con la isodosis del 50% para cubrir el volumen tumoral, lo que conlleva un elevada inhomogeneidad dentro de la lesión que no se ha relacionado con un menor control. Tiene como ventaja la gran estabilidad mecánica, pero sus desventajas son el elevado coste y los reemplazamientos periódicos de las fuentes de cobalto. No se utilizan tratamientos fraccionados.

2. *Acelerador lineal*. Utiliza fotones radiológicos y tiene una gran versatilidad, ya que se trata de unidades que se emplean para otros tipos de tratamientos radioterápicos, aunque están incrementándose los AL diseñados para uso exclusivo de tratamientos estereotáxicos. Dispone de colimadores secundarios circulares de múltiples diámetros o micromultiláminas para adaptarse a la forma de la lesión (fig. 1). La isodosis de tratamiento suele ser la del 80%, con un menor número de isocentros y una mayor homogeneidad. Tiene como ventaja que se utiliza también para RTEF y su coste es menor. La desventaja es la calibración continua para evitar errores mecánicos.

3. *Partículas pesadas*. Se emplean protones o helio, que tienen ventajas radiobiológicas y dosimétricas, pero el coste es muy elevado y hay pocas unidades en todo el mundo; sin embargo, esta técnica fue pionera en el tratamiento de los adenomas de hipófisis^{13,16}.

La indicación de RC incluye tumores bien definidos en la RM o la TC, < 3 cm y a una distancia de 3-5 mm de la vía óptica, ya que esta estructura no debe recibir dosis > 8-10 Gy



Fig. 1. Utilización de un micromultiláminas acoplado al acelerador para mayor conformación de la forma de la lesión.

por el riesgo de neuropatía. Los casos más aptos son los de localización selar o lateroselar al seno cavernoso. La dosis para el control del crecimiento tumoral es relativamente baja (12 Gy), pero no está bien definida la dosis necesaria para el control bioquímico, aconsejándose dosis de 15-18 Gy e incluso superiores a 25 Gy. En tabla 1 se reseñan las características de ambas técnicas.

Se puede asociar a cualquiera de las anteriores una modulación de la intensidad del haz de irradiación, que se conoce con las siglas inglesas IMRT, para adaptarse mejor a la forma de la lesión y disminuir las dosis en los OR.

La elección de la técnica óptima está en función del tamaño de la lesión, de la extensión, de una buena definición en las técnicas de imagen y del tratamiento previo (fig. 2). En pacientes que han sido tratados con RT sin éxito y no tienen alternativa quirúrgica ni respuesta al tratamiento médico, la opción de RC es factible, pero si por tamaño o proximidad a la vía óptica no es posible, habría que considerar la posibilidad de RTEF, aunque la experiencia de reirradiación con fraccionamiento convencional es escasa^{17,18}. En la figura 3 se aprecia el elevado gradiente de dosis en un tratamiento con RTEF.

TABLA 1. Características de la irradiación estereotáxica

RC	RTEF
Guía fija a la tabla ósea	Guía recolocable
Lesión < 3 cm	< 6 cm
A 3-5 mm vía óptica	Sin limitación
PTV = GTV	PTV = GTV + 2-5 mm
Elevado gradiente de dosis	Elevado gradiente de dosis
Definición clara en TC y/o RM	Sin limitación
Dosis única	Dosis fraccionada
¿Dosis óptima? ¿15-25 Gy?	45-50 Gy

RC: radiocirugía; RTEF: radioterapia estereotáxica fraccionada; PTV: volumen de planificación de tratamiento; GTV: tumor visible, *gross tumor volume*; TC: tomografía computarizada; RM: resonancia magnética.

