

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



**LA RADIOTERAPIA HIPOFISARIA EN LA
ENFERMEDAD DE CUSHING PERSISTENTE
O RECIDIVANTE DESPUÉS DE LA CIRUGÍA**

**TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA
POR**

ALICIA LORETO ESTRELLA SANTOS

DIRECTORA:

Dra. NURIA PALACIOS GARCÍA

Madrid, 2015



Doña Nuria Palacios García, médico adjunto del servicio de Endocrinología del hospital Puerta de Hierro Majadahonda, doctora en Medicina, y Profesora Asociada del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado “**LA RADIOTERAPIA HIPOFISARIA EN LA ENFERMEDAD DE CUSHING PERSISTENTE O RECIDIVANTE DESPUÉS DE LA CIRUGÍA**”, realizado bajo su supervisión por **D^a ALICIA LORETO ESTRELLA SANTOS**, reúne los requisitos científicos y formales para ser defendido como Tesis Doctoral y optar por el grado de Doctor por la Universidad Autónoma de Madrid.

En Madrid, a treinta y uno de Agosto de dos mil quince

Fdo: Dra. Nuria Palacios García.

A mis padres, Eduardo y Mariángeles

AGRADECIMIENTOS

Quisiera expresar mi agradecimiento a todas las personas que han colaborado en la realización de este estudio, en especial a las siguientes, sin cuya ayuda no habría sido posible:

Al Dr. Javier Estrada, por su ayuda y supervisión a lo largo de todo este trabajo. A su gran calidad como profesional y persona le debo no solo el poder haber estudiado este particular grupo de pacientes, sino además el haber podido aprender la endocrinología con sentido común. Para quienes nos hemos formado a su lado, él constituye el referente y el ejemplo a seguir.

A mi directora, la Dra. Nuria Palacios, por sus consejos, correcciones, sugerencias, disponibilidad, y apoyo durante este trabajo. Su trabajo, prolijo y meticuloso, me ha sido de inestimable ayuda en la realización de esta tesis.

A la Dra. Rosa Magallón, responsable del tratamiento radioterápico de la mayor parte de pacientes de este estudio, por su gran competencia profesional, colaboración y sugerencias en los datos referentes a su área de experiencia. Su ayuda y explicaciones facilitaron enormemente este trabajo.

Al Dr. Javier Aller, por su ayuda, sobre todo, en la parte inicial de este trabajo, en la realización de la base de datos, en la recogida de información, y en las gestiones prácticas necesarias para este estudio.

A Isabel Millán, por su cordial y valiosa ayuda en el análisis estadístico de los datos de esta tesis.

A Ignacio Mahillo, por su colaboración en la realización de los gráficos de este trabajo, y a Amaya Sánchez por su aporte e información sobre la metodología estadística del estudio.

A los doctores Nuria Gil-Fournier, del Hospital de Fuenlabrada, Mercedes Codina, del Hospital Son Dureta de Mallorca, José Temprano, del Hospital Virgen del Puerto de Plasencia, Pilar Beato, del Hospital Infanta Cristina de Badajoz, Raúl Núñez, del Hospital Virgen de la Concha de Zamora, Luis Cuéllar, del Hospital Río Ortega de Valladolid, Concepción Blanco, del Hospital Príncipe de Asturias de Alcalá de Henares, Jaime Aranda, del Hospital Virgen de la Luz de Cuenca, Ana Herrero, del Hospital Clínico de Salamanca, Patricia Botas, del Hospital San Agustín de Avilés, Cecilia Sánchez, del Hospital Universitario Central de Asturias de Oviedo, y Marta Diéguez y Florentino Casal, del Hospital de Cabueñes de Gijón, por su colaboración al facilitarme la información actualizada de los pacientes de este estudio que hacen su seguimiento médico en dichos centros.

A mis compañeros y amigos del Hospital Universitario Puerta de Hierro y del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, por su permanente estímulo y muestras de ánimo durante la realización de este estudio, en especial a Laura, Bea y Magui. Ha sido y es una suerte poder trabajar con todos ellos y ellas.

A mis hermanos, Guillermo, Ana y Nuria, por compartir tanta vida juntos, y, en particular a Ana, por su ayuda con la corrección de este trabajo.

A mi pequeña sobrina Sofía, por ser una fuente permanente de alegría.

A mis padres, por todo, gracias en especial a ellos.

Muchas gracias a todos.

ABREVIATURAS

ACTH	Hormona adrenocorticotropa o corticotropina
ACV	Accidente cerebrovascular
ADH	Hormona antidiurética
ADN	Acido desoxirribonucleico
AL	Acelerador lineal
CLIA	Ensayo inmunométrico quimioluminiscente
CLU	Cortisol libre urinario
CTE	Cirugía transesfenoidal
CTV	Volumen blanco clínico (<i>Clinical target volume</i>)
CRH	Hormona liberadora de corticotropina
CSPI	Cateterismo de senos petrosos inferiores
DE	Desviación estándar
DI	Diabetes insípida
DM	Diabetes mellitus
DXM	Dexametasona
EC	Enfermedad de Cushing
EJE H-H-A	Eje hipotálamo-hipofisario-adrenal
FSH	Hormona folículo-estimulante
GK	<i>Gamma knife</i>
GH	Hormona de crecimiento
GHRH	Hormona liberadora de GH
GnRH	Hormona liberadora de gonadotropinas
GTV	Volumen tumoral macroscópico (<i>Gross tumor volume</i>)
HDV	Histograma dosis volumen
HPLC	Cromatografía líquida de alta eficacia
HTA	Hipertensión arterial
HR	Razón de riesgo (<i>Hazard ratio</i>)
IGF-1	Factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1
IHQ	Inmunohistoquímica
IMC	Índice de masa corporal

IGRT	Radioterapia guiada por imagen (<i>Image guided radiotherapy</i>)
IMRT	Radioterapia de intensidad modulada (<i>Intensity modulated radiotherapy</i>)
IRMA	Ensayo inmunoradiométrico
LH	Hormona luteotropa
NOIR	Neuropatía óptica inducida por la radiación
NS	No significativo
OR	Órganos en riesgo
P	Significación estadística
PET	Tomografía de emisión de positrones
PTV	Volumen blanco de configuración (<i>Planning target volume</i>)
RC	Radiocirugía
RI	Radiación ionizante
RIA	Radioinmunoensayo
RM	Resonancia magnética
RR	Riesgo relativo
RT	Radioterapia
RTEF	Radioterapia estereotáctica fraccionada
SIR	Índice estandarizado de incidencia
SNC	Sistema nervioso central
SPECT	Tomografía computarizada por emisión de fotón único
SST	Somatostatina
TC	Tomografía computarizada
TEM	Tasa estandarizada de mortalidad
TRH	Hormona liberadora de tiotropina
TSH	Hormona tirotrópica o tirotrópica
ULN	Límite superior de la normalidad (<i>Upper limit of normal</i>)

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	17
1.1 LA ENFERMEDAD DE CUSHING	17
1.1.1 HISTORIA.....	17
1.1.2 ETIOLOGÍA Y PATOGENIA	17
1.1.3 INCIDENCIA	19
1.1.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS	19
1.1.5 HALLAZGOS COMPLEMENTARIOS.....	22
1.1.6 EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD DE CUSHING.....	23
1.1.6.1 Confirmación del hipercortisolismo.....	23
1.1.6.2 Determinación de la ACTH.....	25
1.1.6.3 Identificación de la hipófisis como fuente de la hipersecreción de ACTH	26
1.1.6.4 Diagnóstico por imagen.....	28
1.1.7 TRATAMIENTO QUIRURGICO.....	29
1.1.7.1 Técnica quirúrgica.....	29
1.1.7.2 Resultados y criterios de curación/remisión	30
1.1.7.3 Factores pronósticos de remisión tras la cirugía	31
1.1.7.4 Recidiva y factores predictivos	31
1.1.7.5 Complicaciones.....	32
1.1.8 MORTALIDAD Y MORBILIDAD EN LA ENFERMEDAD DE CUSHING	33
1.2 TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PERSISTENTE O RECIDIVANTE ..	34
1.2.1 REINTERVENCIÓN	34
1.2.2 TRATAMIENTO MÉDICO.....	35
1.2.2.1 Inhibición de la esteroidogénesis	35
1.2.2.2 Modulación de la producción de ACTH.....	37
1.2.2.3 Bloqueo del receptor de glucocorticoides.....	39
1.2.2.4 Tratamiento combinado.....	39
1.2.3 ADRENALECTOMIA BILATERAL.....	40
1.3 LA RADIOTERAPIA HIPOFISARIA EN LA ENFERMEDAD DE CUSHING... 41	41
1.3.1 CONCEPTOS BASICOS	42
1.3.1.1 La radiación ionizante	42
1.3.1.2 Efectos de la radiación	42
1.3.1.3 Daño y reparación del ADN	43

1.3.1.4 Efectos sobre el ciclo celular	44
1.3.1.5 Consecuencias celulares de la radiación.....	45
1.3.1.6 Efectos de la radiación sobre el tumor	47
1.3.1.7 Efectos de la radiación sobre los tejidos sanos	48
1.3.1.8 El índice terapéutico.....	51
1.3.1.9 El fraccionamiento	52
1.3.2 TIPOS DE RADIOTERAPIA.....	54
1.3.2.1 La radioterapia convencional.....	54
1.3.2.2 La radioterapia conformada 3D	55
1.3.2.3 La radioterapia estereotáctica	57
1.3.2.4 Modalidades especiales	60
1.3.3 COMPLICACIONES DE LA RADIOTERAPIA HIPOFISARIA	61
1.3.3.1 Agudas.....	61
1.3.3.2 Tardías.....	61
1.3.4 RESULTADOS EN LA ENFERMEDAD DE CUSHING	71
1.3.4.1 Radioterapia convencional	72
1.3.4.2 Radioterapia estereotáctica fraccionada	74
1.3.4.3 Radiocirugía.....	78
2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	90
2.1 JUSTIFICACIÓN	90
2.2 OBJETIVOS	90
3. PACIENTES Y MÉTODOS	93
3.1 POBLACIÓN.....	93
3.2 RECOGIDA DE DATOS.....	93
3.3. DETERMINACIONES HORMONALES DINÁMICAS Y CRITERIOS DE RESPUESTA.....	94
3.4 EVALUACIÓN INICIAL Y DEFINICIONES.....	95
3.4.1 EVALUACIÓN HORMONAL INICIAL	95
3.4.2 DATOS QUIRÚRGICOS.....	95
3.4.3 EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO PRE-RADIOTERAPIA	95
3.4.4 EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN HIPOFISARIA.....	96
3.4.5 EVALUACIÓN RADIOLÓGICA.....	96
3.5 TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO	97
3.5.1 RADIOTERAPIA CONVENCIONAL.....	97

3.5.2	RADIOTERAPIA ESTEREOTÁCTICA FRACCIONADA	97
3.6	SEGUIMIENTO POST-RADIOTERAPIA	99
3.7	DETERMINACIONES ANALÍTICAS	101
3.8	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	102
	ANEXO 1: PROTOCOLO INICIAL DE RECOGIDA DE DATOS PARA PACIENTES TRATADOS CON RADIOTERAPIA CONVENCIONAL	104
	ANEXO 2: PROTOCOLO INICIAL DE RECOGIDA DE DATOS PARA PACIENTES TRATADOS CON RADIOTERAPIA ESTEREOTÁCTICA FRACCIONADA.....	108
	ANEXO 3: PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO EN OTROS CENTROS HOSPITALARIOS	112
4.	RESULTADOS	115
4.1	RADIOTERAPIA CONVENCIONAL.....	115
4.1.1	DESCRIPCIÓN DE LA SERIE.....	115
4.1.2	EVALUACIÓN PREVIA A LA RADIOTERAPIA.....	116
4.1.2.1	Evaluación hormonal.....	117
4.1.2.2	Evaluación radiológica	117
4.1.3	TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO	118
4.1.4	RESULTADOS HORMONALES	118
4.1.4.1	Análisis de factores predictivos	121
4.1.4.2	Descripción de los fallos	123
4.1.5	RESULTADOS MORFOLÓGICOS	124
4.1.6	COMPLICACIONES	124
4.1.6.1	Complicaciones agudas	124
4.1.6.2	Complicaciones tardías.....	124
4.1.7	ANÁLISIS DE LAS RECIDIVAS	128
4.1.8	MORTALIDAD.....	129
4.2	RADIOTERAPIA ESTEREOTÁCTICA FRACCIONADA	130
4.2.1	DESCRIPCIÓN DE LA SERIE.....	130
4.2.2	EVALUACIÓN PREVIA A LA RADIOTERAPIA.....	132
4.2.2.1	Evaluación hormonal.....	132
4.2.2.2	Evaluación radiológica	132

4.2.3 TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO	133
4.2.4 RESULTADOS HORMONALES	135
4.2.4.1 Análisis de factores predictivos	137
4.2.4.2 Descripción de los fallos	139
4.2.5 RESULTADOS MORFOLÓGICOS	141
4.2.6 COMPLICACIONES	142
4.2.6.1 Complicaciones agudas	142
4.2.6.2 Complicaciones tardías.....	142
4.2.7 ANÁLISIS DE LAS RECIDIVAS	146
4.2.8 MORTALIDAD.....	147
4.3 ESTUDIO COMPARATIVO	148
4.3.1 EVALUACION PRE-RADIOTERAPIA.....	148
4.3.2 RESULTADO DEL TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO	150
5. DISCUSIÓN	153
5.1 CARACTERÍSTICAS DE LAS SERIES	153
5.2 TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO	155
5.3 RESULTADOS HORMONALES	157
5.4 ANÁLISIS DE FACTORES PREDICTIVOS	166
5.4.1 FACTORES PREDICTIVOS DE REMISIÓN.....	166
5.4.2 FACTORES PREDICTIVOS DEL TIEMPO HASTA LA REMISIÓN	170
5.5 RESULTADOS MORFOLÓGICOS	172
5.6 COMPLICACIONES.....	174
5.6.1 COMPLICACIONES AGUDAS	174
5.6.2 COMPLICACIONES TARDÍAS	174
5.6.2.1 Hipopituitarismo	174
5.6.2.2 Accidentes cerebrovasculares	184
5.6.2.3 Cavernomas	186
5.6.2.4 Deterioro Cognitivo	186
5.6.2.5 Complicaciones visuales	188
5.6.2.6 Radionecrosis cerebral	190
5.6.2.7 Segundos tumores	191

5.7 RECIDIVAS	193
5.8 MORTALIDAD.....	196
6. CONCLUSIONES.....	200
7. BIBLIOGRAFÍA.....	203

ICONOGRAFÍA: TABLAS

1.1	Frecuencia de signos y síntomas clínicos en el síndrome de Cushing en 6 estudios de 1952 a 2003	20
1.2	Resultados del tratamiento con RT convencional en pacientes con enfermedad de Cushing	81
1.3	Resultados del tratamiento con RT conformada y estereotáctica fraccionada en la enfermedad de Cushing	82
1.4	Resultados del tratamiento RT estereotáctica fraccionada en la adenomas hipofisarios funcionantes	84
1.5	Resultados del tratamiento con radiocirugía en la enfermedad de Cushing	85
4.1	Posibles factores predictivos de la respuesta al tratamiento de la enfermedad de Cushing persistente o recidivante tratada mediante RT convencional	122
4.2	Posibles factores predictivos del tiempo hasta la remisión en pacientes tratados con RT convencional	123
4.3	Posibles factores predictivos del desarrollo de hipopituitarismo tras el tratamiento con RT convencional	127
4.4	Parámetros de tratamiento en los pacientes sometidos a RTEF	134
4.5	Posibles factores predictivos de la respuesta al tratamiento con RTEF	138
4.6	Posibles factores predictivos del tiempo hasta la remisión en pacientes tratados con RTEF	139
4.7	Posibles factores predictivos del desarrollo de hipopituitarismo tras el tratamiento con RTEF	145
4.8	Características clínicas previas al tratamiento con RT	149
4.9	Respuesta al tratamiento con RT convencional o con RTEF	150

ICONOGRAFÍA: FIGURAS

1.1	Mecanismos de acción y dianas terapéuticas del tratamiento médico en la enfermedad de Cushing	36
1.2	El ciclo celular	45
1.3	El principio del índice terapéutico	51
1.4	Histograma dosis-volumen acumulativo	57
4.1	Situación del eje en el postoperatorio en los pacientes tratados con RT convencional	116
4.2	Distribución de los pacientes por edad y sexo al inicio de la RT convencional.....	116
4.3	Hallazgos del estudio radiológico previo al tratamiento con RT convencional	117
4.4	Indicación del tratamiento con RT convencional	118
4.5	Remisión hormonal tras el tratamiento con RT convencional	119
4.6	Evolución del CLU durante el seguimiento en los pacientes tratados con RT convencional	119
4.7	Valor del cortisol plasmático al inicio del tratamiento y el valor post-tratamiento más reciente en cada paciente tratado con RT convencional	120
4.8	Probabilidad de remisión tras el tratamiento con RT convencional	121
4.9	Incidencia de los nuevos déficits hipofisarios durante el seguimiento tras el tratamiento con RT convencional	125
4.10	Déficits hormonales antes y después del tratamiento con RT convencional ...	126
4.11	Probabilidad de hipopituitarismo tras el tratamiento con RT convencional ...	126
4.12	Probabilidad de supervivencia global tras el tratamiento con RT convencional	130
4.13	Situación del eje en el postoperatorio en los pacientes tratados con RTEF ...	131
4.14	Distribución de los pacientes por edad y sexo al inicio de la RTEF	132
4.15	Hallazgos en la RM hipofisaria previa al tratamiento con RTEF	133
4.16	Indicación del tratamiento con RTEF	133
4.17	Remisión hormonal tras el tratamiento con RTEF	135

4.18	Evolución del CLU durante el seguimiento en los pacientes tratados con RTEF	136
4.19	Valor del cortisol plasmático al inicio del tratamiento y el valor post-tratamiento más reciente en cada paciente tratado con RTEF	136
4.20	Probabilidad de remisión tras el tratamiento con RTEF	137
4.21	Control tumoral al final del seguimiento en los pacientes tratados con RTEF	141
4.22	Probabilidad de control tumoral tras el tratamiento con RTEF	142
4.23	Incidencia de los déficits hipofisarios durante el seguimiento de los pacientes tratados con RTEF	143
4.24	Déficits hipofisarios antes y después del tratamiento con RTEF	144
4.25	Probabilidad de hipopituitarismo tras el tratamiento con RTEF	144
4.26	Probabilidad de supervivencia global tras el tratamiento con RTEF	148

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1 LA ENFERMEDAD DE CUSHING

1.1.1 HISTORIA

La Enfermedad de Cushing (EC) es un complejo cuadro clínico de síntomas y signos resultante de una inadecuada y prolongada exposición a glucocorticoides endógenos producidos por la corteza suprarrenal, como consecuencia del aumento en la producción de Hormona Adrenocorticotropa (ACTH) por un adenoma corticotropo hipofisario.