RESULTADOS

Supone una enorme dificultad valorar los resultados aparecidos en la bibliografía de los años ochenta y noventa por 2 motivos: se trata de series retrospectivas con diversidad de técnicas y dosis, y la variación en los criterios considerados entonces como curativos resultan obsoletos en la actualidad. Sin embargo, estos trabajos tienen como ventaja el seguimiento prolongado. Intentamos reseñar los resultados de series antiguas, pero con técnicas y dosis de RT similares, así como semejantes criterios de curación. El control del crecimiento tumoral considerado como estabilización o reducción es muy elevado con RT convencional o RT3D > 85-90%³⁻⁸, y el riesgo de progresión es escaso pero puede ocurrir a 10 o 20 años¹⁹. Las probabilidades de control bioquímico (considerado como GH basal < 5 µg/l) oscilan entre el 30 y el 70%, Zaugg et al⁷ analizan con este criterio a 50 pacientes con RT convencional y en 19 obtienen una respuesta completa con un tiempo medio de 38,8 meses. En el trabajo de Tsang et al⁶, de 52 casos estudiados con un prolongado seguimiento el 46% está en remisión a los 10 años. Hughes et al⁴ observan una supervivencia libre de progresión del 66% a los 10 años en 48 pacientes tratados con RT exclusiva, cifra similar al 64% que obtienen con RT postoperatoria, pero no se especifican los criterios de curación. Sasaky et al²⁰ obtienen una normalización de las concentraciones de GH del 71%, con una mediana de seguimiento de 8,2 años. Los valores de GH pre-RT > 30 µg/l influyen de forma significativa en el control²¹.

Si nos centramos en la bibliografía más actual con criterios de curación que incluyen valores de GH basal < 2,5 µg/l y como parámetro fundamental la normalización de IGF-I ajustada por edad y sexo (en algunos casos también el test de sobrecarga oral de glucosa con GH < 1 µg/l), podemos observar que las diferencias obtenidas según los centros son evidentes. Barkan et al²² obtienen un control de GH < 5 µg/l del 55% a los 2 años y del 65% a los 5 años, pero si se valora el factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I), sólo 2 pacientes normalizan las cifras y se considera que curación como tal se obtuvo exclusivamente en el 5%, con una mediana de seguimiento de 6,8 años. Similares

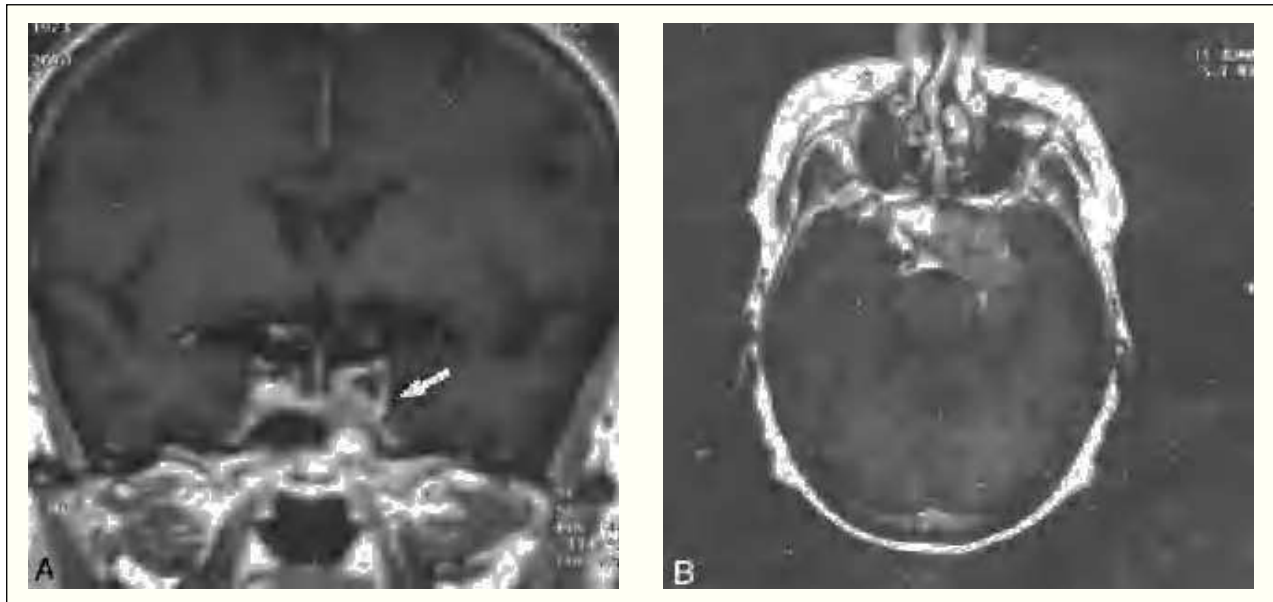


Fig. 2. A: resonancia magnética en la que se observa un mínimo resto lateroselar separado de la vía óptica y con criterios de radiocirugía. B: en la resonancia magnética se observa que la lesión era grande, supraselar y afectaba por compresión el lóbulo temporal, por lo que se optó por la radioterapia estereotáxica fraccionada.

resultados fueron presentados por Cozzi et al²³ en 72 enfermos tratados durante 40 años; en el 16% se normalizaron los valores de IGF-I a los 10 años y en el 12% la GH basal fue $< 2,5 \mu\text{g/l}$. Estos datos, que ocasionaron un importante impacto pues relegaban la RT a un mero tratamiento “paliativo”, fueron puestos al menos en duda por otros estudios, cuyos resultados son más satisfactorios. Poweell et al²⁴ analizan a 47 pacientes tratados en un período más actual (1981-1999) y en el 27% se normalizaron los valores de IGF-I en menos de 6 años, pero con seguimientos más prolongados se alcanzaron criterios de curación en el 69% y en el 44% se obtuvieron valores de GH $< 2,5 \mu\text{g/l}$. Biermasz et al²⁵ obtienen resultados mejores, con una normalización del IGF-I a los 5, 10 y 15 años del 60, 74 y 84%, respectivamente. En la amplia serie de Barrande et al²⁶ se obtienen datos similares a los hallados con los actuales criterios de curación y se observa, al igual que en los casos anteriores, que el tiempo de evolución incrementa la respuesta, con un 7% a los 2 años, un 35% a los 5 años, un 53% a los 10 años y un 66% a los 15 años; en el último seguimiento los valores de IGF-I se normalizaron en el 79%. Las concentraciones de GH pretratamiento $> 20 \mu\text{g/l}$ fueron el único factor pronóstico. Estos autores encontraron una clara relación, aunque no un resultado absolutamente parejo, entre valores de GH $< 2,5 \mu\text{g/l}$ y la normalización de IGF-I así como valores de GH $< 2 \mu\text{g/l}$ después del test de sobrecarga oral de glucosa.

La discrepancia entre los diferentes estudios puede deberse a varios factores: mejora de las técnicas de RT en los últimos 20 años, incluidas las pruebas de imagen que definen adecuadamente la lesión y las planificaciones tridimensionales, homogeneidad en las dosis, medianas de seguimiento prolongadas y uniformidad en los tests bioquímicos.

Es muy precoz hablar de evolución con RTEF por el escaso número de referencias en la bibliografía, ya que se trata de una técnica de reciente implantación, pero dado que las diferencias con RT convencional o RT3D se basan en la reducción de volumen irradiado, cabe esperar que los resultados sean al menos superponibles o mejores al utilizar técnicas más sofisticadas en la inmovilización y la definición

de la lesión. Milkel-Zabel et al¹² analizan a 25 enfermos, de los cuales 20 reciben RTEF (mediana de 52,2 Gy) y 5 RC (mediana de 15 Gy), y observan una normalización de la GH en 16 de los 20 pacientes con RTEF (mediana de 26 meses), aunque en 5 de los 16 persiste la elevación de IGF-I; con RC la GH se normalizó en los 5 (mediana de 12 meses) y en 3 de ellos también la IGF-I.