La primera persona en identificar el conjunto de síntomas que caracterizan este síndrome fue el neurocirujano Harvey Cushing. Hace poco más de un siglo, en su libro de 1912, Cushing describió el llamado “síndrome poliglandular” que se caracterizaba por obesidad, astenia, hirsutismo, amenorrea y síntomas psíquicos, todos ellos presentes en su paciente más conocida, Minnie G.¹ Veinte años más tarde, escribiría su artículo clásico, basándose en 12 pacientes más con el mismo síndrome. En él, además de describir clínicamente el síndrome, hizo referencia a la hiperplasia adrenal presente en algunos de los pacientes, e identificó a la hipófisis como el origen primario de la enfermedad y, más concretamente, a los adenomas basófilos hipofisarios, denominando a la enfermedad “basofilismo hipofisario”.² Años después, esta entidad tomó el nombre de Enfermedad de Cushing en su honor.

1.1.2 ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

En la fisiología normal la producción de glucocorticoides está regulada por el eje Hipotálamo-hipofisario-adrenal (H-H-A). La Hormona Liberadora de Corticotropina (CRH), de origen hipotalámico, actúa sobre la hipófisis anterior y, junto con otros factores como la vasopresina, favorece la síntesis y secreción de ACTH. La ACTH hipofisaria estimula la corteza suprarrenal estimulando la secreción de glucocorticoides. El cortisol, a su vez, ejerce un efecto de retroalimentación negativa sobre la CRH a nivel hipotalámico y sobre la ACTH a nivel hipofisario.

El síndrome de Cushing endógeno está originado por causas ACTH dependientes y ACTH independientes. La EC representa aproximadamente el 70% de los casos, el síndrome de Cushing ectópico un 15%, y las enfermedades dependientes de la glándula adrenal (adenoma, carcinoma, hiperplasia adrenal macronodular, entre otros) el 15% restante, aproximadamente.

La EC está producida en la gran mayoría de casos por un adenoma corticotropo único, habitualmente monoclonal. En general se trata de microadenomas (menores de 10 mm.) pero un 5-10% son macroadenomas, y en estos casos es frecuente la existencia de extensión extraselar. En menos de un 2% de los casos se encuentra una hiperplasia corticotropa difusa, sin evidencia de un tumor productor de CRH.³

A pesar de que los adenomas productores de ACTH son la causa más frecuente del síndrome de Cushing endógeno y de todos los estudios llevados a cabo al respecto, el mecanismo de génesis de estos tumores no está claro. Desde hace años, incluso desde los tiempos de Harvey Cushing, se debate si el defecto inicial reside en el hipotálamo o si se trata de un defecto intrínseco de la hipófisis. La teoría hipotalámica señala que los adenomas son producidos por una regulación disfuncional de las células corticotropas debida a la estimulación crónica por la CRH, mientras que la teoría hipofisaria sugiere son el resultado de la pérdida del control del ciclo celular debida a alteraciones intrínsecas de la glándula hipofisaria.³ La evidencia parece apoyar más ésta última hipótesis; por ejemplo, la sección del tallo hipofisario no cura la enfermedad, mientras que la extirpación quirúrgica del adenoma puede llegar a normalizar todo el eje H-H-A.

La base genética de la EC no está aclarada. Se han descrito casos aislados en el contexto de síndromes genéticos, como, por ejemplo, en la neoplasia endócrina múltiple (MEN) tipo 1 y 4, por mutación del gen MEN1 y CDKN1b respectivamente, o en los adenomas hipofisarios familiares aislados (FIPA), por mutación del gen AIP.⁴ Sin embargo, la gran mayoría de pacientes no tiene una historia familiar de la enfermedad lo que sugiere que es poco probable que una mutación germinal sea su origen, y parece que la base genética es más bien adquirida.⁵ En esta línea, recientemente se ha descrito un área caliente de mutaciones somáticas en el gen USP8, que codifica para una proteína, la proteasa ubiquitina específica 8. La mutación hiperactiva a USP8, lo que a su vez altera la regulación a la baja del EGRF (receptor del factor de crecimiento epidérmico) y permite la señalización constitutiva de EGF, como consecuencia de lo cual se produce una mayor síntesis e hipersecreción de ACTH.⁴⁻⁶ Se han encontrado mutaciones de este gen en 35 al 62% de corticotropinomas esporádicos, pero no en otros tipos de adenomas hipofisarios.⁴

Un dato fundamental en la EC es la resistencia parcial del corticotropinoma a la retroalimentación negativa ejercida por los glucocorticoides. Así, el adenoma hipofisario continúa produciendo ACTH a pesar de la existencia de hipercortisolismo, mientras que resto del organismo, que no tiene resistencia a la acción de los glucocorticoides, sufre las consecuencias del mismo.⁷ Sin embargo, el mecanismo de retroalimentación negativa no está completamente abolido: el 80% o más de los tumores son capaces de responder inhibiendo la producción de ACTH cuando se exponen a dosis muy altas de glucocorticoides.⁸ Esto significa que las células corticotropas tumorales tienen un set-point más alto para la inhibición por el cortisol. Este hecho es relevante desde el punto de vista diagnóstico ya que, precisamente, la capacidad de las dosis altas de glucocorticoides para inhibir la secreción de ACTH es una de las características que permite diferenciar la EC del síndrome de Cushing por secreción ectópica de ACTH. Se han descrito diversos mecanismos implicados en la resistencia parcial de las células tumorales al efecto fisiológico de los glucocorticoides. Varios estudios han demostrado una mayor inactivación del cortisol por la enzima 11 β hidroxisteroide deshidrogenasa 2, y otros han descrito una pérdida de expresión o anomalías en el receptor de glucocorticoides de las corticotropas.⁸

Además de la alteración en la retroalimentación negativa del eje H-H-A, la EC se caracteriza por otras anomalías en el funcionamiento de este eje. Entre ellas destaca la pérdida tanto del ritmo circadiano de la secreción del cortisol como de la capacidad de incrementar la secreción de cortisol en respuesta al estrés. Ambas anomalías son consecuencia de la inhibición de la producción hipotalámica de CRH (como resultado

del hipercortisolismo crónico), que comporta a su vez una desconexión funcional entre el SNC y la hipófisis, de modo que esta deja de estar sometida a los mecanismos de control que dependen del sistema nervioso central. Las células corticotropas sanas dejan de producir ACTH (al no tener el estímulo de CRH) lo que condiciona su atrofia y, posteriormente, el periodo de insuficiencia suprarrenal secundaria que suele ocurrir cuando se extirpa el tumor. Con el paso del tiempo, las suprarrenales hipertrofiadas necesitan cada vez menos ACTH para producir niveles similares de cortisol por lo que, a veces, en las enfermedades de larga evolución, se encuentran valores relativamente bajos de ACTH. En relación con este hecho, se ha sugerido la posibilidad de una evolución desde un hipercortisolismo ACTH dependiente hacia un síndrome de Cushing ACTH independiente por una hiperplasia adrenal bilateral, es decir, una autonomización de las suprarrenales secundaria al estímulo prolongado por parte de la ACTH.⁹ Sin embargo, no hay casos bien documentados al respecto.

1.1.3 INCIDENCIA

La EC es una entidad poco frecuente. Los estudios publicados estiman una incidencia aproximada entre 0.7 y 2.4 casos por millón de habitantes y por año.^{3,7} De estos casos, al menos un 75% son mujeres, habitualmente entre la tercera y quinta décadas de vida.

En la niñez y la adolescencia es una enfermedad todavía menos frecuente. La edad media de presentación en los casos descritos en la literatura es de 14.1 años, pero se han descritos pacientes de hasta 6 años de edad. La distribución por género varía en función de la edad: en la niñez es más frecuente en varones, mientras que la proporción se iguala en la edad puberal.¹⁰

1.1.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El hipercortisolismo sistémico de la EC produce un cuadro clínico con síntomas y signos diversos y muy variables, cuya presencia depende de la gravedad, el tiempo de evolución y la edad de los pacientes. Los signos y síntomas más frecuentes están detallados en la Tabla 1.1.

El aumento de los depósitos grasos es un signo precoz y muy característico de la enfermedad. Generalmente conlleva un aumento de peso o dificultad para mantener un peso estable. La grasa se acumula en los compartimentos viscerales dando lugar a una obesidad de predominio abdominal o centrípeta, y también a en el compartimento subcutáneo de la cara y el cuello, lo que ocasiona los signos clásicos de “cara de luna llena”, “giba de búfalo” y el aumento de grasa a nivel supraclavicular.^{3,11}

Existen anomalías en la piel ocasionadas por la atrofia de la epidermis y el tejido conectivo subyacente, como resultados del efecto catabólico del exceso de cortisol. La piel se vuelve fina y frágil, se producen equimosis con mínimos traumatismos, y a nivel facial es característica la plétora.¹¹ Las estrías rojo-violáceas, mayores de 1 cm, son casi un signo patognomónico de la enfermedad. Se localizan con más frecuencia en el abdomen, los flancos, el tórax, las caderas y en la raíz de las extremidades. Además, puede haber un enlentecimiento en la curación de heridas

superficiales y edema en miembros inferiores, fundamentalmente debido a un aumento en la permeabilidad de los capilares.⁷ La debilidad muscular proximal es otro signo típico y de gran valor diagnóstico en el síndrome de Cushing. También es secundaria al efecto catabólico del hipercortisolismo sobre las proteínas y se caracteriza por atrofia de las fibras musculares, sin necrosis. Estas anomalías predominan en la región proximal de las extremidades, por lo que la fuerza distal se encuentra conservada, y originan el adelgazamiento de las extremidades inferiores que contribuye al morfotipo clásico de la enfermedad.⁷ Todos los signos derivados del efecto catabólico del exceso de cortisol (la debilidad muscular proximal, la atrofia cutánea, la plétora facial, las equimosis, y las estrías rojizas) son datos muy específicos del síndrome de Cushing.

Síntoma o Signo	Prevalencia (%)
Obesidad o ganancia ponderal	79-97
Hipertensión arterial	68-88
Debilidad/atrofia muscular	56-83
Plétora	78-94
Redondeamiento facial	88-92
Estrías	50-72
Atrofia cutánea	84
Equimosis	21-77
Hirsutismo	64-84
Acné	19-82
Alopecia femenina	13-51
Aumento grasa retrocervical	34-67
Edema	48-66
Cambios menstruales	35-86
Disminución de la libido	55-100
Cefalea	58
Dolor dorsal	39-83
Síntomas psiquiátricos	26-67
Infecciones recurrentes	14-25
Mala cicatrización	42
Cálculos renales	15-21
Osteoporosis/fracturas	48-83
Tolerancia anormal a la glucosa	39-94
Disminución de la velocidad de crecimiento en niños	100

Tabla 1.1: Frecuencia de Signos y Síntomas Clínicos en el síndrome de Cushing en 6 estudios de 1952 a 2003.³

La disminución de la masa ósea es otro hallazgo muy frecuente en la EC. La prevalencia de disminución de la densidad mineral ósea en los pacientes adultos afectados de la enfermedad es de hasta el 50%.¹² Es más común en varones y es muy frecuente que los pacientes refieran una historia de fracturas, sobre todo a nivel vertebral, que es la parte más vulnerable. Hay varios mecanismos por los que el hipercortisolismo ocasiona una pérdida en la masa ósea. Los glucocorticoides reducen la osteoblastogénesis y aumentan la apoptosis de osteoblastos y osteocitos, lo que conlleva una inhibición en la función osteoblástica y una menor formación ósea, que es quizás, el efecto más importante de los corticoides sobre el hueso.¹³ Además, existe un aumento en la resorción osteoclástica del hueso, mediada por diversos ligandos, y hay una disminución en la absorción intestinal de calcio y en la reabsorción tubular renal del mismo, lo que ocasiona hipercalciuria.

Una proporción importante de pacientes con EC experimenta cambios emocionales y cognitivos. Hasta un 86% presenta irritabilidad, que es un síntoma muy precoz de la enfermedad, pudiendo aparecer incluso antes de que comiencen los cambios físicos. El 77% de los pacientes presenta trastorno depresivo del ánimo, cuya intensidad es muy variable y puede ir desde la sensación de tristeza hasta el intento de suicidio, que se ha comunicado hasta en el 5% de los casos.¹⁴ Además, son frecuentes el aislamiento social, la disminución de la libido, las alteraciones en el sueño, y, en los pacientes con cifras muy altas de cortisol, se ha descrito también manía. A nivel cognitivo, el síntoma más frecuente es la disminución de la memoria, presente hasta en el 83% de los pacientes, seguido de trastornos en la capacidad de concentración que afecta a un 66%.¹⁴ Varios estudios han sugerido una correlación entre la disminución en la función cognitiva y alteraciones anatómicas cerebrales. Así, ha visto una pérdida del volumen cerebral hasta el 86% de pacientes y algunos grupos han demostrado una correlación entre la pérdida de volumen del hipocampo, el deterioro de la memoria y los niveles de cortisol plasmático.¹⁴ Los síntomas emocionales y cognitivos, y la atrofia cerebral mejoran con el tratamiento de la enfermedad. Sin embargo, varios trabajos han demostrado que no existe una normalización completa y que persiste cierta disminución en la calidad de vida de los pacientes incluso una vez resuelto el hipercortisolismo.¹⁵

La hipertensión arterial (HTA) se presenta hasta en el 85 % de los pacientes. Habitualmente es una HTA moderada y puede ser uno de los primeros signos de la enfermedad.¹⁵ Al igual que en la población general, su incidencia se incrementa con la edad; no obstante, es un hallazgo importante y llamativo en niños y adolescentes, quienes la desarrollan en casi la mitad de los casos.¹⁰ Es frecuente encontrar daños orgánicos secundarios a la HTA, como la hipertrofia miocárdica y particularmente la remodelación concéntrica del ventrículo izquierdo.¹² Aunque la HTA puede resolverse tras la remisión de la enfermedad, no es raro que persista después de la misma, debido posiblemente a la presencia de remodelamiento microvascular o a la existencia de una HTA esencial subyacente.³

Es frecuente encontrar un aumento en la prevalencia de infecciones, sobre todo mucocutáneas superficiales como la candidiasis oral y la micosis ungueal. Los glucocorticoides disminuyen la respuesta inflamatoria y son inmunosupresores, por lo que se considera que el síndrome de Cushing es un estado transitorio de inmunodeficiencia.¹⁶ Esta disminución en la capacidad de defensa frente a las infecciones se debe tener siempre en mente, ya que infecciones que en otro contexto podrían ser leves, aquí pueden ser muy agresivas, sobre todo si hay cifras muy elevadas de cortisol.⁷

En las mujeres son comunes las irregularidades menstruales, que afectan a más de la mitad de las pacientes, la amenorrea y la infertilidad.¹¹ También es frecuente el hirsutismo debido a un leve aumento de los andrógenos suprarrenales.

En los niños la enfermedad se presenta con varias de las manifestaciones ya mencionadas, predominando los cambios en el morfotipo, las estrías, el acné, la ganancia de peso y el hirsutismo. El retraso del crecimiento es además un hallazgo prácticamente invariable.^{7,10} Las alteraciones y fracturas óseas tienen un mayor impacto en esta edad, ya que pueden ocasionar defectos en el crecimiento y una disminución en la talla final de adultos.

1.1.5 HALLAZGOS COMPLEMENTARIOS

Las anormalidades en el metabolismo de los hidratos de carbono son un hallazgo frecuente en la EC. El hipercortisolismo aumenta la síntesis de glucógeno hepático y la neoglucogénesis, y disminuye la captación y uso de la glucosa por los tejidos periféricos. Un 20-47% de los pacientes presentan Diabetes Mellitus (DM) y un 21-64% intolerancia a la glucosa, si bien esta última puede estar infraestimada.¹⁵

La prevalencia de dislipemia en la EC ronda el 38-71%.¹⁵ El hipercortisolismo induce un aumento de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de muy baja densidad (VLDL), pero no de las de alta densidad (HDL), lo que ocasiona un aumento en los niveles de colesterol total y triglicéridos.¹² En la patogénesis de estas anomalías influyen las acciones del cortisol sobre la lipólisis, la producción de ácidos grasos libres, la síntesis de VLDL y la acumulación de ácidos grasos libres en el hígado. Si bien los mecanismos íntimos responsables de las mismas no están del todo claros.¹¹ En todo caso, se recomienda su tratamiento para intentar disminuir el riesgo cardiovascular.

El hipercortisolismo ocasiona varias alteraciones en la hemostasia que conducen en último término a un estado protrombótico. Se ha demostrado una mayor síntesis de factores de coagulación tales como el fibrinógeno y el factor de Von Willebrand, y de inhibidores del sistema fibrinolítico como el inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1.¹² Este estado de hipercoagulabilidad puede condicionar eventos graves como el tromboembolismo venoso, que antiguamente era la causa de muerte del 10% de pacientes con la enfermedad. La introducción de la profilaxis anticoagulante, sobre todo antes de la cirugía o durante la realización de procedimientos diagnósticos como el cateterismo de senos petrosos inferiores, ha disminuido la mortalidad por eventos trombóticos a un 0,4%.¹⁵

Varias de las condiciones ya mencionadas (HTA, obesidad de predominio abdominal, intolerancia a la glucosa o DM, y dislipemia) confluyen en el síndrome metabólico que padece una proporción importante de los pacientes. Este hecho, sumado a las alteraciones vasculares que ocasiona el propio hipercortisolismo, sitúa a la enfermedad cardiovascular como la causa fundamental de mortalidad en la EC. La principal alteración vascular es la aterosclerosis. Según lo demostrado por múltiples estudios, la resolución de la EC disminuye el riesgo cardiovascular pero no lo logra normalizar, pudiendo contribuir a este hecho tanto la gravedad del hipercortisolismo como el tiempo de exposición al mismo.¹⁷

La alcalosis metabólica hipopotasémica es un hallazgo presente en los hipercortisolismos graves (con cifras de cortisol libre urinario > 1500 µg/día) por lo cual es más frecuente en el síndrome de Cushing ectópico mientras que en la EC ocurre en menos del 10% de casos.³ Se produce por la acción mineralocorticoidea del cortisol en túbulo renal debida a la saturación de la enzima 11β hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 2, que transforma el cortisol en cortisona.