Con RC, uno de los objetivos, además de incrementar la respuesta, es reducir el tiempo de ésta y, aunque el control de crecimiento tumoral es muy elevado, del 90-100%, los resultados en la curación bioquímica son muy dispares. A pesar de tratarse de series recientes, algunas no incluyen criterios adecuados de curación sino de “respuesta parcial”, lo que hace prácticamente imposible la comparación con las otras técnicas²⁷⁻³⁶. Se observa, eso sí, una respuesta más rápida que con fraccionamiento convencional^{10,12,32}. Jane et al³³ presentan una de las series más amplias (64 pacientes) y mejor analizadas tratadas con GK; utilizan una dosis media de 15 Gy, con normalización de los valores de IGF-I en el 36% con una mediana de tiempo de 28 meses. Estas cifras son algo menores que las observadas por Pollock et al³⁴, que con dosis más elevadas y una mediana de seguimiento de 42 meses presentan un 42% de curación. En la tabla 2 se exponen los resultados obtenidos en varios estudios.

Uno de los factores que parecen influir negativamente en la respuesta a la irradiación es el tratamiento con análogos de la somatostatina o dopaminérgicos^{34,36}, por lo que es aconsejable suspender la medicación en los 2-3 meses previos y posteriores al tratamiento. En los casos graves en los que la interrupción puede tener consecuencias importantes deberá valorarse este riesgo y/o la posibilidad de instaurar otras terapias, como los antagonistas de los receptores de GH que actúan periféricamente.

COMPLICACIONES

Los efectos agudos de la RT con fraccionamiento convencional son leves, como alopecia, astenia y otitis serosa, y mejoran al finalizar el tratamiento.

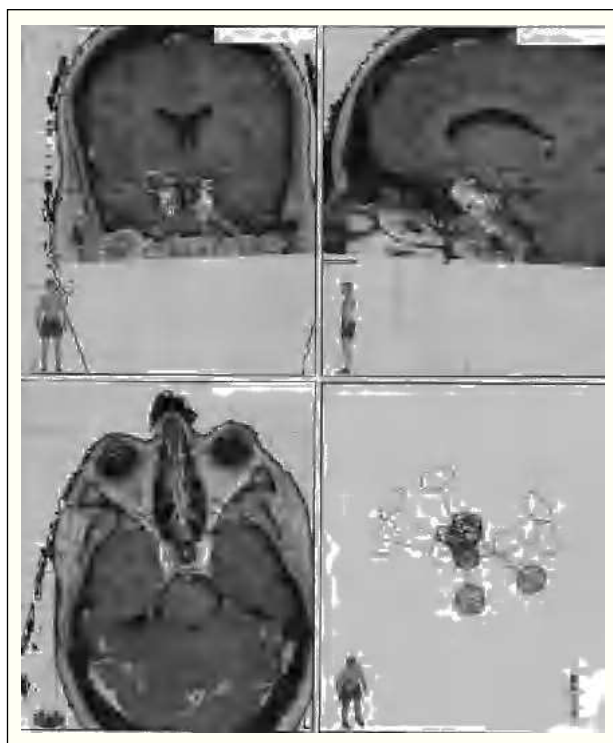


Fig. 3. Curvas de isodosis de un residuo posquirúrgico próximo a la vía óptica tratado con radioterapia estereotáxica fraccionada en 7 campos no coplanares conformados con micromultiláminas. El volumen de tratamiento incluye la lesión con 5 mm de margen.

Son importantes las complicaciones tardías; la más frecuente es el hipopituitarismo, con afección de uno o varios de los ejes hipotálamo-hipofisarios, y tiene un claro incremento con el tiempo de seguimiento, pudiendo alcanzar el 50% a los 10 años⁴⁻⁸ pero incluso cifras más elevadas a los 20 años^{25,26}. El mecanismo se desconoce y sorprende la baja incidencia observada en otros pacientes que reciben RT por una enfermedad no hipofisaria pero que incluye la hipófisis en dosis similares a las que se administran en caso de adenomas, lo que ha dado lugar a la teoría de que la manipulación quirúrgica, la propia lesión y la inclusión del hipotálamo son posibles causas sobreañadidas. La sensibilidad de

los ejes varía. Thalassin et al³⁷ encuentran en un grupo tratado con RT exclusiva que el eje de las gonadotropinas el más frecuentemente afectado, con un 26%, mientras el resto está alterado en menos del 10%, lo que puede apoyar la teoría de que la cirugía aumenta el riesgo.

Otras complicaciones más graves son raras: necrosis en el 0-3% y alteraciones visuales en el 0-2%; el riesgo de segundos tumores es de 1,5-1,9/100.000 habitantes^{4-8,19,24-26}. Un problema escasamente analizado es la mayor frecuencia de accidentes vasculares. Erfurth et al³⁸, en una serie de 342 pacientes tratados con cirugía y RT, observaron 31 muertes por accidente cerebrovascular agudo (ACVA) y no encontraron ningún parámetro relacionado con las características de la RT (dosis fracción/total, volumen, técnica); sin embargo, sí era significativa una larga historia de hipopituitarismo, sobre todo en mujeres, incluso antes de la cirugía. Brada et al³⁹ comparan el riesgo frente al de la población normal y el riesgo de muerte por ACVA es 1,58 veces superior y más frecuente en adenomas secretores, en mujeres y si la cirugía ha sido parcial o total en comparación con la ausencia de cirugía o biopsia.

En el caso de alteraciones cognitivas, Noad et al⁴⁰ comparan a los pacientes tratados con cirugía exclusiva frente a los que han recibido también RT, y observan que en todos hay alteraciones respecto a la población normal, pero la asociación de RT condiciona, además, una modificación de la función ejecutiva, aunque no de otras funciones cognitivas.

Con radiocirugía, los efectos secundarios parecen menores; así, el riesgo de hipopituitarismo oscila entre el 2 y el 30%²⁸⁻³⁶, pero estos datos pueden variar con seguimientos prolongados, con un aumento de la incidencia incluso hasta del 70% con una mediana de seguimiento de 17 años⁴¹, si bien hay que reseñar que con planificaciones y dosis discutibles en la actualidad. Feigl et al⁴² han encontrado una influencia en la dosis que recibe el tallo hipofisario. Vladyka et al⁴³ analizan el volumen y la dosis que recibe la hipófisis y observan que dosis de 15 Gy alteran el eje de GH y tirotrópina (TSH), mientras que la tolerancia, 18 Gy, es mayor para la corticotropina (ACTH). Las alteraciones visuales han sido < 1% y la aparición de neuropatías del 0,5-1%, lo que demuestra la tolerancia de los pares craneales en el seno cavernoso, los signos de radionecrosis < 1% y se han descrito algunos casos aislados de alteraciones vasculares con infartos relacionados con la dosis recibida en la carótida; por ello se recomienda que éstas sean < 30 Gy³⁰ o excluir al menos el 50% del diámetro³⁴. No se han

TABLA 2. Radiocirugía: resultados en acromegalia

Autor, referencia bibliográfica y año	N.º pacientes	Seguimiento (meses)	Dosis (Gy)	Criterios de curación	Porcentaje de curación
Landolt et al ³⁶ (1998)	16	—	25	GH < 10 mU/l; IGF-I < 50 mU/l	81
Lim et al ²⁹ (1998)	20	26	25	GH < 2 ng/ml	38
Morange-Ramos et al ⁴⁶ (1998)	15	20	28	GH < 5 ng/ml; IGF-I normal	20
Witt et al ³⁰ (1998)	20	32	19	IGF-I normal	20
Laws et al ³ (1999)	56	—	—	IGF-I normal edad y sexo	25
Zhang et al ³¹ (2000)	68	34	31	GH < 12 ng/ml	96
Pollock et al ³⁴ (2002)	26	42	20	GH < 2 ng/ml; IGF-I normal edad y sexo	42
Jane et al ³³ (2003)	64	> 18	15	IGF-I normal edad y sexo	36
Attanasio et al ³⁵ (2003)	30	46	20	IGF-I normal edad y sexo	23
Swords et al ⁴⁷ (2003)*	13	33	10	GH < 1,7 ng/ml; IGF-I normal edad y sexo	58

*Todos los pacientes tenían radioterapia convencional previa.