Existe un aumento de nefrolitiasis en los pacientes con hipercortisolismo. Cerca de un 50% tiene litiasis renal, aunque ésta no es siempre clínicamente aparente. La causa fundamental es la hipercalcemia resultante de la inhibición de la absorción de calcio en

el túbulo inducida por los glucocorticoides. La prevalencia de litiasis en los pacientes con EC en remisión es mayor que en la población general.¹⁸

Por último, en la EC es frecuente encontrar diversas anomalías endocrinológicas, resultantes del efecto inhibitor que los glucocorticoides ejercen sobre la función hipotálamo-hipofisaria. En el área gonadal se observa una disminución de la hormona luteinizante (LH), hormona folículo estimulante (FSH) y de los esteroides gonadales, lo que ocasiona un hipogonadismo hipogonadotrofo cuya intensidad se correlaciona con el grado de hipercortisolismo.³ En lo que respecta al eje tiroideo, es frecuente el hallazgo de hipotiroidismo secundario como consecuencia de la inhibición en la secreción de hormona liberadora de tirotrópina (TRH) y de hormona estimulante del tiroides (TSH), así como de la enzima desyodasa 5' encargada de la conversión de T4 en T3.¹² Finalmente, en lo que se refiere al eje somatotrofo, es frecuente encontrar una disminución en la secreción de hormona de crecimiento (GH) tanto basal como estimulada, si bien la repercusión en los niveles de IGF-I es de menor intensidad.¹²

1.1.6 EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD DE CUSHING

Dado que los síntomas y signos de la EC, considerados individualmente, son muy frecuentes e inespecíficos, no es raro el retraso en el diagnóstico de la enfermedad. Así, diversos estudios han constatado una media de 2-4.5 años entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de la enfermedad.¹⁵ Se requiere, pues, un alto índice de sospecha para poder establecer un diagnóstico precoz.

La confirmación del diagnóstico en un sujeto con sospecha de EC se efectúa en tres etapas secuenciales: 1) confirmar la existencia de hipercortisolismo, 2) demostrar una hipersecreción de ACTH, e 3) identificar la hipófisis como fuente de la hipersecreción de ACTH.

1.1.6.1 Confirmación del hipercortisolismo

Es importante no realizar el estudio en situaciones que puedan provocar resultados erróneos, como durante una enfermedad aguda, durante la cual los corticoides endógenos aumentan de forma fisiológica. Los estudios se basan en la pérdida del ritmo circadiano y en la alteración de la retroalimentación del eje H-H-A. No existe ninguna prueba diagnóstica que, aisladamente, permita confirmar o descartar con total seguridad la existencia de hipercortisolismo, por lo que habitualmente se recurre a una combinación de varias de ellas.

Cortisol libre urinario.-

La medición del cortisol libre en orina de 24 horas (CLU) ofrece una medida integrada de la producción diaria de cortisol. Aproximadamente un 10% del cortisol plasmático circula de forma libre, no ligado a proteínas. El cortisol libre se filtra a través del glomérulo renal, es reabsorbido parcialmente por el túbulo y el resto es excretado por la orina. En los estados de hipercortisolismo las proteínas ligadoras se saturan con rapidez mientras que el resto de cortisol circulante es excretado por el riñón.¹⁹

Hay varios métodos para la determinación de CLU, siendo la cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) combinada con espectrometría de masas el más preciso, si bien, debido a motivos económicos, no es el más utilizado.¹⁸ Según el método usado hay que asegurarse de que no haya fármacos que interfieran la determinación. Por ejemplo, la carbamacepina y la digoxina ocasionan resultados falsamente positivos cuando el método de determinación es la HPLC.

La sensibilidad del CLU para el diagnóstico del síndrome de Cushing en series grandes ha sido de hasta el 95-100%.³ Sin embargo, también hay estudios que ha demostrado valores normales de CLU en pacientes con la enfermedad. El CLU podría no identificar hipercortisolismos leves o subclínicos, o pequeños aumentos en la producción de cortisol en su nadir, por lo que no se aconseja como único test de *screening*.¹²

Es importante confirmar una adecuada recolección de la muestra para lo que se aconseja medir también la excreción de creatinina. Debido a que la secreción de cortisol no es constante a lo largo del tiempo se aconseja realizar al menos 2 determinaciones de CLU.²⁰ Otro factor a tomar en cuenta es el filtrado glomerular; valores por debajo de 30 ml/minuto dan falsos negativos por lo que en esa situación la determinación no tiene valor. En niños el valor debe corregirse con la superficie corporal.¹²

Cortisol nocturno.-

En situaciones normales, la secreción de cortisol sigue un ritmo circadiano que se caracteriza por un incremento desde las 3:00-4:00 horas de la madrugada, un pico entre las 7:00 y las 9:00 horas, y posteriormente un descenso progresivo hasta alcanzar un nadir entre las 23:00 y las 3:00 horas.²⁰ La pérdida del ritmo circadiano es una circunstancia casi invariable en la EC, de modo que la diferencia ente el pico y el nadir se atenúa o incluso llega a desaparecer. Por ello, la medición nocturna de cortisol (entre las 23 y 24 horas) tiene utilidad diagnóstica, ya que en este intervalo se hacen más patentes las diferencias en los niveles de cortisol plasmático entre sujetos sanos y sujetos con hipercortisolismo.

La determinación de cortisol plasmático nocturno tiene una sensibilidad y especificidad muy altas para el diagnóstico del hipercortisolismo. Valores menores de 1,8 µg/dl (50 nmol/l) prácticamente excluyen el diagnóstico, mientras que cifras por encima de 7,5 µg/dl (207 nmol/l) rara vez se ven en pacientes sin el síndrome.^{8,19} Su principal inconveniente es que requiere ingreso hospitalario para su adecuada determinación, y que sus resultados pueden verse afectados por situaciones y fármacos que incrementan los niveles de proteínas transportadoras.

Con el fin de soslayar los inconvenientes de la determinación nocturna del cortisol sérico, hace años se introdujo en la práctica clínica la determinación del cortisol salival nocturno. Su principal ventaja respecto a la determinación del cortisol sérico es que no requiere ingreso hospitalario dado que la recogida de la muestra la efectúa el propio paciente en su domicilio. Además, sus resultados no se ven afectados por las circunstancias que modifican las proteínas trasportadoras pues, a diferencia de la determinación en plasma, la determinación en saliva refleja la concentración de cortisol libre. Los estudios le confieren una sensibilidad del 92-100% con una especificidad de 93-100% para el diagnóstico del síndrome de Cushing.²⁰

Supresión con dosis bajas de dexametasona.-

La prueba consiste en administrar 1 mg de dexametasona entre las 11 y 12 de la noche y determinar el cortisol plasmático entre las 8 y 9 de la mañana del día siguiente. En pacientes sanos, la administración de dexametasona produce la supresión del cortisol y ACTH, mientras que los pacientes con síndrome de Cushing tienen una resistencia, al menos parcial, a esta retroalimentación negativa y no suprimen. El valor de corte recomendado es 1.8 µg/dl (50 nmol/l), ya que ofrece una sensibilidad muy alta, del 95-98%,¹⁸ si bien la especificidad es menor, de en torno a un 80%,²⁰ porque varios pacientes sanos tendrán niveles tras la supresión por encima de ese valor.

Las variaciones en la absorción, el metabolismo o la excreción de la dexametasona pueden afectar a los resultados. Así, los fármacos inductores de la enzima CYP3A4, (como el fenobarbital, fenitoína, y carbamacepina) que aceleran el metabolismo de la dexametasona, y los fármacos inhibidores de ésta enzima (ritonavir, fluoxetina, diltiazem) que lo enlentecen, dan lugar a falsos positivos (ausencia de supresión en sujetos sanos) y falsos negativos (supresión adecuada en sujetos con EC) respectivamente.^{3,20} Para solventar este problema varios autores han propuesto la medición simultánea de dexametasona en plasma, pero se trata de una determinación cara y no disponible en todos los centros.

Tomando en cuenta las mismas bases fisiológicas, también se puede realizar la prueba administrando una dosis de 0,5 mg de dexametasona cada 6 horas durante 48 horas y determinando el cortisol plasmático tras su finalización. Es el llamado test de supresión débil con dexametasona o Test de Liddle. Su sensibilidad y especificidad son similares a las de la supresión con 1 mg de dexametasona.²⁰

Otras Pruebas.-

Existen otras pruebas consideradas de segunda línea para el diagnóstico del hipercortisolismo que podrían realizarse en determinadas circunstancias. Entre ellas destaca el test combinado de supresión débil con dexametasona y estímulo con CRH, cuyo principal valor en la actualidad está en el diagnóstico diferencial con los estados de pseudoCushing.¹²

1.1.6.2 Determinación de la ACTH

Una vez confirmado el hipercortisolismo el siguiente paso en el proceso diagnóstico es demostrar la existencia de una hipersecreción de ACTH. Habitualmente se lleva a cabo mediante la determinación de los niveles de ACTH en plasma: en presencia de hipercortisolismo, un nivel de ACTH no suprimido es indicativo de hipersecreción de la hormona, lo que siempre sucede en la EC. Se debe usar un método con gran sensibilidad como los ensayos inmunoradiométricos en dos pasos que se emplean en la actualidad.³ Para evitar resultados falsamente bajos la muestra debe conservarse en frío y procesarse con celeridad ya que la ACTH es una hormona muy susceptible a la degradación. Es aconsejable además efectuar varias determinaciones en días distintos para evitar resultados falsos como consecuencia de la variabilidad biológica de la hormona o de los defectos en el procesado de la muestra

En general, la mayor parte de pacientes con EC presentan niveles por encima de los 15-20 pg/ml, y habitualmente no sobrepasan el límite superior de la normalidad.⁷ Solo de forma ocasional pueden encontrarse valores muy elevados de ACTH, más propios del síndrome de Cushing de origen ectópico. El hallazgo de valores intermedios (entre 10 y 20 pg/ml) de forma repetida hace aconsejable la realización de pruebas adicionales tales como el test de estímulo con CRH.^{7,12}

1.1.6.3 Identificación de la hipófisis como fuente de la hipersecreción de ACTH

El tercer paso en el proceso diagnóstico de la EC es la identificación de la hipófisis como la fuente de la hipersecreción de ACTH. Se trata, pues, de diferenciar entre un origen hipofisario o ectópico de la secreción de ACTH, para lo cual se hallan disponibles varias pruebas diagnósticas.

Test de supresión fuerte con dexametasona.-

La base teórica sobre la que asienta esta prueba es la diferente capacidad que presentan las células corticotropas tumorales respecto a las células tumorales de otro origen para inhibir la secreción de ACTH en respuesta a dosis altas de glucocorticoides.^{3,19}

La prueba consiste en administrar 2 mg de dexametasona por vía oral cada 6 horas durante 2 días, con determinación posterior de CLU y cortisol plasmático. Inicialmente, se consideró como indicativo de enfermedad hipofisaria un descenso mayor de 50% en los niveles de CLU y/o cortisol plasmático. Sin embargo, la precisión diagnóstica de la prueba cuando se emplea este punto de corte difiere notablemente de unos estudios a otros, situándose su sensibilidad en 65-100% y su especificidad en 60 y 100%.^{19,21} No obstante, empleando como punto de corte una reducción del CLU superior al 90% la sensibilidad aumenta, si bien la especificidad nunca llega a ser del 100%.¹² Las limitaciones en cuanto a su sensibilidad y especificidad han hecho que esta prueba haya caído en desuso en algunos centros, si bien otros la siguen considerando de gran utilidad diagnóstica cuando se emplea el punto de corte más exigente.

Una variante más sencilla de esta prueba es la administración de una dosis única de 8 mg de dexametasona por vía oral a las 23 horas con determinación del cortisol plasmático antes y el día después. Un descenso en los niveles de cortisol plasmático superior al 50 % se considera indicativo de secreción hipofisaria de ACTH, si bien los resultados publicados en términos de sensibilidad y especificidad también son muy variables.³

La capacidad de las dosis altas glucocorticoides para inhibir la secreción de ACTH por parte de algunos tumores no corticotropos (en especial los de pequeño tamaño, como los carcinoides bronquiales, de timo o de páncreas)¹², y la incapacidad para inhibir la producción de ACTH por parte de ciertos corticotropinomas (en especial los macroadenomas), justifica las limitaciones de esta prueba en términos de sensibilidad y especificidad. En consecuencia, no se recomienda su uso aislado en el diagnóstico diferencial.²¹

Test de estímulo con hormona liberadora de corticotropina (CRH).-

Esta prueba se basa en el hecho de que los adenomas corticotropos conservan receptores para CRH y, en consecuencia, mantienen cierto grado de respuesta al estímulo con esta hormona, mientras que los tumores con secreción ectópica de ACTH carecen de dichos receptores y, por tanto, no responden a la estimulación con CRH.

El test consiste en la administración intravenosa de 100 µg de CRH con medición de ACTH y cortisol antes y en varios momentos después del estímulo. Como con todas las pruebas, hay varios de puntos de corte descritos. Originalmente la prueba se diseñó empleando CRH de origen bovino. En estas condiciones, un incremento de cortisol superior al 20 % y/o un incremento de ACTH superior al 50 % se han considerado clásicamente como indicativos de secreción hipofisaria de ACTH. Empleando puntos de corte similares a estos, la serie más amplia procedente de un único centro reportó una sensibilidad del 93% y una especificidad del 100% para la distinción entre EC y síndrome de Cushing ectópico.²² Tras la introducción del CRH de origen humano se cuestionó la validez de estos puntos de corte dado que el CRH humano induce un incremento de ACTH y cortisol de duración y magnitud inferiores al producido por el CRH bovino, tanto en voluntarios sanos como en pacientes con EC.³ En consecuencia, se ha propuesto emplear determinaciones más tempranas y puntos de corte más bajos cuando se emplee CRH de origen humano.²³

A pesar de estos inconvenientes, el test de CRH es muy útil en la distinción entre la EC y el síndrome de Cushing por secreción ectópica de ACTH. Su interpretación depende del tipo de CRH utilizado pero, en general, se considera que una elevación de ACTH del 35-50% y/o de cortisol del 14-20% identifica a la hipófisis como fuente de la secreción de ACTH.¹²

Cateterismo de senos petrosos inferiores.-

El cateterismo bilateral de los senos petrosos inferiores (CSPI) es un test invasivo que permite la recolección de muestras directamente del drenaje venoso de la hipófisis. Es el método más preciso y el que mejor identifica el origen (hipofisario o ectópico) de la hipersecreción de ACTH.²¹ Se basa en la comparación de los niveles de ACTH en los senos petroso inferiores, donde llega el retorno venoso de la hipófisis vía el seno cavernoso, con los niveles obtenidos en una vena periférica.³

Tras la cateterización de ambos senos petrosos inferiores mediante abordaje venoso femoral se realiza la determinación de ACTH en muestras de sangre obtenidas simultáneamente de cada seno petroso y de la vena periférica. Seguidamente se administran 100 µg de CRH y se repiten las determinaciones de ACTH a los 3, 5 y 10 minutos. Una relación central:periférica mayor de 2:1 en las determinaciones basales de ACTH y mayor de 3:1 tras la administración de CRH indica un origen hipofisario de la secreción de ACTH.²⁴ En las primeras series, se comunicó una especificidad y sensibilidad para el diagnóstico de EC del 100 % y 96 % respectivamente. Más tarde, sin embargo, se describieron un pequeño número de falsos positivos y falsos negativos, que redujeron la sensibilidad y especificidad de la prueba al 95%.^{7,21,25} Los falsos negativos se han relacionado fundamentalmente con problemas en la cateterización a anomalías en el drenaje venoso de la hipófisis. Los falsos positivos se deben a secreción ectópica de CRH o, más frecuentemente, a la realización de la prueba en ausencia de hipercortisolismo (ya sea como resultado de una secreción cíclica de ACTH o del tratamiento con fármacos que inhiben la secreción de cortisol) dado que esta situación

libera a la población normal de células corticotropas de la retroalimentación negativa ejercida por el cortisol y, en consecuencia, hace que recuperen su capacidad de respuesta al estímulo con CRH.^{19,26}

En caso de secreción hipofisaria de ACTH, se ha propuesto la utilidad del CSPI para identificar la localización intraglandular del adenoma hipofisario. Así, se considera que un gradiente intersinual mayor de 1.4 en la concentración de ACTH indica que el adenoma se localiza en la hemihipófisis que drena al seno dominante.²⁴ Sin embargo, la utilidad del CSPI para la localización del adenoma es claramente inferior a su utilidad para identificar la fuente de ACTH: usando el criterio anteriormente mencionado y comparándolo con los hallazgos quirúrgicos como ‘patrón oro’, la precisión diagnóstica varía entre un 50 y 100 % dependiendo de las series.^{19,25} Asimismo, cuando se lo compara con las técnicas de imagen como la RM y TC, su precisión para la localización del adenoma hipofisario es también inferior.^{21,26}

Técnicamente, el CSPI es una prueba compleja y de difícil ejecución por lo que debería llevarse a cabo solo en centros con suficiente experiencia. Para garantizar la correcta cateterización de los senos, se recomienda la realización de venografía durante el procedimiento y para confirmarlo se puede usar la determinación de prolactina.^{3,26} Es indispensable confirmar la presencia de hipercortisolismo antes de la realización de la prueba con el fin de evitar falsos positivos.¹² Por lo tanto, se debe confirmar la presencia del mismo mediante la determinación de CLU el día previo. Además, se recomienda la heparinización del paciente durante el procedimiento para evitar eventos trombóticos.