GH: hormona de crecimiento; IGF-I: factor de crecimiento similar a la insulina tipo I.

descrito segundos tumores en los tratamientos de RC en adenomas de hipófisis. No podemos conocer la implicación de la RTEF en la posible reducción de los efectos secundarios debido al escaso seguimiento.

DISCUSIÓN

La eficacia de la cirugía como tratamiento primario de la acromegalia es evidente, pero los resultados en macroadenomas invasivos no son satisfactorios, con curaciones del 40-50%. Cuando hablamos de la evolución con análogos de la somatostatina nos referimos a respuestas del 40-60% y a una "medicación indefinida" no exenta de morbilidad^{44,45}. Por ello, hay un grupo no desdeñable de enfermos que no han sido controlados y en los que la irradiación es una excelente alternativa. Es cierto que con RT se requiere de un tiempo prolongado para un control del 50-70%, pero también debemos tener en cuenta que los casos para irradiación son los que han fracasado con otras terapias, lo que suele implicar que tienen factores más desfavorables. Es innegable que un elevado porcentaje de enfermos debe mantener tratamiento médico durante un tiempo variable, pero también es cierto que el número de recidivas una vez obtenida la remisión con RT es escaso y que al tratarse de pacientes en general jóvenes, muchos podrán vivir sin medicación durante años. Con RC parece obtenerse una respuesta más precoz; por ello sería muy interesante realizar también ensayos con RTEF utilizando hipofraccionamiento en los casos donde la RC no esté indicada. Otro de los problemas atribuibles a la RT es el elevado riesgo de hipopituitarismo. Con RC se reduce el riesgo de complicaciones y con RTEF es muy posible que también, ya que los volúmenes irradiados son mucho menores que con los tratamientos convencionales, pero necesitamos en ambos casos disponer de seguimientos prolongados, ya que las probabilidades de efectos secundarios se incrementan con el tiempo. Para valorar adecuadamente el fraccionamiento, la dosis óptima y la técnica más adecuada en cada caso sería ideal realizar estudios aleatorios multicéntricos en los que se comparen distintos esquemas. Si ello no es posible por la dificultad de disponer de amplias series, al menos sí es factible e imprescindible utilizar los criterios de curación que los endocrinólogos tienen por consenso y que deberán ser los mismos para todos. Una metodología correcta y un seguimiento adecuado nos demostrarán el impacto en la curación de la acromegalia con los nuevos métodos de irradiación.

BIBLIOGRAFÍA

- Stieber VW, DeGuzman A, Shaw EG. Pituitary. En: Pérez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK, editores. Principles and practice of radiation oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 839-59.
- Tsang RW, Brierley JD, Panzarella T, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB, Simpson WJ. Role of radiation therapy in clinical hormonally-active pituitary adenomas. *Radiother Oncol*. 1996;41:45-53.
- Laws ER, Vance ML. Conventional radiotherapy for pituitary tumors. *Neurosurg Clin North Am*. 2000;11:617-25.
- Hughes MN, Llamas KJ, Yelland ME, Tripcony LB. Pituitary adenomas: long-term results for radiotherapy alone and postoperative radiotherapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 1993;27:1035-43.
- Clarke SD, Woo SY, Butler EB, Dennis WS, Lu H, Carpenter LS, et al. Treatment of secretory pituitary adenoma with radiation therapy. *Radiology*. 1993;188:759-63.
- Tsang RW, Brierley JD, Panzarella T, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB, Simpson WJ. Radiation therapy for pituitary adenoma: treatment outcome and prognostic factors. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 1994;30:557-65.
- Zauug M, Adaman O, Pescia R, Landolt AM. External irradiation of macroinvasive pituitary adenomas with telecobalt: a retrospective study with long-term follow-up in patients irradiated with doses mostly of between 40-45 Gy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 1995;32:671-80.
- Zierhut D, Flentje M, Adolph J, Erdmann J, Raue F, Wannenmacher M. External radiotherapy of pituitary adenomas. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 1995;33:307-14.
- Delannes M, Daly NJ, Bonnet J, Sabatier J, Tremoulet M. Fractionated radiotherapy of small inoperable lesions of the brain using a non-invasive stereotactic frame. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 1991;21:749-55.
- Mitsumori M, Shrieve DC, Alexander E III, Kaiser UB, Richardson GE, Black PM, et al. Initial clinical results of Linac-based stereotactic radiosurgery and stereotactic radiotherapy for pituitary adenomas. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 1998;42:573-80.
- Jalali R, Brada M, Perks JR, Warrington AP, Traish D, Burchell L, et al. Stereotactic conformal radiotherapy for pituitary adenomas: technique and preliminary experience. *Clin Endocrinol*. 2000;52:695-702.
- Milker-Zabel S, Zabel A, Huber P, Schlegel W, Wannenmacher M, Debus J. Stereotactic conformal radiotherapy in patients with growth hormone-secreting pituitary adenoma. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 2003;59:1088-96.
- Lutz W. Radiation physics for radiosurgery. En: Alexander E, Loeffler JS, Lunsford LD, editors. Stereotactic radiosurgery. New York: McGraw-Hill; 1993. p. 7-15.
- Marks LB. Conventional fractionated radiation therapy vs. radiosurgery for selected benign intracranial lesions (arteriovenous malformation, pituitary adenomas and acoustic neuromas). *J Neuro-Oncology*. 1993;17:223-30.
- Brenner DJ, Martel MK, Hall EJ. Fractionated regimens for stereotactic radiotherapy of recurrent tumors in the brain. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 1991;21:819-24.
- Levy RP, Fabrikant JJ, Frankel KA. Clinical results of stereotactic heavy-charged-particle radiosurgery of the pituitary gland. En: Alexander E, Loeffler JS, Lunsford LD, editors. Stereotactic radiosurgery. New York: McGraw-Hill; 1993. p. 157-65.
- Flickinger JF, Deutsch M, Lunsford LD. Repeat megavoltage irradiation of pituitary and suprasellar tumors. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 1989;17:171-5.
- Schoenthaler R, Albright NW, Wara WM, Phillips TL, Wilson CB, Larson DA. Reirradiation of pituitary adenoma. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 1992;24:307-14.
- Brada M, Rajan B, Traish D, Ashley S, Holmes-Sellers PJ, Nussey S, et al. The long-term efficacy of conservative surgery and radiotherapy in the control of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol*. 1993;38:571-8.
- Sasaki R, Murakami M, Okamoto Y, Konok, Yoden E, Nakujima T, et al. The efficacy of conventional radiation therapy in the management of pituitary adenoma. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 2000;47:1337-45.
- Wass JAH. Evidence for the effectiveness of radiotherapy in the treatment of acromegaly. *J Endocrinol*. 1997;155:S57-8.
- Barkan A, Halasz I, Kenneth J, Dornfeld KJ, Jaffe CA, Friberg RD, Chandler WF, et al. Pituitary irradiation is ineffective in normalizing plasma insulin-like growth factor I in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:3187-91.
- Cozzi R, Barausse M, Asnaghi D, Dallabonzana D, Lodrini S, Attanasio R. Failure of radiotherapy in acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2001;145:717-26.
- Powell JS, Wardlaw SL, Post KD, Freda PU. Outcome of radiotherapy for acromegaly using normalization of insulin-like growth factor I to define cure. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:2068-71.
- Biermasz NR, Dulken H, Roelfsema F. Long-term follow-up results of postoperative radiotherapy in 36 patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:2476-82.
- Barrande G, Pittino-Lungo M, Coste J, Ponvert D, Bertagna X, Luton JP, et al. Hormonal and metabolic effects of radiotherapy in acromegaly: results in 128 patients followed in a single center. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3779-85.
- Thorén M, Rahn T, Wan-Yuo Guo, Werner S. Stereotactic Radiosurgery with the Cobalt-60 Gamma Unit in the treatment of growth hormone-producing pituitary tumors. *Neurosurgery*. 1991;29:663-8.
- Pollock E, Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JF. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: Imaging, visual and endocrine results. *Acta Neurochir*. 1994;62:33-8.
- 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;70 Suppl 1:95-109.
- Witt TC. Stereotactic radiosurgery for pituitary tumors. *Neurosurg Focus*. 2003;14:1-12.
- Zhang N, Pan L, Wang M, Dai JZ, Wang BJ, Cai PW. Radiosurgery for growth hormone-producing pituitary adenomas. *J Neurosurg*. 2000;93 Suppl 3:6-9.
- Stereotactic radiosurgery XVI: a treatment for previously irradiated pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:3779-85.
- Jane JA, Vance ML, Woodburn CJ, Laws ER. Stereotactic radiosurgery for hypersecreting pituitary tumors: part of a multimodality approach. *Neurosurg Focus*. 2003;14:1-5.
- 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;97:525-30.
- 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;88:3105-12.