En centros con experiencia, el CSPI es una prueba segura con un porcentaje de complicaciones muy pequeño. Entre las complicaciones menores se encuentran otalgia y/o acúfenos durante la ejecución de la prueba, y hematomas en el lugar de venopunción. Las complicaciones graves son muy raras (0.2%), y consisten sobre todo en tromboembolismo venoso y lesión vascular del tallo cerebral que puede conllevar secuelas neurológicas permanentes.^{21,26}

Otros pruebas.-

Se han descrito otras pruebas para el diagnóstico diferencial del hipercortisolismo ACTH dependiente. Entre ellas destaca el estímulo con desmopresina, ya sea a nivel periférico o a nivel central, durante la realización de un cateterismo de senos petrosos. En condiciones normales la vasopresina constituye un estímulo fisiológico para la secreción hipofisaria de ACTH, efecto mediado por los receptores V1b de vasopresina presentes en las células corticotropas. La desmopresina, un análogo de la vasopresina con afinidad selectiva por los receptores V1b, estimula la secreción de ACTH en un elevado porcentaje de adenomas corticotropos.³ Sin embargo, también es capaz de incrementar la secreción de ACTH en un porcentaje no desdeñable de tumores extrahipofisarios. Este solapamiento en los resultados de ambas entidades ha relegado esta prueba a un segundo plano.²⁷

1.1.6.4 Diagnóstico por imagen

Desde su introducción en la clínica, la Resonancia Magnética (RM) ha sido la técnica de imagen de elección en la EC. Se debe hacer un estudio focalizado en la hipófisis, con secuencias *spin echo* con cortes finos, coronales y sagitales, antes y

después de la administración de contraste paramagnético (gadolinio). La sensibilidad de la técnica se incrementa con el empleo de imágenes dinámicas tras la administración de gadolinio, que permiten, a diferencia de las imágenes estáticas, monitorizar la captación de contraste y el realce de los tejidos. El añadir técnicas de adquisición eco de gradiente degradado a las secuencias anteriores proporciona un mayor contraste entre el adenoma y los tejidos circundantes, lo que aumenta todavía más la sensibilidad.²⁸ Los corticotropinomas son lesiones habitualmente de pequeño tamaño, de unos 4-7 mm; la mayoría, un 95%, son hipointensos en las secuencias en T1 y no se realzan tras la administración de gadolinio.¹⁹ Sin embargo, un 5% se muestra isointenso tras el contraste por lo que es importante disponer de imágenes pre y post contraste.³

La sensibilidad de la RM hipofisaria se sitúa en torno al 60%, aunque con la combinación de técnicas más recientes se ha reportado una sensibilidad de hasta un 80%.²¹ La especificidad está bastante limitada por el hecho de que hasta un 10% de la población normal presenta incidentalomas hipofisarios, la mayor parte de ellos menores de 5 mm.¹²

1.1.7 TRATAMIENTO QUIRURGICO

El objetivo del tratamiento en la EC es resolver los signos y síntomas de la enfermedad, con un tratamiento que elimine de forma definitiva y rápida el exceso de ACTH y cortisol, normalice el eje H-H-A, ocasione la mínima morbilidad posible, y controle la enfermedad a largo plazo sin recidivas.^{29,30} El único tratamiento que puede cumplir todas estas expectativas es la cirugía hipofisaria, por lo que se la considera el tratamiento de elección para esta enfermedad.

1.1.7.1 Técnica quirúrgica

Existen dos modalidades quirúrgicas para el tratamiento de la EC: la cirugía transesfenoidal (CTE) y la cirugía transcraneal. La CTE es la más usada en la actualidad y es considerada la modalidad de elección hoy en día, mientras que la cirugía transcraneal, muy utilizada hace varias décadas, se reserva hoy para casos muy excepcionales, en general tumores grandes y localizados en lugares no accesibles por vía transesfenoidal.

La CTE persigue acceder al seno esfenoidal desde donde se visualiza y reseca el suelo de la silla turca, procediendo luego a abrir la dura basal para acceder a la hipófisis y localizar el adenoma.³¹ Para acceder al seno esfenoidal se pueden emplear dos vías de abordaje: sublabial y endonasal. En el abordaje sublabial se realiza una incisión bajo el labio superior, y se fractura y desplaza el septo nasal para alcanzar de esta forma el seno esfenoidal. En el abordaje endonasal se accede a través de la nariz a la cavidad nasal y se practica una incisión en la parte anterior del esfenoides para alcanzar el seno esfenoidal.³⁰ Clásicamente, la CTE se ha llevado a cabo con la ayuda del microscopio quirúrgico. Sin embargo, en los últimos años ha comenzado a practicarse la CTE endoscópica. En esta modalidad se prescinde del microscopio quirúrgico y se cuenta con la ayuda de un endoscopio con el que se accede al seno esfenoidal por vía endonasal y sin necesidad de disecar la mucosa nasal. Entre sus ventajas se encuentran un postoperatorio menos doloroso y una visión panorámica del campo quirúrgico,

incluyendo la visión lateral. Sin embargo, impide la visión estereoscópica que sí ofrece el microscopio binocular y, al requerir el manejo del endoscopio con una mano, resta capacidad de maniobra al cirujano.³⁰

Una vez que se ha accedido a la glándula hipofisaria se debe proceder a la resección del adenoma mediante una adenomectomía selectiva. Si, a causa de su pequeño tamaño, el adenoma no se localiza en una primera inspección deben practicarse varias incisiones en la glándula con el fin de localizar el microtumor y extirparlo. Asimismo, se deben inspeccionar ambos senos cavernosos.³¹ Si tras la exploración sistemática de la glándula, no se halla el microadenoma se puede optar por realizar una hemihipofisectomía tomando como referencia la lateralización sugerida por el resultado del cateterismo de senos petrosos inferiores o las pruebas de imagen.³² La hipofisectomía total se realiza solo en raras ocasiones y se suele reservar para pacientes de edad avanzada, en los cuales la repercusión del inevitable hipopituitarismo es de menor transcendencia.^{30,31}

1.1.7.2 Resultados y criterios de curación/remisión

Existen numerosas publicaciones sobre los resultados del tratamiento quirúrgico en la EC. Sin embargo, es difícil establecer comparaciones, dada la heterogeneidad de las series y la ausencia de unanimidad en cuanto a los criterios que definen la remisión de la enfermedad.

La extirpación quirúrgica del corticotropinoma conlleva un periodo de insuficiencia suprarrenal de duración variable que es resultado de la inhibición de las células corticotropas sanas por el hipercortisolismo previo. Por lo tanto, el hipocortisolismo postquirúrgico es un dato indicativo de éxito. La forma y momento de documentar este déficit de glucocorticoides varía mucho entre los distintos grupos con experiencia en el manejo de la enfermedad, pero el consenso es medir el cortisol plasmático basal en la primera semana postoperatoria.^{29,30} Los criterios de remisión más usados han sido el cortisol plasmático $< 1.8 \mu\text{g/dl}$ o $< 5 \mu\text{g/dl}$.³³⁻³⁸ Otros parámetros usados para documentar la remisión post-quirúrgica son el CLU y el cortisol sérico tras supresión con 1 mg de dexametasona. El criterio de remisión en estos casos es un CLU inferior a $20 \mu\text{g}/24$ horas,²⁹ y un cortisol tras dexametasona inferior a $1.8-2 \mu\text{g/dl}$.³⁹ respectivamente.

Además del hipocortisolismo, hay otros dos posibles resultados tras la cirugía: las cifras normales de cortisol (normocortisolismo) y el hipercortisolismo, que son indicativos de una exéresis incompleta del tumor. No obstante, un nivel normal de cortisol postoperatorio debe interpretarse con cautela dado que en ocasiones el cortisol plasmático tarda más tiempo en descender, alcanzado valores mínimos (en rango de hipocortisolismo) entre 1 y 3 meses después de la cirugía, por lo que es importante asegurarse de que el cortisol ha alcanzado su nadir antes de iniciar otros tratamientos.²⁹ Entre los mecanismos implicados en este descenso tardío se han sugerido una cierta autonomización de las suprarrenales, que se resuelve lentamente después de la cirugía, o la necrosis tardía de las corticotropas tumorales tras la manipulación quirúrgica.⁴⁰

La tasa de remisión inicial tras la CTE es directamente proporcional a la experiencia del neurocirujano. Así, en centros con amplia experiencia en cirugía

hipofisaria se han comunicado tasas de remisión del 65-90 %²⁹. En los infrecuentes casos de EC debida a macroadenoma hipofisario la tasa de remisión es inferior al 65 %. En los niños, la curación suele ser algo menos frecuente que en adultos, aunque se han reportado tasas de remisión entre el 45 y el 78%.¹⁰

1.1.7.3 Factores pronósticos de remisión tras la cirugía

Aunque la cirugía en manos expertas suele lograr el control de la enfermedad, un porcentaje no desdeñable de pacientes no logra alcanzar la remisión, por lo cual ha habido mucho interés en identificar factores pronósticos que puedan ayudar a predecir el éxito o el fracaso del tratamiento quirúrgico

Como se ha señalado más arriba, el tamaño del adenoma es un claro factor pronóstico: la mayor parte de las series han encontrado peores tasas de curación en los macroadenomas que en los microadenomas.⁴¹ La extensión extraselar y la invasión de la dura o del seno esfenoidal, también empeoran los resultados.^{3,32}

La visualización prequirúrgica del adenoma en la pruebas de imagen es un factor de buen pronóstico. Así, en los microadenomas localizados en la RM prequirúrgica, se alcanzan tasas de éxito de hasta el 98-100%, mientras que en los microadenomas no localizados la posibilidad de alcanzar la curación desciende a 45-69%.^{42,43}

El estudio hormonal prequirúrgico no ha mostrado valor predictivo en la mayor parte de trabajos. Solo algunos han encontrado una correlación indirecta entre niveles preoperatorios de ACTH y la probabilidad de remisión.^{41,43}

La confirmación histopatológica del adenoma es otro factor pronóstico que ha sido extensamente estudiado, con resultados discrepantes. Parece lógico pensar que la demostración de que el tumor se ha extirpado conlleva una mayor probabilidad de remisión, como han demostrado claramente algunos trabajos,^{37,44} sin embargo otros estudios no han encontrado esta correlación.^{34,43} Una posible explicación a este último hallazgo es la destrucción del adenoma durante la resección quirúrgica o el procesamiento histológico, hecho favorecido a su vez por el reducido tamaño de los coticotropinomas.³²

1.1.7.4 Recidiva y factores predictivos

La posibilidad de recidiva de la EC tras un tratamiento quirúrgico aparentemente exitoso es un hecho ampliamente conocido. Inicialmente se consideró que solo un 5-10% de pacientes con una remisión hormonal tras la cirugía presentaba recaída de la enfermedad. Sin embargo, series más recientes, con un tiempo de seguimiento más prolongado, han puesto de manifiesto que el porcentaje de recaídas es considerablemente superior. Así, se han constatado tasas de recidiva del 10-22% a los 10 años,^{29,33} y del 24-33% en algunas series recientes con más de 10 años de seguimiento.^{35,38} Los pacientes con macroadenomas y los niños tienen una mayor frecuencia de recidiva postquirúrgica de la enfermedad. El tiempo medio hasta la recidiva suele oscilar entre 33 y 59 meses,³⁵ pero se han documentado recidivas incluso

20 años después de la intervención, lo que enfatiza la necesidad de un seguimiento indefinido.³²

El cortisol plasmático postoperatorio es el parámetro que muestra mejor correlación con la tasa de recidiva. Valores indetectables, o detectables pero inferiores a 1,8 µg/dl, confieren una probabilidad de remisión a largo plazo muy elevada, pero incluso en estos casos la tasa de recidiva puede alcanzar el 10-15%^{34,36,38} de modo que no existe un punto de corte que la excluya definitivamente.³⁰ Asimismo, se ha demostrado que la duración de la insuficiencia suprarrenal posquirúrgica es inversamente proporcional al riesgo de recidiva.⁴⁴ En los pacientes con normocortisolismo tras la cirugía se ha objetivado recidiva de la enfermedad en el 65% 77% y 85 % de los casos a 3, 5 y 10 años de seguimiento respectivamente.³⁴ La ausencia de hipocortisolismo en el periodo postoperatorio es, por lo tanto, un factor de mal pronóstico

Varios trabajos han demostrado que una respuesta positiva al estímulo con CRH en el postoperatorio inmediato conlleva una mayor probabilidad de recidiva.^{36,44} En el postoperatorio inmediato las células corticotropas sanas se encuentran inhibidas por el hipercortisolismo existente antes de la cirugía (y por tanto no son capaces de responder a CRH). En estas circunstancias, la constatación de un incremento de ACTH y/o cortisol tras la administración de CRH es indicativa de la persistencia de células corticotropas tumorales, hecho que justificaría una subsecuente recidiva de la enfermedad.

En general no existe ninguna prueba precisa que, aisladamente, sea capaz de predecir con exactitud si un determinado paciente va a permanecer en remisión o va a presentar una recidiva de la enfermedad. Algunos autores han propuesto que el mejor criterio pronóstico es la recuperación completa del eje H-H-A, incluyendo el ritmo circadiano (parámetro más sensible),⁴⁵ la supresión tras dexametasona y la respuesta a la hipoglucemia insulínica, ya que la recidiva tras la normalización de estos tres parámetros es excepcional.³⁴ En esta misma línea, otros autores no han documentado recidivas cuando el tiempo de recuperación completa del eje H-H-A es mayor de 3 años.³⁸

1.1.7.5 Complicaciones

La cirugía hipofisaria en la EC es una intervención segura en manos expertas. La incidencia de complicaciones depende mucho de la experiencia del cirujano, pero hay que recordar que el paciente con hipercortisolismo es más propenso a complicaciones sistémicas, derivadas de la propia enfermedad.³¹ La mortalidad perioperatoria oscila entre el 0 y el 2%; sus causas fundamentales son la enfermedad tromboembólica, el infarto de miocardio y la meningitis.^{30,46} Otras complicaciones asociadas son la diabetes insípida permanente, el síndrome de secreción inapropiada de ADH transitorio, las fístulas de líquido cefalorraquídeo, las lesiones del nervio óptico o nervios oculomotores, la perforación del tabique nasal, epistaxis y sinusitis.^{32,46}

El hipopituitarismo es la complicación más frecuente de la cirugía y se correlaciona con la extensión de la resección hipofisaria. Varios autores han señalado que la incidencia de hipopituitarismo tras la cirugía de un adenoma corticotropo es mayor a la observada tras la cirugía de otros tumores hipofisarios. Este hecho podría

deberse a la dificultad del cirujano para localizar el adenoma corticotropo durante la exploración quirúrgica, lo que obliga en ocasiones a la realización de hemihipofisectomía o hipofisectomía total, o a una revisión sistemática de la hipófisis que, a su vez, exige, una extensa manipulación de la glándula con el consiguiente riesgo de lesión.³⁰ Aunque es difícil establecer cifras exactas debido a los distintos criterios usados para definir el fallo hipofisario, se ha comunicado déficit de TSH en 13-45%, de gonadotropinas en 3-48%, de ACTH en 3-53% y de GH en 53-93%.³²

1.1.8 MORTALIDAD Y MORBILIDAD EN LA ENFERMEDAD DE CUSHING

A pesar de tratarse de una entidad en apariencia ‘benigna’ la EC tiene un impacto negativo en la expectativa de vida de los pacientes y acaba siendo fatal si no se recibe tratamiento. La Tasa Estandarizada de Mortalidad (TEM) en los estudios está en un rango de 1.7 a 4.8.¹⁵ Varios trabajos han comparado la mortalidad entre los pacientes en remisión tras la cirugía con aquellos con persistencia o recidiva de la enfermedad encontrando que la TEM para este último grupo es muy elevada, con una media de 3.7, mientras que en el grupo en remisión disminuye mucho, aunque no llega a igualarse del todo a la de la población general.⁴⁷ Otros autores han comparado la mortalidad en la EC con otros tumores hipofisarios, hallando por ejemplo una TEM de 2.39 para la EC y de 1.24 para los macroadenomas no funcionantes, con una razón de riesgo entre ambos de 2.35, mientras que, en comparación con la acromegalia, la mortalidad ajustada para edad y sexo fue también mayor en la EC con una razón de riesgo de 2.4.⁴⁸ El hecho de que la mortalidad no regrese a lo normal tras la curación de la enfermedad y de que sea mayor que en otros tumores hipofisarios, productores o no productores, que *a priori* tendrían que tener mayor mortalidad (por ser en general macroadenomas y tener mayor prevalencia de hipopituitarismo), subraya la importancia del cortisol en el exceso de mortalidad y nos indica que la exposición a la sobreproducción de cortisol puede no ser completamente reversible.⁴⁸

Las complicaciones cardiovasculares son la principal causa de morbi-mortalidad en los pacientes con EC. El riesgo cardiovascular aumenta debido a la mayor prevalencia de hipertensión, arterioesclerosis, obesidad, diabetes, hipercoagulabilidad y dislipemia. La mayor parte de estas complicaciones mejoran tras la remisión de la enfermedad, pero no se normalizan completamente.¹⁵ Varios trabajos han demostrado una mayor prevalencia de síndrome metabólico a 1 y 5 años tras la remisión, en comparación con la población general.¹⁷ La osteoporosis provocada por el hipercortisolismo mejora de manera notable y temprana tras la resolución del mismo, pero la densidad mineral ósea no llega a ser igual a la de la población control.^{13,15} La normalización del cortisol revierte parcialmente la atrofia cerebral ocasionada en esta enfermedad, pero la función cognitiva no se recupera totalmente.^{12,49} Los síntomas neuropsiquiátricos disminuyen con la resolución del hipercortisolismo. Los episodios depresivos son menos frecuentes y duraderos, y la concentración, memoria e insomnio mejoran.¹⁴ Sin embargo, la mejoría de estos síntomas no quiere decir que haya una resolución completa y cerca de la mitad de los pacientes en remisión sigue refiriendo un deterioro en su calidad de vida.^{14,15}

1.2 TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PERSISTENTE O RECIDIVANTE

El tratamiento ideal para la EC es aquel que disminuye la secreción de ACTH controlando el tumor, restaura el eje H-H-A y causa la menor morbilidad posible. La cirugía es el único tratamiento que cumple todos estos objetivos. Sin embargo, como se ha visto con anterioridad, la cirugía no siempre es exitosa. Cuando el hipercortisolismo persiste tras la cirugía o recidiva tras una remisión postquirúrgica inicial básicamente existen cuatro estrategias de tratamiento: la reintervención, el tratamiento médico, la adrenalectomía bilateral y la radioterapia hipofisaria.^{29,32,50,51} Cada una de ellas tiene ventajas e inconvenientes que hay que analizar de manera individual para cada paciente, tomando en cuenta que en general es necesario hacer un tratamiento combinado para lograr el control de la enfermedad. Independientemente de la alternativa escogida, tanto en la persistencia como en la recidiva, el primer paso es confirmar el diagnóstico, y si hubiera dudas se deben repetir las pruebas necesarias para asegurar que se trata de un hipercortisolismo ACTH dependiente de origen hipofisario.⁵²

1.2.1 REINTERVENCIÓN

La reintervención del adenoma hipofisario por vía transesfenoidal es considerada como la mejor alternativa terapéutica para la EC persistente o recidivante en muchos centros, sobre todo en cuando la primera intervención no ha sido realizada en un lugar con amplia experiencia en el tratamiento quirúrgico de esta enfermedad. El motivo para intentar una nueva intervención es que la cirugía sigue siendo la alternativa que cumple todos los objetivos del tratamiento ideal de esta enfermedad.⁵⁰ Sin embargo, no hay que olvidar que el riesgo de complicaciones es mayor⁵¹ y que la segunda intervención es más compleja debido la presencia de tejido cicatrizal y a la pérdida de referencias anatómicas, motivo por el cual el porcentaje de remisión es menor que tras una primera cirugía, como ha demostrado nuestro grupo.⁵³

La mayor parte de autores describe una remisión de la enfermedad tras la segunda intervención de un 46-73% aunque las series son bastante heterogéneas y difícilmente comparables.⁵³⁻⁵⁷ El tiempo en el que se realiza la reintervención es muy variable, desde pocos días tras la inicial hasta varios años después, cuando se desarrolla la recidiva. Hay centros que preconizan la reintervención inmediata cuando se comprueba la persistencia de la enfermedad en la evaluación postoperatoria realizada tras la primera cirugía. El fin es lograr una curación rápida de la enfermedad antes de la formación de tejido cicatrizal, permitiendo además al cirujano recordar detalles anatómicos del primer procedimiento.⁵¹ La remisión descrita con esta estrategia ronda el 68-71%;^{54,55} sin embargo, varios autores no la consideran indicada ya que incluiría a aquellos pacientes que tardan un poco más de lo habitual en desarrollar hipocortisolismo postoperatorio o normalizar el cortisol tras la primera intervención y que, de esta manera, pasarían por una segunda cirugía de forma innecesaria.^{29,40} No hay claros factores predictores de remisión tras la segunda intervención, pero la presencia de la lesión en la RM, la confirmación histológica de adenoma, y la identificación y enucleación selectiva del adenoma durante la intervención se han asociado a mayor remisión, mientras que la resección no selectiva y el tamaño (macroadenoma) han sido considerados como factores negativos.^{51,53,56,57}

En general, las series de reintervención en la EC tienen un seguimiento corto, por lo que hay pocos datos sobre la frecuencia de recidiva a largo plazo. En las series con mayor seguimiento (31 y 139 meses) la recidiva de la enfermedad tras la segunda intervención fue del 25 y 50%,^{53,58} claramente mayor que tras el primer procedimiento. La tasa de complicaciones también es mayor tras la segunda intervención, lo cual es lógico si se toma en cuenta que es una cirugía de mayor complejidad, y que en varios centros se hace un abordaje quirúrgico más agresivo que en la primera intervención (hipofisectomías totales o subtotales). El hipopituitarismo es el efecto adverso más frecuente con una frecuencia descrita del 37-50%.^{53,56,58} De igual manera, la posibilidad de desarrollar fístula de líquido cefalorraquídeo y diabetes insípida permanente es mayor.^{53-55,58}

En la enfermedad persistente la reintervención debe considerarse sobre todo cuando en la primera cirugía no ha habido una adecuada exposición de la hipófisis o cuando ésta se ha sido realizado en un centro con escasa experiencia en la cirugía transesfenoidal. En cambio, en la recidiva, la recirugía debe considerarse siempre, ya en general se debe a un recrecimiento de la lesión en el mismo lugar del tumor original, y suele ser accesible por vía transesfenoidal. En cambio, hay considerar otras alternativas terapéuticas cuando el hipercortisolismo persiste a pesar de haber realizado una intervención quirúrgica adecuada, cuando se considera que el tumor no es accesible quirúrgicamente, o cuando el paciente no está apto para una nueva intervención.

1.2.2 TRATAMIENTO MÉDICO

El tratamiento médico en la persistencia o recidiva de la EC es una forma útil de controlar los síntomas y signos del hipercortisolismo mientras se consideran otras formas terapéuticas más permanentes, es decir, rara vez es la única estrategia usada para tratar la enfermedad. Por ejemplo, se utiliza previamente a la intervención quirúrgica o mientras se esperan los efectos de la RT, y solo en raras ocasiones, como en el caso de pacientes que no deseen otras alternativas o que no estén en condiciones de operarse, se usa como tratamiento permanente.^{51,59} El motivo fundamental es que discontinuar cualquiera de los tratamientos farmacológicos conlleva invariablemente la recidiva del hipercortisolismo, lo que implicaría un tratamiento de por vida.⁵¹

De acuerdo a su mecanismo de acción, el tratamiento médico en la EC se divide en tres grupos: 1) inhibición de la esteroidogénesis, 2) modulación de la producción de ACTH, y 3) bloqueo del receptor de glucocorticoides^{51,59} (figura 1.1). Últimamente, además se está utilizando la combinación de fármacos para lograr un mejor control de la enfermedad.

1.2.2.1 Inhibición de la esteroidogénesis

Los inhibidores de la esteroidogénesis disminuyen la producción de cortisol por medio de la inhibición directa de uno o más pasos enzimáticos de la síntesis de glucocorticoides, ocasionando una disminución completa o parcial del cortisol.⁵¹ Son los fármacos más usados en el tratamiento del hipercortisolismo. Se debe monitorizar de forma regular el cortisol urinario y plasmático para ajustar la dosis y evitar la insuficiencia suprarrenal.

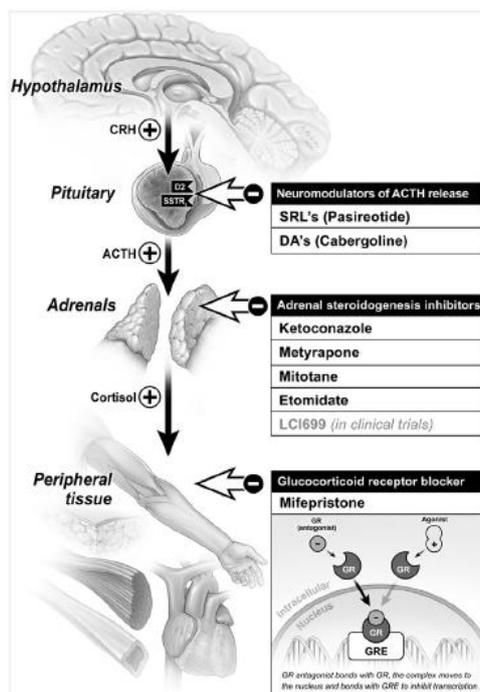


Figura 1.1: Mecanismos de acción y dianas terapéuticas del tratamiento médico en la enfermedad de Cushing.⁵⁹

Ketoconazol.-

El ketoconazol es un derivado imidazólico que reduce la producción de esteroides adrenales al bloquear varios sistemas enzimáticos dependientes del citocromo P450 como la 17,20 liasa, 11 β -hidroxilasa y 17 hidroxilasa. La dosis habitual como inhibidor de la esteroidogénesis oscila entre los 400-1200 mg. diarios.^{51,60} Su indicación principal era el tratamiento antifúngico pero se ha usado en el hipercortisolismo durante más de 30 años. A pesar de este extenso uso en la EC, los estudios publicados al respecto habían sido en general series de pocos pacientes y seguimiento no muy prologando atribuyéndole una eficacia global en el control del cortisol del 50 y 70%.⁶⁰⁻⁶² Finalmente, en 2014 se publicó un estudio más extenso que incluyó 200 pacientes.⁶³ En este trabajo multicéntrico realizado por Castinetti *et al.* hubo normalización del CLU en casi el 50% de pacientes; un 25% tuvieron un descenso de al menos del 50% de los valores iniciales de CLU y en el 25% restante los niveles no variaron. Las enzimas hepáticas aumentaron en 15,8% de pacientes, pero solo en 2,5% fue una elevación de 5 veces o más por encima de lo normal. En todos ellos hubo normalización de la función hepática pocas semanas después de disminuir la dosis o suspender el tratamiento con ketoconazol. No se observó ninguna hepatitis con desenlace mortal.

La hepatotoxicidad es el efecto adverso más grave del ketoconazol. Otros efectos secundarios son los síntomas gastrointestinales, la ginecomastia e hipogonadismo en el varón, y molestias cutáneas como el prurito. Tampoco hay que olvidar que, al actuar sobre varias enzimas citocromo P450, puede ocasionar múltiples interacciones con otros fármacos.⁵⁹ Por último, algunos estudios sugieren que el ketoconazol podría además tener un efecto central al actuar sobre la liberación de ACTH por parte del tumor, ya que no han visto la elevación compensatoria de ACTH esperada con los inhibidores de la esteroidogénesis que normalmente conlleva tener que

aumentar la dosis para mantener el cortisol normal en los tratamientos a largo plazo (fenómeno de escape). Sin embargo otros trabajos no lo han confirmado y existe todavía una controversia al respecto.^{29,59,60,63}

Metirapona.-

La metirapona es un inhibidor de la enzima 11 β -hidroxilasa que disminuye la producción de cortisol de forma rápida, con una dosis variable entre 500 y 6000 mg al día. Produce una elevación compensatoria de ACTH pero el fenómeno de escape del cortisol es excepcional.⁶⁰ No obstante, esta elevación aumenta la producción de precursores mineralocorticoides y andrógenos suprarrenales, lo que ocasiona los principales efectos secundarios de este fármaco, como la hipopotasemia, edema, hipertensión, hirsutismo y acné, que son poco frecuentes, pero que en ocasiones conllevan la suspensión del tratamiento.^{3,29,51} Se ha descrito una eficacia en el control del cortisol de 75-83%.^{59,64} Aunque la experiencia en el embarazo es escasa, es el fármaco utilizado en esta situación.

Mitotane.-

El mitotane (o'p'-DDD) es un adrenolítico derivado del insecticida DDT que disminuye el cortisol inhibiendo varias enzimas de la esteroidogénesis como la 11 y 18 hidroxilasa y la 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa. Además tiene efecto citotóxico sobre la zona fascicular y reticular de la corteza suprarrenal, motivo por el cual ha sido utilizado fundamentalmente en el tratamiento del carcinoma suprarrenal.³ Su eficacia para normalizar el cortisol en la EC ronda el 72-83%^{51,59} pero también se ha descrito recidivas hasta en el 60% de pacientes al suspenderlo a pesar de su efecto adrenolítico.⁶⁴ La dosis habitual es aproximadamente entre 0,5 y 4 gramos diarios, bastante menor que en el carcinoma suprarrenal, a pesar de la cual tiene efectos secundarios como síntomas gastrointestinales, rash cutáneo, hipercolesterolemia, síntomas neurológicos, ginecomastia y hepatotoxicidad, que en ocasiones conllevan la suspensión del tratamiento.³ Su lento inicio de acción (semanas a meses), difícil monitorización y efectos secundarios hacen que no sea un fármaco muy usado en el tratamiento de la EC persistente o recidivante.²⁹

Etomidato.-

El etomidato es un derivado imidazólico utilizado como agente anestésico. Inhibe fundamentalmente la 11 β -hidroxilasa y recientemente se ha sugerido que podría tener efectos antiproliferativos en las células de la corteza suprarrenal.⁶⁵ Es el único fármaco parenteral para el tratamiento del hipercortisolismo y se administra a una dosis no hipnótica de 0,3 mg/kg/hora.⁵⁹ Su inicio de acción es casi inmediato, por lo cual es muy útil en los casos de hipercortisolismo grave o agudo que rara vez se dan en la EC y que son más propios y frecuentes en el síndrome de Cushing ectópico.^{64,65}

1.2.2.2 Modulación de la producción de ACTH

Análogos de la somatostatina.-

El hallazgo de la expresión de receptores de somatostatina (SST), en particular SST5, en los adenomas corticotropos y la observación de que la secreción de ACTH puede modificarse con el tratamiento con análogos de estos receptores ha hecho que este sea un campo en gran desarrollo e investigación en los últimos años.⁶⁴ El Octreótido se une fundamentalmente al receptor SST2, poco expresado en los

corticotropinomas, y no suprime la producción de ACTH. En cambio, el nuevo análogo multiligando de somatostatina, Pasireótide, se une con alta afinidad a los receptores SST1, 2, 3 y 5, teniendo una afinidad por SST5 40 veces mayor que el octreótido, receptor al cual se debe probablemente la mayor parte de sus efectos clínicos.⁵⁹

El pasireótide ha demostrado *in vitro* e *in vivo* inhibir la producción de ACTH y cortisol en pacientes con EC.⁶⁶ En los estudios en fase II se ha visto normalización de CLU en 17% y una reducción significativa del mismo en el 76% de pacientes.⁶⁷ Posteriormente, un estudio en fase III⁶⁸ demostró la normalización de CLU en 15% de pacientes tratados con la dosis de 600 µg y en 26% con la dosis de 900 µg a los 6 meses de tratamiento. Cerca del 50% de pacientes disminuyeron sus niveles de CLU en más del 50% con respecto al valor inicial. Los pacientes con niveles de CLU menores tuvieron más probabilidad de normalización hormonal. También se observó una reducción del volumen tumoral de hasta el 43.8% en el grupo con dosis de 900 µg. Con este estudio se ha autorizado el uso de pasireótide para el tratamiento de la EC no curada con cirugía o en aquellos no aptos para la intervención.

El principal efecto secundario es la hiperglucemia, presente hasta en el 73% y motivo de suspensión del tratamiento en 6%.⁶⁸ Está mediada por la reducción en la secreción de insulina e incretinas.⁶⁶ Otros efectos adversos son los síntomas gastrointestinales (diarrea, náuseas, dolor abdominal), cefalea y colelitiasis, similares a otros análogos de somatostatina.

Agonistas dopaminérgicos.-

El tejido hipofisario expresa receptores dopaminérgicos de forma habitual. Varios estudios han demostrado que un 75-80% de los corticotropinomas expresan el receptor de dopamina tipo 2 (DR2) que está más asociado a acciones inhibitorias en la glándula.^{64,66} En estudios *in vitro* se ha visto inhibición de secreción de ACTH en corticotropas tumorales tras el uso de agonistas dopaminérgicos. Este hallazgo ha hecho que este receptor se convierta en diana terapéutica en los pacientes con EC no curada con cirugía.

La cabergolina es un agonista con una vida media larga y una alta afinidad y especificidad por los receptores D2. Su uso en la EC ha ido en aumento en los últimos años. En general se ha comunicado la normalización del CLU en 30-40% de pacientes a corto plazo, pero se ha visto una pérdida progresiva del control que en general ha precisado el aumento de dosis para mantener la respuesta.^{69,70} Se ha descrito también fenómenos de escape tardíos, incluso a los 5 años de tratamiento.⁷⁰ Las dosis usadas son muy variables, de 1 a 7 mg. semanales.

Los efectos secundarios habituales de este grupo son los síntomas gastrointestinales y la hipotensión postural. Además, el uso de cabergolina en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson se ha asociado a enfermedad valvular cardíaca. No obstante, los estudios realizados en pacientes endocrinológicos, que requieren una dosis notablemente menor, no han demostrado un aumento clínicamente significativo de alteraciones valvulares.⁷¹ De hecho, una reciente revisión sistemática de 21 estudios al respecto, encontró solo un 0,11-0,17% de valvulopatías asociadas a la cabergolina confirmadas en los 1811 pacientes evaluados.⁷²

Otros.-

La Temozolamida es un agente alquilante de segunda generación usado como quimioterápico en tumores de sistema nervioso central y melanomas. En los últimos 10 años se ha usado también en tumores hipofisarios, algunos de ellos corticotropinomas. En los pacientes respondedores se ha visto una rápida reducción de la ACTH y del volumen tumoral, y a nivel histopatológico se ha encontrado necrosis, hemorragia, fibrosis, disminución de la actividad mitótica y transformación neuronal.⁷³ Varios estudios han encontrado una relación inversa entre la respuesta al fármaco y la presencia de inmunexpresión de la enzima MGMT en el tumor, lo que ayudaría a identificar a aquellos pacientes que se podrían beneficiar del tratamiento.⁷⁴ Es una alternativa para aquellos corticotropinomas agresivos y refractarios a otros tratamientos.⁶⁶

1.2.2.3 Bloqueo del receptor de glucocorticoides

Mifepristona.-

La mifepristona (RU486) es un antagonista competitivo del receptor de glucocorticoides, al que se une con alta afinidad (3 veces mayor que la dexametasona y 10 veces mayor que el cortisol). También se une con alta afinidad al receptor de progesterona y más débilmente al receptor de andrógenos.⁷⁵ Por su actividad como antiprogéstágeno, su uso más habitual ha sido como píldora contraceptiva, pero en los últimos años se ha comenzado a usar también en el hipercortisolismo, y se ha publicado un ensayo clínico reciente sobre su tratamiento en la EC persistente o recidivante no controlada con otros tratamientos.⁷⁶ La dosis habitual es de 400-800 mg al día. En general se ha descrito una clara y rápida mejoría de los síntomas en un 85-87% de los pacientes tratados.^{75,76} Debido a su mecanismo de acción, los niveles de cortisol y ACTH aumentan por lo que no son útiles como marcador bioquímico y el seguimiento se tiene que hacer en base a los síntomas clínicos.⁷⁶

Los efectos adversos más característicos son la hipopotasemia y la hipertensión. Se producen por el propio mecanismo de acción del fármaco: el aumento de cortisol excede la capacidad de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa 2 de inactivarlo, y el bloqueo el receptor de glucocorticoides favorece la unión de todo este cortisol al receptor de mineralocorticoides originando así un exceso de actividad mineralocorticoidea.⁷⁵ Aunque en general no precisan tratamiento responden bien a la medicación antialdosterona y al aporte exógeno de potasio. Otros síntomas adversos son la astenia, náusea, cefalea, edema, artralgias y el engrosamiento endometrial.⁵⁹ Es importante interrogar exhaustivamente sobre síntomas compatibles con insuficiencia adrenal, descrita en 4-16% de casos.^{75,76} Si bien los resultados con la mifepristona son buenos, en general se considera un tratamiento de segunda línea, sobre todo porque se necesita más experiencia, en especial si los pacientes lo van a recibir a largo plazo.