36. Landolt AM, Haller D, Lomax N, Scheil S, Schubiger O, Siegfried J, et al. Stereotactic radiosurgery for recurrent surgically treated acromegaly: comparison with fractionated radiotherapy. *J Neurosurg.* 1998; 88:1002-8.
37. Thalassinos NC, Tsagarakis S, Ioannides G, Tzavara I, Papavasiliu C. Megavoltage pituitary irradiation lowers but seldom leads to safe GH levels in acromegaly: a long-term follow-up study. *Eur J Endocrinol.* 1998;138:160-3.
38. Erfurth EM, Bülow B, Svahn-Tapper G, Norrving B, Odh K, Mikoczy Z, et al. Risk factors for cerebrovascular deaths in patients operated and irradiated for pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4892-9.
39. Brada M, Ashley S, Ford D, Traish D, Burchell L, Rajan B. Cerebrovascular mortality in patients with pituitary adenoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;57:713-7.
40. Noad R, Narayanan KR, Howlett T, Lincoln NB, Page RCL. Evaluation of the effect of radiotherapy for pituitary tumors on cognitive function and quality of life. *Clinical Oncology.* 2004;16:233-7.
41. Hoybye C, Grenback E, Rahn T, Degerblad M, Thoren M, Hulting AL. Adrenocorticotrophic hormone-producing pituitary tumors: 12-to 22 years follow up after treatment with stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery.* 2001;49:284-92.
42. Feigl GC, Bonelli CM, Berghold A, Mokry M. Effects of gamma knife radiosurgery of pituitary adenomas on pituitary function. *J Neurosurg.* 2002;97 Suppl 5:415-21.
43. Vladyka V, Liscak R, Novotny J, Marek J, Jezcová J. Radiation tolerance of functioning pituitary tissue in gamma knife surgery for pituitary adenomas. *Neurosurgery.* 2003;52:309-17.
44. Freda PU, Wardlaw SL, Post KD. Long-term endocrinological follow-up evaluation in 115 patients who underwent transsphenoidal surgery for acromegaly. *J Neurosurgery.* 1998;89:353-8.
45. Freda PU. How effective are current therapies for acromegaly? *Growth Hormone & IGF Research.* 2003;13:S144-51.
46. Morange-Ramos I, Regis J, Dufour H, Andrieu JM, Grisoli F, Jaquet P, et al. Gamma-Knife surgery for secreting pituitary adenomas. *Acta Neurochir.* 1998;140:437-43.
47. 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; 88:5334-40.