1.2.2.4 Tratamiento combinado

Los distintos mecanismos de acción de los fármacos utilizados en el tratamiento del hipercortisolismo de la EC hacen posible su tratamiento combinado. El desarrollo reciente de esta práctica y su interés radica en la dificultad para controlar la secreción hormonal en algunos pacientes. Sobre el papel, las ventajas del tratamiento combinado son conseguir un control más rápido del hipercortisolismo, usar dosis menores de cada

fármaco y por lo tanto tener menores efectos secundarios, y, además, en algunos casos, potenciar los efectos de los fármacos sobre la secreción de ACTH en las corticotropas tumorales.^{64,77}

Se han usado varias combinaciones de fármacos, aunque los trabajos publicados al respecto incluyen un número muy pequeño de pacientes. Una combinación muy interesante es la que está dirigida a los receptores SST5 y D2, ambos muy expresados por los corticotropinomas. Hay datos de estudios *in vitro* que han demostrado que estos dos receptores interactúan físicamente a través de una hetero-oligomerización para crear un receptor nuevo con una mayor actividad funcional.⁷⁷ Este posible efecto sinérgico aumentaría la eficacia terapéutica de la combinación.⁶⁴ Así, un estudio que asoció pasireótide y cabergolina, normalizó el CLU en 53% de los pacientes; a los restantes se les añadió una dosis baja de ketoconazol, consiguiendo finalmente el control hormonal en el 88% de pacientes con la triple terapia.⁷⁸ Otros trabajos han asociado cabergolina con ketoconazol y han conseguido la remisión bioquímica de la enfermedad en 66.7% de pacientes tras 6 meses de tratamiento, usando dosis bajas de ambos fármacos. Por último, también se han combinado distintos inhibidores de la esteroidogénesis, considerando que cada uno de ellos actúa en un punto distinto de la cascada de producción de cortisol.

El tratamiento combinado para esta enfermedad es un concepto interesante, sin embargo, habrá que adquirir más experiencia para que esta práctica pueda ser recomendada de manera habitual.

1.2.3 ADRENALECTOMIA BILATERAL

La adrenalectomía bilateral es un tratamiento definitivo y seguro para los pacientes con EC recidivante o persistente. Su principal ventaja es que revierte el hipercortisolismo en todos los pacientes de una manera inmediata y en general duradera. Sin embargo, se suele reservar para aquellos casos en los que el resto de modalidades terapéuticas han sido ineficaces ya que conlleva el desarrollo de insuficiencia suprarrenal y el reemplazo con glucocorticoides y mineralocorticoides de por vida, con las consecuentes complicaciones derivadas de ello.

Desde la década de los 90 la técnica quirúrgica más utilizada es la laparoscópica; previamente la adrenalectomía se realizaba de mediante cirugía abierta, por vía retroperitoneal o transabdominal. Si bien no existen estudios prospectivos comparativos entre ambas vías, está claro que la laparoscópica ocasiona menos dolor, menos complicaciones perioperatorias, una menor estancia hospitalaria y mayor satisfacción del paciente.^{79,80} Las principales complicaciones de la intervención incluyen el sangrado, la fragmentación de la glándula, los hematomas en la herida, las hernias incisionales, la lesión de órganos internos, y la necesidad de conversión a la vía abierta, que suele ocurrir en alrededor de un 3% de ocasiones.⁸⁰

La eficacia de la adrenalectomía bilateral es prácticamente del 100%. No obstante, se ha descrito recidiva del hipercortisolismo tras la intervención incluso hasta en un 10% de pacientes,⁵⁰ si bien una revisión sistemática reciente la sitúa en una media de un 2%.⁸¹ La recidiva puede ocurrir por la persistencia de un remanente adrenal tras la intervención o por la presencia de tejido adrenal accesorio ectópico no visualizado.^{79,81}

El tejido residual recibe el estímulo constante y permanente de la ACTH hipofisaria, de forma que con el tiempo se vuela a producir un exceso hormonal. El remanente adrenal postoperatorio se ha descrito hasta en un 27% de casos y puede ocurrir, por ejemplo, por la fragmentación intraoperatoria de la glándula.⁸⁰ Por otro lado, encontrar tejido adrenal ectópico no es excepcional, ocurre en más del 10% de pacientes, motivo por el que se insiste mucho es la necesidad de tener una adecuada visualización de las glándulas y hacer una inspección correcta de la grasa periadrenal para poder extirpar adecuadamente este tejido.⁷⁹

La principal preocupación en los pacientes sometidos a una adrenalectomía bilateral es el desarrollo de un síndrome de Nelson. La ausencia de cortisol adrenal impide la retroalimentación negativa sobre el tumor hipofisario que permanece por definición, lo que podría ocasionar una proliferación de corticotropas tumorales. El síndrome de Nelson se caracteriza por niveles elevados de ACTH, hiperpigmentación y un aumento progresivo del tumor hipofisario, que con frecuencia es invasivo, pudiendo en raros casos desarrollar incluso un carcinoma hipofisario.⁵¹ La incidencia de síndrome de Nelson tras la adrenalectomía bilateral por un síndrome de Cushing ACTH dependiente de origen hipofisario, es muy variable, fundamentalmente por las distintas definiciones utilizadas sobre todo en los primeros trabajos, pero se sitúa entre un 8 y hasta un 40% en los estudios con más de 20 años de seguimiento.^{51,79} Se ha descrito una mayor incidencia cuando la adrenalectomía se realiza a edades tempranas, y un teórico menor riesgo en los pacientes que han sido sometidos a RT hipofisaria previa, aunque esto último es debatible.⁵⁰

1.3 LA RADIOTERAPIA HIPOFISARIA EN LA ENFERMEDAD DE CUSHING

La irradiación de la hipófisis se ha usado como tratamiento de la EC desde hace muchas décadas. De hecho, los primeros datos sobre el uso de la radiación para la controlar los adenomas corticotropos son de 1933, cuando Alfred Pattison colocó semillas radioactivas de radón adyacentes a la hipófisis, a través de una vía transfrontal, siguiendo la estela de Harvey Cushing que localizaba ahí el origen de la enfermedad.² La radioterapia (RT) externa tal y como la entendemos hoy se lleva realizando desde hace más de 50 años, tiempo durante el cual ha habido grandes desarrollos y avances técnicos al respecto.

La RT es una modalidad terapéutica de segunda línea en la EC, que se reserva habitualmente para aquellos pacientes con persistencia postquirúrgica o recidiva de la enfermedad tras una cirugía exitosa. Los objetivos de tratamiento son similares a los de las otras alternativas terapéuticas, es decir, controlar la hipersecreción hormonal y el tamaño tumoral, y/o prevenir su crecimiento, ocasionando la mínima morbilidad posible. En algunos centros, la RT se usa como tratamiento primario para aquellos pacientes con contraindicación para la intervención o rechazo a la misma. Es importante señalar que existe un intervalo de tiempo de duración variable entre la administración de la RT y sus efectos sobre el tumor, por lo que, con mucha frecuencia, es necesario asociar el tratamiento médico en espera a que RT sea efectiva.⁵¹

1.3.1 CONCEPTOS BASICOS

1.3.1.1 La radiación ionizante

La Radiación Ionizante (RI) es una forma de radiación con la energía suficiente para separar o desplazar electrones de los átomos o moléculas expuestos.⁸² La ionización es el proceso por el cual se desplaza uno o más electrones del átomo sobre el que incide la radiación originando partículas eléctricamente cargadas (un electrón y un ión con carga positiva) que son las que finalmente suelen producir los efectos biológicos sobre la materia. En ocasiones, la energía transferida no es suficiente para producir el desplazamiento del electrón pero sí consigue elevar a ese electrón de un orbital bajo a uno más alto, fenómeno que se denomina excitación. Los átomos ionizados o excitados pueden fragmentarse o volver a su estado basal. Los efectos biológicos se producen debido a la energía que queda tras la interacción entre la radiación y la materia.⁸³

Según el tipo de ionización que se produce la radiación puede ser directa o indirecta. La RI directa está producida por partículas cargadas (como protones, iones pesados, partículas alfa, etc.) que tienen una energía cinética adecuada para producir por sí mismas una ruptura de la estructura atómica del medio que las absorbe. En cambio, la RI indirecta es producida por la radiación electromagnética, fundamentalmente por fotones (o acumulos de energía) de rayos X y gamma, que producen los efectos en el medio absorbente a través de la generación de electrones secundarios que son los que ocasionan el daño.^{83,84}

Los fotones atraviesan la materia, transfieren su energía y causan ionización básicamente a través de 3 mecanismos:⁸³⁻⁸⁵

1. Efecto Fotoeléctrico: el fotón interactúa con el electrón transfiriéndole toda su energía y desplazándolo fuera del átomo, tras lo cual el fotón desaparece. Es el mecanismo habitual de los fotones de baja energía.
2. Efecto Compton: el fotón interactúa con el electrón cargándolo de energía y desplazándolo fuera del átomo. El electrón, ahora cargado, continúa su viaje ionizando otros niveles y perdiendo su energía. El fotón continúa su trayectoria en una nueva dirección pero con menor energía. Es el efecto habitual de los fotones de energía intermedia.
3. Producción de Pares: el fotón interactúa con la materia, desapareciendo y dejando en su lugar una pareja electrón-positrón, que al tener energías opuestas se alejan uno del otro ahora como partículas ionizantes cargadas de energía. El positrón va perdiendo energía cinética y al final puede unirse al electrón emitiendo entonces 2 fotones que van en direcciones contrarias. La producción de pares es solo posible con fotones de muy alta energía.

1.3.1.2 Efectos de la radiación

Cuando un tejido biológico está expuesto a la radiación ionizante se sucede una serie de eventos a lo largo del tiempo que se pueden resumir en 3 distintas fases:

Fase física.-

Consiste en la interacción entre los fotones y los átomos del tejido biológico, que, como consecuencia, son sujetos a ionización o excitación. Cuando hay suficiente energía en la interacción, los electrones secundarios pueden, a su vez, ionizar o excitar a los átomos cercanos, ocasionando una cascada de ionización. Por cada 1 Gy de radiación absorbida se producen 10^5 ionizaciones dentro del volumen de cada célula de 10 μm de diámetro.⁸⁶

Fase química.-

Durante esta fase los átomos ionizados o excitados interaccionan con otros componentes de la célula ocasionando la ruptura de enlaces químicos y dando lugar a la formación de moléculas rotas o radicales libres que se producen en menos de segundos después de la interacción física.⁸⁶ Los radicales libres son fragmentos de moléculas con una carga no equilibrada, lo que los hace muy reactivos con el resto de elementos de la célula, y ocasionan una cascada de reacciones químicas que persigue equilibrar su carga electrónica.⁸³

Fase biológica.-

Los radicales libres interaccionan con sus moléculas vecinas, rompiendo enlaces químicos, y dando lugar a cambios en el ADN u otras macromoléculas como los lípidos, lo que a su vez produce daños en la estructura de la célula, como por ejemplo en la membrana celular.^{83,85} Una vez que los daños biológicos tienen lugar, la célula intenta repararlos, en general con mucha efectividad. Cuando no lo consigue, la célula muere; en otras ocasiones repara el daño y sobrevive pero con cambios biológicos que se pueden expresar incluso años después de la interacción con la radiación.⁸⁶

Todos estos efectos de la radiación ionizante pueden ser generados de forma directa o indirecta. Se considera que el efecto es directo cuando la radiación depositada actúa directamente sobre una molécula crítica de la célula (por ejemplo el DNA) ocasionando la ionización, ruptura de enlaces químicos, y dando lugar a los efectos biológicos. La acción directa es el proceso dominante de interacción de las partículas con una alta transferencia lineal de energía, como los neutrones o partículas alfa.⁸⁵ Los efectos indirectos son aquellos producidos cuando la energía de los fotones interactúa primero con otras moléculas, fundamentalmente con el agua, ocasionando su ionización y generando radicales libres en un proceso llamado radiólisis del agua.⁸³ Los radicales libres entonces se extienden al resto de la célula produciendo los daños biológicos. Los efectos indirectos son la principal forma de daño biológico de las radiaciones con menor transferencia lineal de energía, como los rayos X.⁸⁵

1.3.1.3 Daño y reparación del ADN

La radiación ionizante deposita su energía de forma dispersa en la célula afectando a todas sus moléculas, pero el alcance del daño no es el mismo para todas ellas. La mayor parte de moléculas tiene varias copias dentro de la misma célula y sufre un proceso de recambio rápido, por lo que el daño de algunas de éstas no es un evento crítico. Sin embargo, el ADN tiene solo 2 copias y un recambio bastante más lento, motivo por el cual su afectación puede ser crítica y ocasionar la muerte celular.⁸² Para la célula no es lo mismo la ionización del citoplasma, por ejemplo, que la del núcleo, donde se aloja el ADN.

La radiación puede ocasionar varios tipos de lesiones en el ADN como por ejemplo: la rotura simple de cadena en el enlace fosfodiéster (entre el fosfato y la desoxirribosa), la rotura doble de cadena en la que se rompen las dos hebras de ADN en sitios muy próximos, la lesión en las bases nitrogenadas, el entrecruzamiento del ADN y las proteínas, o el entrecruzamiento entre distintos tipo de proteínas nucleares (histonas y no histonas).⁸³ Un Gy de radiación producirá aproximadamente 10^5 ionizaciones, más de 1000 lesiones en las bases nitrogenadas, 1000 roturas simples de cadena, y entre 20 y 40 roturas dobles de cadena.^{82,86} Como se ve, el daño producido por la radiación es extenso, pero no todas las lesiones son igual de críticas: las roturas dobles de cadena son las que tienen más importancia porque son más difíciles de reparar.⁸³

En vista de la importancia del ADN en la supervivencia celular, las células han desarrollado mecanismos para preservarlo y también para repararlo de las constantes agresiones exteriores del medio. La respuesta celular al daño del DNA comienza por unos sofisticados sistemas de detección y calibración del mismo. Cuando se considera que el daño es demasiado extenso la célula atraviesa una muerte celular programada o apoptosis. Cuando la lesión es reparable, se ponen en marcha los mecanismos enzimáticos de reparación que actúan en los distintos tipos de daño.⁸²

1.3.1.4 Efectos sobre el ciclo celular

Las poblaciones celulares se renuevan atravesando constantemente el ciclo celular, que es el conjunto ordenado de eventos que culmina con el crecimiento de la célula y la división en células hijas. El ciclo celular normal de una célula somática dura entre 10 y 40 horas, mientras que el de una célula madre dura en torno a 10 días.⁸⁵ Este ciclo consta de varias fases, siendo las principales la fase M que es en la cual tiene lugar la mitosis o división celular y suele ocupar un 5% del ciclo celular, y la fase S que es la fase durante la cual se produce síntesis de ADN y puede ocupar hasta un 50% del ciclo. Estas dos fases están separadas por dos intervalos o “gaps” llamados G1, el que sucede tras la fase M y ocupa en torno a un 30% de cada ciclo celular, y G2, que ocurre tras la fase S y dura un 15% del ciclo.⁸³ En las fases G se producen varios procesos metabólicos que ayudan a la síntesis de ADN o a la división celular. En muchas células adultas existe además una fase G0, que ocurre tras la fase M, y que es una etapa de quiescencia durante la cual la célula permanece quieta; cuando hay estímulos mitogénicos sostenidos la célula sale de la fase G0 y continúa el ciclo celular⁸⁷ (figura 1.2).

Un dato importante en el ciclo celular es la existencia de puntos de control o ‘checkpoint’ entre las fases. Habitualmente hay puntos de control entre G1/S y entre G2/M que sirven para verificar la exactitud del procesamiento genómico.⁸³ Cuando la célula está expuesta a la radiación ionizante hay una activación de puntos de control del daño del ADN en los que se puede bloquear o enlentecer la progresión de la célula hacia la siguiente fase.⁸² Hay un punto en G1, que previene la entrada en la fase S, otro en S, que enlentece la progresión a lo largo de la fase S, otro llamado G2 precoz, que previene la entrada de la célula en la mitosis, y el último que es el G2 tardío, que favorece la permanencia de las células en G2.⁸² Estos puntos de control son importantes para favorecer la reparación del daño del ADN y prevenir las mutaciones que podrían ocurrir de lo contrario. La radiación activa los puntos de control gracias a la inhibición de

complejos específicos formados por ciclinas y quinasas dependientes de ciclinas (ciclina/CDK).⁸⁷

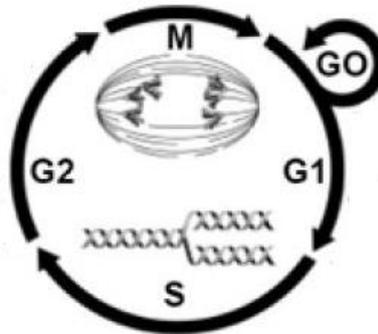


Figura 1.2 El ciclo celular. G1: gap 1, S: síntesis de ADN, G2: gap 2, M: mitosis, G0: fase de quiescencia. Modificado de ⁸⁷.

La sensibilidad a la radiación es distinta a lo largo del ciclo celular. En general la fase más radiorresistente es la fase S, ya que durante la misma está activa toda la maquinaria para sintetizar ADN, que es la misma que podría actuar para reparar sobre la marcha un daño ocurrido durante este periodo.⁸³ Las fases más radiosensibles son la M y G2 tardía.⁸⁵ Cuando el daño al ADN ocurre en la fase M no hay tiempo para repararlo antes de la división celular, lo que da lugar, en muchas ocasiones, a las llamadas mitosis catastróficas; mientras que cuando el daño sucede en la fase G2 tardía (una vez pasado el punto de control G2 tardío) no se produce la detención en G2, por lo que no hay una adecuada reparación del ADN antes de que comience la mitosis, que por lo tanto será defectuosa y podrá acabar conllevando la muerte celular.⁸² La fase G1 tiene un estado intermedio de sensibilidad a la radiación. Sobre esta base, se ha intentado modificar la fase del ciclo celular en los tumores para hacerlos más sensibles a la radiación pero ninguno de los intentos ha tenido éxito.⁸³

1.3.1.5 Consecuencias celulares de la radiación

Las consecuencias de la radiación sobre las células de forma individual dependen de varios factores, pero fundamentalmente del tipo de daño infligido. El daño ocasionado por la radiación puede ser de 3 tipos: el primero es el daño letal, que se trata de un daño irreversible e irreparable que conlleva la muerte celular; el segundo es el daño subletal, que es aquel que se puede reparar a no ser que la célula sea expuesta a un nuevo daño subletal en cuyo caso la lesión puede potencialmente convertirse en letal; y el tercero es el daño letal potencial que es un daño que se puede solucionar por medio de la reparación cuando se permite que las células permanezcan en un estado basal sin dividirse.⁸⁵

Dependiendo de la gravedad del daño, el momento del ciclo celular, la radiosensibilidad individual de la célula, entre otros, las posibles consecuencias celulares de la radiación son el retraso en la división celular, la muerte celular, el fallo reproductivo, la inestabilidad genómica, la mutación, la transformación, la adaptación,

o, cuando el daño infligido no es grave y la célula está en un periodo de radiorresistencia, la ausencia de afectación.⁸⁵

El tratamiento de tumores con RT persigue la muerte de las células tumorales como consecuencia principal de la exposición a la radiación, por lo que es muy importante conocer lo que es la muerte celular. Desde el punto de vista radiobiológico, la muerte celular se define como la pérdida de integridad reproductiva de una célula, lo que no implica necesariamente su destrucción física inmediata.^{83,88} Cuando una célula pierde su capacidad clonogénica el resultado es equivalente a una muerte celular a largo plazo, aunque la célula sobreviva físicamente al inicio.

Los principales mecanismos de muerte celular o de pérdida de la integridad reproductiva son la apoptosis, la autofagia, la necrosis, la senescencia y la mitosis catastrófica.^{83,88} Todos ellos conllevan finalmente la muerte celular, aunque esto tarde en ocurrir. La célula puede elegir una de estas formas de muerte celular programada en función de su tipo, del daño infligido, del momento en que ocurre el daño, y de las características propias de cada tumor.

La apoptosis es una forma altamente regulada de muerte celular programada y constituye una parte fisiológica de muchos procesos, como el desarrollo embrionario, el sistema inmune, entre otros. Se caracteriza por la condensación de la cromatina, la fragmentación del núcleo y el ADN, la permeabilización de la membrana celular, y la formación de cuerpos apoptóticos, todo ello mediado por la acción de caspasas.⁸³ La apoptosis se puede iniciar por señales internas, como el daño del ADN, siendo este el principal mecanismo de activación tras la radiación, o por señales generadas externamente en tejidos vecinos, como el factor de necrosis tumoral.⁸⁸ La apoptosis inducida por la irradiación se asocia a la expresión de una variedad de genes y proteínas como el gen *p53*, que favorece la apoptosis, el gen *bax*, que también promueve la muerte celular programada, o el gen *bcl-2* que la bloquea.⁸⁹ No está claro por qué en algunas células la radiación conlleva una respuesta apoptótica muy importante y por qué en otras esto no sucede, pero podría tener relación con el balance en la expresión de estas proteínas (y otras) inducidas por la radiación.^{87,89}

La autofagia es un proceso por el cual la célula digiere partes de su propio citoplasma para generar macromoléculas y energía. Morfológicamente hay condensación parcial de la cromatina, permeabilización de la membrana y formación de vesículas autofágicas. Se activa en respuesta a situaciones intracelulares como el déficit de nutrientes o falta de factores de crecimiento, y se ha visto también como respuesta a la radiación.⁸⁸

La necrosis es una forma de muerte celular caótica e irreversible que ocurre como respuesta a daños graves sobre la célula. Se caracteriza por edema celular, deformación de la membrana, ruptura de los órganos intracelulares y liberación de enzimas lisosómicas que atacan a la célula.⁸⁸ Ocurre como respuesta a la radiación pero es más frecuente cuando se usan dosis altas.⁸³

La senescencia se observa cuando las células dejan de dividirse con el tiempo. Las células están metabólicamente activas pero permanecen en un estado de detención (habitualmente en fase G0) de tal forma que no pueden replicarse y contribuir a la recuperación tisular tras la radiación.⁸⁸ Las células senescentes se caracterizan por un

ligero edema, contacto intercelular escaso, aumento de la poliploidía y acortamiento de los telómeros.⁸³ La radiación produce una senescencia prematura en muchas células y característicamente también en los fibroblastos, que no suelen sufrir apoptosis, lo que contribuye a la fibrosis cutánea inducida por la radiación.⁸⁸ La senescencia explica la resolución o curación tardías que algunos tumores experimentan tras el tratamiento con RT.⁸⁷

La mitosis catastrófica es la muerte celular que ocurre o sigue a una mitosis aberrante. Ocurre cuando la célula entra en la fase M sin haber podido reparar adecuadamente el daño del ADN. Las aberraciones cromosómicas impiden una adecuada división celular y traspaso del material genético a la siguiente generación.⁸⁸ El punto de control G2 tardío previene esta entrada precoz en la mitosis, pero cuando la exposición a la radiación encuentra a la célula en una fase G2 tardía del ciclo, ese punto de control ya ha pasado y la progresión de la célula en el ciclo celular no se puede detener, dando lugar a una mitosis aberrante.⁸² Ocurre en las primeras divisiones tras la radiación y es más frecuente después de dosis altas.⁸³ Además, a su vez puede activar los otros mecanismos de muerte celular programada.

La radiación induce todas las formas de muerte celular y no es fácil determinar cuál es la más importante de ellas. De manera muy general, se puede decir que las muertes celulares en una etapa precoz tras la radiación suelen ser debidas a la apoptosis, mientras que las muertes en un plazo más largo pueden deberse a todos los mecanismos o a la mitosis catastrófica, que induce a su vez el resto de vías de muerte celular.⁸⁸

1.3.1.6 Efectos de la radiación sobre el tumor

Desde el punto de vista radiobiológico, el objetivo de la RT curativa es el control local del tumor. La regresión del tumor como tal no es siempre un objetivo factible biológicamente y, además, no hay que olvidar que conseguir que un tumor no crezca, de por sí ya conlleva una mejor supervivencia de los pacientes.⁹⁰ Para lograr el control tumoral, todas las células madre o células con capacidad clonogénica de la lesión deben ser inactivadas. La probabilidad de control local del tumor tiene una relación cuantitativa bastante establecida con el número de células clonogénicas y la dosis de radiación; pero, además, hay otros factores en juego, como los derivados de elementos propios del microambiente tumoral y de la respuesta del tumor a la radiación.⁸³

Cuando la radiación es capaz de esterilizar todas las células con capacidad de reproducirse se consigue controlar el tumor. Una dosis de radiación induce un número de muertes de células madre distribuido espacialmente al azar, de tal forma que es posible que varias células reciban más de una “dosis letal”, mientras que alguna no reciba ninguna.⁹⁰ La capacidad de reproducción de esa célula que no ha recibido una dosis letal, conllevaría su división y generación de nuevas células clonogénicas. Por eso, de acuerdo a la estadística de Poisson, la supervivencia de una sola célula clonogénica por tumor implica una probabilidad de control local del tumor de solo 37%.⁹⁰ La solución para esto sería administrar una dosis más alta de radiación y asegurar que todas las células madre reciban al menos una dosis letal, no obstante, esto no es siempre factible debido a la potencial afectación del tejido sano localizado en el trayecto del haz de radiación y los efectos secundarios derivados de ello.

El volumen tumoral es un factor importante en el control local del tumor y la dosis de radiación a administrar. En principio, el volumen tumoral es proporcional al número de células clonogénicas del tumor, y, por lo tanto, los tumores de mayor tamaño podrían requerir mayores dosis de radiación para intentar inactivar todas las células madre y así alcanzar el control local. Sin embargo, no se trata de una relación lineal.⁹⁰

El microambiente tumoral tiene gran influencia en las acciones de la radiación sobre las células. El microambiente de los tumores sólidos se caracteriza por la escasez de nutrientes, la hipoxia y un pH bajo, lo cual se debe fundamentalmente a las alteraciones en la vasculatura tumoral. La concentración de oxígeno (pO₂) en ciertas áreas del tumor puede llegar a ser menor de 5 mm Hg cuando en los tejidos sanos ronda los 10-80 mm Hg.⁸³ Esto tiene mucha importancia debido a que los efectos biológicos de la radiación ionizante sobre las células son fuertemente dependientes del oxígeno. La radiación absorbida por las células produce radicales libres que interactúan y dañan el ADN, pero para que haya una adecuada producción de radicales libres las células deben estar expuestas al oxígeno en el momento de la radiación o segundos después. Las células son muy resistentes a la radiación cuando hay bajos niveles de oxígeno, pero su sensibilidad aumenta rápidamente cuando la pO₂ se incrementa.⁸⁷ La hipoxia tumoral se debe a que la neovasculatura en general es incapaz de cumplir con las demandas de O₂ y nutrientes de un tejido en crecimiento, ya que los neovasos suelen ser primitivos y funcionalmente anormales.⁹¹ Las células hipóxicas son más resistentes a la radiación y por lo tanto su proporción dentro de un tumor afectará notablemente la respuesta tumoral. Una dosis de radiación inactiva las células sensibles, pero quedan vivas las células hipóxicas resistentes.⁸³

1.3.1.7 Efectos de la radiación sobre los tejidos sanos

A pesar de los avances en los sistemas de administración de la radiación, el tratamiento con RT implica irradiar necesariamente una parte de tejido sano por varios motivos. Los tumores suelen infiltrar de forma microscópica el tejido sano circundante por lo que en la planificación del campo a irradiar se incluye siempre un margen de tejido alrededor de la lesión para compensar este hecho. Además, para llegar a su diana, los haces de fotones entran en el cuerpo atravesando tejido sano que recibe, por tanto, una dosis completa de radiación. Por lo tanto, siempre habrá tejidos sanos expuestos a la radiación y a los efectos secundarios derivados de ella.⁹² De acuerdo al sistema lineal-cuadrático, se distinguen dos tipos de tejidos en función de su capacidad reparativa: los de respuesta aguda, que tienen poca capacidad reparativa y un cociente alfa-beta (α/β) alto, y los de respuesta tardía, con capacidad reparativa y un cociente α/β bajo.⁹³ Tomando en cuenta el tiempo, los efectos de la radiación sobre los tejidos sanos se han dividido en agudos y tardíos, fijando como límite entre ambos los 90 días tras haberse iniciado la radiación.^{83,92}

Respuestas/efectos agudos.-

Las respuestas agudas son aquellas que se presentan en los primeros tres meses tras iniciado el tratamiento. Ocurren fundamentalmente en tejidos que tienen poca respuesta reparativa y un cociente α/β alto.⁹³ Suelen ser tejidos con una renovación celular rápida y frecuente como la médula ósea, la epidermis y la mucosa intestinal. La muerte celular normalmente ocurre cuando la célula intenta llevar a cabo la mitosis,

aunque también hay muerte por apoptosis,⁸⁷ sobre todo a nivel vascular donde se ha visto apoptosis de las células endoteliales en las primeras 24 horas tras la irradiación.⁹⁴

En una primera fase hay una respuesta humoral caracterizada por la liberación de sustancias paracrinas y cambios inflamatorios. Posteriormente, hay una reducción en el número de células funcionales o hipoplasia, que es la fase clínicamente más dominante. Si en esta etapa de pérdida celular se alteran las barreras funcionales del organismo habrá propensión a las infecciones.⁹² Finalmente, la recuperación ocurre a partir de las células madre supervivientes dentro del volumen irradiado o en los alrededores, que migran de los márgenes hacia el área irradiada y comienzan la repoblación.⁹²

Algunos ejemplos de respuesta agudas son la leucopenia, la mucositis, y la sequedad o descamación de la piel, que suele ocurrir entre 2-3 semanas después de iniciada la RT. En la mayor parte de los casos, este tipo de respuesta no limita la administración de la RT ya que estos tejidos se recuperan rápidamente, pero en ocasiones sí es un factor limitante, como sucede por ejemplo con la mucositis secundaria a la RT para cánceres de cabeza y cuello.⁸³

Respuestas/efectos tardíos.-

Las respuestas tardías de los tejidos sanos ocurren en tejidos con capacidad de reparación y un cociente α/β bajo, como se ha mencionado anteriormente.⁹³ Tienen lugar en prácticamente todos los órganos, sobre todo en aquellos cuyas células parenquimatosas se dividen con menos frecuencia, aunque también incluyen las respuestas del tejido conectivo y vascular. Como estas células se dividen poco, la muerte ligada a la mitosis ocurre de forma más tardía, cuando la célula intenta dividirse, pero también se ha visto muerte celular tardía debido a apoptosis.⁸³ Se produce una pérdida de células funcionales; cuanto mayor es la pérdida funcional inicial, mayor será la afectación a largo plazo. Por eso, las respuestas tardías sí son un limitante para la dosis que se puede administrar al paciente.⁸⁷

Además de la afectación de las células parenquimatosas, otro factor importante en la patogénesis de las respuestas tardías es la exposición de las células endoteliales vasculares y los fibroblastos del tejido conectivo a la radiación ionizante. La irradiación afecta sobre todo a los capilares y arterias de pequeño tamaño, siendo las venas menos sensibles a su efecto.⁹⁵ A nivel capilar produce la separación de las células de la lámina basal, pinocitosis celular, trombosis y pérdida de segmentos capilares enteros lo que ocasiona isquemia.⁸⁹ Así, los capilares muestran cambios morfológicos importantes y un marcado cambio en la distribución del tamaño de la microvasculatura hacia diámetros más grandes como consecuencia de la obliteración capilar y dilatación de los vasos restantes.⁹⁴ Las células endoteliales son las más radiosensibles de la pared vascular y sin embargo presentan una gran capacidad de reparación y recuperación tras la agresión inducida por la irradiación. Tras una pérdida celular inicial las células endoteliales proliferan de forma anormal lo que puede ocasionar oclusión luminal y pérdida de la masa capilar.⁸⁹ A nivel arterial, en los vasos de pequeño (<100 μm) y mediano calibre (100-500 μm) se evidencia fibrosis de la adventicia, hialización medial y acumulación de células espumosas en la íntima. Las arterias de mayor tamaño (>500 μm) son más radioresistentes, probablemente debido a la protección otorgada por su pared muscular, pero aun así puede presentar proliferación de la íntima, trombosis, aterosclerosis, ruptura, fístula y aneurismas.^{89,95} Es muy frecuente además ver

telangiectasias en los tejidos irradiados, ya sea por afectación de las células endoteliales en sí o por la pérdida del músculo liso que rodea los capilares de mayor tamaño y que favorece su dilatación.⁹² Por otro lado, la irradiación favorece la diferenciación irreversible de fibroblastos en fibrocitos post-mitóticos que aumentan la síntesis y deposición extracelular de colágeno, y además disminuye la degradación del mismo.⁹⁴ Por estos motivos, la fibrosis es un rasgo característico de las respuestas tardías a la radiación.⁸³

El volumen y la arquitectura del tejido irradiado son elementos que también influyen en la respuesta tardía de los tejidos sanos.⁸³ Los órganos pueden tener estructuradas sus subunidades funcionales de dos maneras: en paralelo y en serie. Se considera una subunidad funcional a la estructura anatómica que es capaz de surgir de una única célula clonogénica. En los órganos con estructura en paralelo las subunidades funcionales trabajan de manera independiente, por lo que la función del órgano se ve comprometida solo si la radiación afecta muchas subunidades funcionales. En ellos, el volumen total irradiado y la distribución de la dosis total administrada influyen en el riesgo de complicaciones a largo plazo.⁹⁶ Algunos órganos con organización fundamentalmente en paralelo son el pulmón, el hígado y el riñón.⁸⁷ En los órganos con arquitectura en serie, la función de todo el órgano depende del funcionamiento individual de cada una de sus subunidades, por lo que la inactivación de solo una de ellas puede ocasionar daños. En este tipo de órganos, lo que determina el riesgo de complicaciones es la presencia de “puntos calientes” de irradiación, y no tanto el volumen o la distribución de la dosis. Algunos órganos con estructura en serie son el esófago, el intestino y la medula espinal.⁹⁶ Por último, también hay órganos que no tienen ninguna de las dos arquitecturas mencionadas, como el cerebro o el ojo, en los que cada área específica ejerce una función. La tolerancia a la radiación en ellos dependerá más de qué área está siendo irradiada y no tanto del volumen total, porque el daño de una región pequeña puede ocasionar la pérdida completa de una función.⁹⁶

El sistema nervioso central (SNC) es un órgano de respuesta tardía menos sensible a la radiación que otros como el pulmón o el riñón, pero en el que los daños pueden tener consecuencias graves.⁹² Se estima que el cociente α/β del parénquima cerebral es de aproximadamente 2-3, pero contiene áreas de gran sensibilidad como la vía óptica, el tronco o los pares craneales.⁹³ Los efectos de la irradiación a nivel cerebral dependen de varios factores, sobre todo de la dosis y el volumen, como en todos los tejidos de respuesta tardía, pero también de la población diana a la que se ocasiona el daño y de los mecanismos de respuesta a éste.⁹³

En una primera fase, de días o semanas de duración tras la irradiación del SNC, se puede producir una disrupción de la barrera hematoencefálica, debido a la apoptosis de las células endoteliales, lo que conlleva la formación de edema cerebral. Clínicamente lo más habitual es que el paciente esté asintomático, aunque puede presentar mareo, cefalea, náusea y empeoramiento de los déficits neurológicos subyacentes. Los daños en esta fase son reversibles y, si hay síntomas, éstos mejoran con corticoterapia.⁹⁷ Radiológicamente se expresan como una anomalía precoz en la señal T2 de la RM o puede no haber ninguna alteración.⁹³ Los efectos subagudos se presentan 1 a 6 meses tras el tratamiento radioterápico y se caracterizan por la desmielinización transitoria de la sustancia blanca. Al igual que en la fase anterior, normalmente no se produce sintomatología clínica, si bien el paciente puede tener síntomas similares a los de la fase aguda, pudiendo además presentar somnolencia y

cambios en la función cognitiva. Se trata también de una fase reversible y normalmente los síntomas son transitorios y se resuelven tras unos meses.⁹⁷ En esta fase tampoco suele haber mucha afectación radiológica, pero en ocasiones se pueden observar anomalías metabólicas en el PET.⁹³ Los efectos tardíos de la irradiación comienzan a partir del sexto mes, pueden ocurrir varios años tras el tratamiento y no son reversibles. Se deben al daño vascular que ocasiona obliteración de los vasos e isquemia; se produce una desmielinización más permanente de la materia blanca e incluso necrosis cerebral.^{92,93,97} Los síntomas son variables y dependen sobre todo del área neuronatómica afectada. El espectro clínico es amplio y abarca desde la ausencia de síntomas, los defectos específicos de área afectada (por ejemplo déficit visual, deterioro neurocognitivo, entre otros) y, en los casos con afectación grave, convulsiones y aumento de la presión intracraneal.⁹⁷ Además, hay daños en la sustancia gris asociados con alteraciones vasculares como telangiectasias y hemorragia focal. El cerebro de los niños es mucho más sensible a la radiación que el de los adultos.⁹²

Es importante recordar que el riesgo de todas estas respuestas tardías depende fundamentalmente de la dosis y el volumen, disminuyendo claramente cuanto más pequeña es la dosis usada y menor el volumen.^{87,93}

1.3.1.8 El índice terapéutico

El objetivo de la RT es administrar una cantidad suficiente de energía al tumor ocasionando el menor daño posible al tejido sano expuesto. Para ello, en la planificación del tratamiento se calculan dos curvas de probabilidad o de dosis/respuesta: la probabilidad de control tumoral y la probabilidad de complicaciones del tejido sano. Ambas curvas tienen una forma sigmoidea y relacionan la probabilidad de obtener cada objetivo frente a un rango determinado de dosis⁸⁵ (figura 1.3).

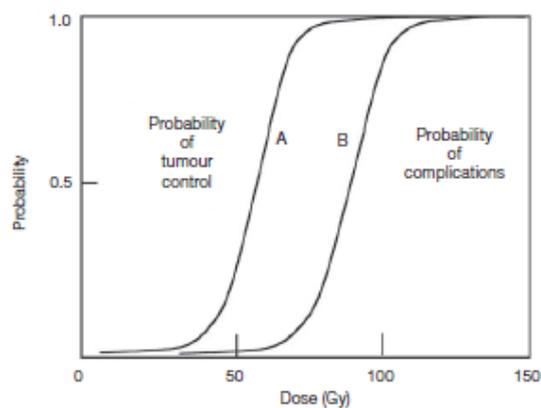


Figura 1.3 El principio del índice terapéutico. Curva A: curva de probabilidad del control tumoral. Curva B: curva de probabilidad de complicaciones del tejido sano.⁸⁵

De la relación adecuada entre ambas curvas dosis/respuesta depende el éxito de la RT. Lo ideal es conseguir una técnica de administración del tratamiento que maximice la probabilidad de control tumoral minimizando, a la vez, la probabilidad de complicaciones del tejido sano.⁸⁵ Desde este principio nace el concepto de índice

terapéutico que se define como el porcentaje de control tumoral que se obtiene para un nivel dado de complicaciones del tejido sano.⁸⁷ De forma habitual se considera un buen índice terapéutico aquel que consigue una probabilidad de control tumoral alta con menos de 5% de probabilidad de complicaciones del tejido sano a 5 años. Cuanto más a la izquierda esté la curva de control tumoral, y más separada esté de la curva de complicaciones del tejido sano, más radiosensible será el tumor y mejor será el índice terapéutico.⁸³

1.3.1.9 El fraccionamiento

El objetivo de maximizar la respuesta tumoral con un nivel normal de complicaciones del tejido sano ha sido llevado a cabo en los últimos 90 años de práctica de la RT mediante el fraccionamiento de la dosis total de radiación.⁹⁸ La tolerancia del tejido sano es mayor cuando se fracciona la dosis total a lo largo de varios días, porque así se favorece la reparación del tejido en el intervalo entre fracciones y la proliferación de las células supervivientes. Además, los tejidos sanos tienen mayor capacidad de reparación que las células tumores.⁸³ Todo esto permite administrar una dosis mayor para alcanzar el efecto biológico sobre el tumor, manteniendo las respuestas tardías de los tejidos sanos en un nivel aceptable, y mejorando, por lo tanto, el índice terapéutico. Por este motivo, los regímenes fraccionados de RT han sido la modalidad estándar de tratamiento en las últimas décadas.⁸⁵

La base del fraccionamiento en la RT está asentada en 5 factores biológicos denominados las 5 “Rs” que son la reparación, la repoblación, la redistribución, la reoxigenación y la radiosensibilidad. Los 4 primeros factores fueron descritos por Withers en 1975 y, posteriormente, Steel añadió la radiosensibilidad en la década de los 90.⁹⁸

Reparación.-

La mayor parte del daño inducido por la radiación puede ser reparado. La reparación es el proceso por el cual el funcionamiento de las macromoléculas celulares se recupera; por ejemplo, en el caso del ADN consiste en unir las rupturas de cadena producidas por los radicales libres.⁹⁰ Ocurre solo cuando se deja suficiente tiempo entre fracciones y cuando el daño ocasionado es subletal. El tiempo de reparación depende de cada tejido, pero se empieza a ver recuperación del daño subletal entre 15 y 60 minutos después de la dosis, y se completa entre 4 y 24 horas después.^{87,90}

Repoblación.-

Cada dosis de radiación reduce la población de células clonogénicas, tanto en el tumor como en los tejidos sanos, pero las células supervivientes pueden proliferar y repoblar la lesión.⁹⁰ La repoblación puede ocurrir durante el tratamiento fraccionado lo que reduce la respuesta a la radiación. La repoblación es un factor importante en los tejidos de respuesta aguda o en los tumores con rápida proliferación, mientras que en los tejidos de respuesta tardía es menos determinante, ya que éstos tienen menos muerte celular temprana y producen menos respuesta proliferativa precoz.⁸⁷ La repoblación es más probable hacia el final del tratamiento fraccionado, y es el principal responsable del llamado “factor tiempo” en la RT fraccionada. Hay varios factores que aceleran la proliferación celular como la tasa de pérdida celular y la mejoría en la oxigenación.⁹⁰ La repoblación se lleva a cabo por varios mecanismos celulares, como la pérdida de la

división asimétrica, la aceleración de la proliferación de células madre, o las divisiones abortivas.⁹⁹

Redistribución.-

La distinta radiosensibilidad de las células según la fase del ciclo celular en que se encuentren hace que, tras una dosis de radiación, la mayor parte de células estén en una fase radiorresistente, ya que las que estaban en una fase radiosensible, se habrán inactivado.⁸⁷ Por lo tanto, tras la radiación habrá un cierto grado de sincronía en las células supervivientes y estas células tenderán a ir hacia la fase S y serán, por lo tanto, radioresistentes. Sin embargo, según pasa el tiempo, las células clonogénicas supervivientes tenderán a presentar la misma distribución que antes de la radiación, fenómeno que se denomina redistribución.⁹⁰ La redistribución en el ciclo celular hará que parte de las células supervivientes entren en una fase más radiosensible y puedan ser inactivadas por la siguiente dosis de RT.

Reoxigenación.-

Una dosis de radiación ocasiona la muerte de las células bien oxigenadas y radiosensibles, por lo que, justo después de la administración de una fracción, las células supervivientes serán predominantemente hipóxicas y radiorresistentes. Sin embargo, con el tiempo, una fracción de células supervivientes hipóxicas gana acceso al oxígeno en un fenómeno denominado reoxigenación, que permite que las células vuelvan a ser sensibles a las dosis subsecuentes de tratamiento.⁸⁷ La velocidad con la que esto ocurre es muy variable, pudiendo ocurrir en unas pocas horas o en varios días. Cuando ocurre en poco tiempo, suele deberse a la recirculación de sangre en vasos que estaban temporalmente cerrados; en cambio, la reoxigenación que tiene lugar en periodos más largos, suele deberse a la disminución en la utilización de oxígeno por las células inactivadas por la radiación y al acercamiento de las células supervivientes a los vasos debido a la pérdida celular y a la reducción del tamaño del tumor.⁹¹ La reoxigenación es la causa fundamental del aumento de radiosensibilidad que muestran los tumores durante la RT fraccionada, y la principal razón por la que el fraccionamiento mejora el índice terapéutico en comparación con los tratamientos en dosis única.⁸⁷

Radiosensibilidad.-

La radiosensibilidad es el factor más recientemente añadido al grupo y hace referencia a la capacidad intrínseca de cada tejido de ser más o menos sensible a la radiación.⁹⁸ Hay muchos factores que influyen sobre la radiosensibilidad individual de un grupo de células; pero, en general, se considera que las células más sensibles son aquellas bien nutridas, con actividad metabólica alta y una tasa de recambio rápido, mientras que las células muy diferenciadas con escasas divisiones tienden a ser más radiorresistentes.

Los tejidos tanto sanos y como tumorales reciben la influencia de estos factores de distinta forma. La redistribución y reoxigenación aumentarán la muerte celular al llevar a las células a una fase más radiosensible, mientras que la reparación y la repoblación aumentarán la supervivencia celular permitiendo a las células recuperarse tras una dosis y proliferar en los periodos entre dosis.⁹⁸ Del balance entre estos factores depende la respuesta biológica de los tumores al tratamiento fraccionado con RT.

1.3.2 TIPOS DE RADIOTERAPIA

A lo largo del tiempo ha habido muchos cambios en el tratamiento radioterápico. Los avances se han visto en todo los campos, tanto en las técnicas de administración de la radiación, como en las de localización, imagen, e inmovilización. Por lo tanto, en la actualidad existe una variedad de técnicas, cada una de ellas con sus propias particularidades. El tratamiento con RT externa consiste en un proceso laborioso que comienza con la identificación anatómica de la lesión, el diseño del sistema de inmovilización del paciente, la planificación y simulación del tratamiento a administrar, el cálculo y la prescripción de la dosis, la administración propiamente dicha, y posteriormente la evaluación del proceso. A continuación se describen brevemente los principales tipos de RT externa disponibles para las lesiones hipofisarias.

1.3.2.1 La radioterapia convencional

La Radioterapia Convencional fue el tratamiento estándar para las lesiones hipofisarias durante muchos años. Consiste fundamentalmente en la administración sobre la lesión de 2 o 3 haces de fotones, generados por un acelerador lineal. Cuando este tipo de RT se llevaba a cabo, las técnicas de imagen no estaban tan avanzadas como en la actualidad y la localización anatómica de la lesión se realizaba principalmente sobre la base de radiografías, y, solo en los últimos años, mediante la Tomografía Computarizada (TC). La planificación del tratamiento, por lo tanto, se llevaba a cabo en dos dimensiones (2D), con ayuda de radiografías de alta calidad, que permitían identificar bien los puntos de referencia óseos, delinear el contorno del paciente y el área a tratar, y luego determinar los campos a usarse. De igual forma, la simulación del tratamiento se llevaba a cabo en 2D, con la ayuda de tubos de rayos X colocados de manera similar al acelerador lineal en las unidades de tratamiento, de tal forma que se pudiera reproducir el resultado de la planificación.¹⁰⁰ Este hecho de planificar y simular el tratamiento de forma bidimensional es lo que diferencia esta técnica de otras más modernas, y es a lo que actualmente se refiere el término de “convencional”.

La disposición habitual de los haces de fotones en la RT convencional consiste en 2 haces paralelos y opuestos, dirigidos el uno al otro desde sitios anatómicos opuestos, con un eje central coincidente, y teniendo en general como punto de entrada la región temporal. Esta disposición paralela y opuesta consigue un solapamiento entre ambos rayos a nivel central, obteniendo así una mayor dosis en el volumen diana y menor en el camino del haz, con una distribución uniforme de la dosis.¹⁰⁰ También se puede usar la técnica de 3 campos, que utiliza un campo frontal además de los 2 campos laterales paralelos y opuestos, y la arcoterapia. En la planificación del tratamiento, además del volumen blanco a tratar a nivel hipofisario, se añade un margen de seguridad de en torno a 10-20 mm. para compensar posibles errores o incertidumbres en la planificación. Con este tipo de RT, los lóbulos temporales, la vía óptica y el hipotálamo reciben una dosis similar a la de la lesión. El tratamiento se lleva a cabo de forma fraccionada, administrando 5 fracciones semanales, de alrededor de 1,7-2 Gy por fracción, durante un periodo aproximado de 5-6 semanas para alcanzar una dosis total de 45-54 Gy.^{101,102}

1.3.2.2 La radioterapia conformada 3D

El desarrollo de la RT conformada se produjo a partir de los avances en las técnicas de imagen que permitieron obtener una imagen más detallada de la anatomía del paciente y, por lo tanto, realizar la simulación y la planificación del tratamiento radioterápico en 3 dimensiones (3D), usando sistemas computarizados para el procesado de las imágenes obtenidas por TC. Esta planificación en 3D es la diferencia fundamental con la RT convencional, porque permite identificar mejor el volumen tumoral y sus relaciones con otras estructuras críticas, y de esta forma conformar mejor el campo a tratar.¹⁰³ Además, en los últimos años se incorporó el uso de imágenes de RM. Este tipo de RT tiene también otros avances importantes en la forma de administración, la inmovilización, entre otros. La RT conformada está disponible comercialmente desde la década de 1990 y se ha convertido en el tratamiento habitual para las lesiones hipofisarias en la actualidad.

La inmovilización del paciente es un paso indispensable para asegurar una administración precisa del tratamiento. Los sistemas de inmovilización son fabricados de forma individual para cada paciente y habitualmente consisten en máscaras termoplásticas ligeras, que permiten reposicionar al paciente cada vez de una forma exacta y precisa, minimizar los movimientos internos que, en el caso de la RT intracraneal, son desdeñables, e inmovilizar al paciente durante la administración del tratamiento.^{100,103} La precisión de reposicionamiento con las máscaras habituales es de alrededor de 5-10 mm, aunque es posible usar máscaras más fijas y menos cómodas con una precisión de 2-5 mm.¹⁰⁴

La planificación se realiza sobre la base de imágenes de TC con el paciente en la posición en la que recibirá el tratamiento. En el caso de la RT para procesos intracraneales se realizan cortes de TC cada 3 mm y se obtienen imágenes de RM en T1 que se corregistran o fusionan con las imágenes de la TC.¹⁰⁴ De esta manera, se combinan las ventajas de la RM para definir los tejidos blandos y delimitar correctamente el volumen a tratar, con la información de las densidades y partes óseas obtenidas por la TC.¹⁰⁰ Toda esta información se vuelca posteriormente en los sistemas computarizados de planificación.

La definición del volumen a tratar es un paso fundamental en todo tipo de RT externa. En la planificación hay varios volúmenes a tener en cuenta, definidos en los reportes de la Comisión Internacional de Unidades Radiológicas.¹⁰⁵ El primero es el Volumen Tumoral Macroscópico (Gross Tumor Volume o GTV) que consiste en el área de tejido tumoral demostrable. El Volumen Blanco Clínico (Clinical Target Volume o CTV) es el volumen que contiene el tumor macroscópico (GTV) y toda el área anatómica que pueda contener enfermedad subclínica que deba ser eliminada, que, en el caso de los adenomas hipofisarios, puede incluir el suelo de la silla turca y la pared interna de los senos cavernosos. Tanto el GTV como el CTV son conceptos anatómicos. Una vez definidos, se debe añadir un margen alrededor para compensar una serie de incertidumbres o penumbras, tanto internas, producidas por los movimientos fisiológicos de los órganos que, en el caso de las lesiones intracraneales, son desdeñables, como externas o de configuración, que hacen referencia a la incertidumbre del posicionamiento del paciente o de la alineación de los haces de tratamiento. Esta expansión en 3 dimensiones del volumen a tratar es lo que genera el Volumen Blanco de Configuración (Planning Target Volume o PTV), que es un concepto geométrico,

que se define para seleccionar el tamaño y configuración apropiada de los haces de fotones de modo que haya seguridad de que la dosis prescrita de tratamiento sea realmente administrada a todo el CTV. El margen a añadir depende de los sistemas de inmovilización y tratamiento de cada centro, pero habitualmente es de 5-10 mm. Cabe señalar que a nivel hipofisario el CTV y PTV son muy similares.

Además de definir los volúmenes que se van a tratar también se deben delinear los tejidos normales adyacentes a la hipófisis, como el quiasma y los nervios ópticos, el tallo cerebral, y los lóbulos temporales, que constituyen los Órganos en Riesgo (OR) y cuya presencia debe considerarse en la planificación. En general, las dosis administradas de forma fraccionada en este tipo de RT están por debajo de los límites de tolerancia de estos órganos, pero si en la planificación se apreciara lo contrario, habría que modificar la configuración de los haces para disminuir la afectación de estos OR.¹⁰⁴

Una vez realizadas todas estas definiciones, los sistemas computarizados de planificación determinan el número, la forma y la orientación de los haces de fotones de manera que se alcance una adecuada cobertura del PTV administrando la mínima dosis posible a los tejidos sanos adyacentes.¹⁰⁴ Hay diversas configuraciones de haces que se pueden usar en este tipo de RT, entre ellas la técnica de 3 haces (2 laterales opuestos y uno central), los haces coplanares múltiples, las técnicas de arcos rotacionales, y la de múltiples haces o campos no coplanares. En todas las técnicas, hay que evitar que los puntos de entrada o salida de los haces sean a través de los ojos. La técnica de múltiples campos no coplanares es la más usada; con esta configuración los distintos haces llegan al volumen blanco desde varios ángulos, lo que permite conformar mejor el campo, evitar estructuras críticas, y otorgar una adecuada distribución de la dosis.^{100,101} Para dar una mayor forma al campo conformado por los haces, los aceleradores lineales poseen varios dispositivos de colimación de los rayos, en diversos puntos de su estructura. Los colimadores multiláminas son una tecnología relativamente reciente que ha supuesto una gran aportación al tratamiento radioterápico. Consisten en un sistema de múltiples láminas delgadas colocadas en la cabeza del acelerador y controladas de manera individual por ordenador, que se posicionan de una manera precisa para configurar un haz con una forma predeterminada.¹⁰⁶

Posteriormente se realiza la evaluación del plan de tratamiento y la dosimetría también de manera tridimensional. Para ello se utilizan varios parámetros, entre ellos las curvas de isodosis y los Histogramas Dosis-Volumen (HDV). Las curvas de isodosis son líneas que unen puntos de igual dosis y que ofrecen una representación planar de la distribución de la dosis. Las curvas de isodosis pueden demostrar la dosis en Gy pero lo más habitual es que se las presente normalizadas al 100% con respecto a un punto fijo. Los HDV son herramientas que nos aportan datos cuantitativos del plan de tratamiento y resumen la información de la distribución en 3D de forma gráfica. Representan la distribución de una dosis en un volumen definido, que puede ser del volumen blanco o de los OR. Hay 2 tipos de HDV: los diferenciales y los acumulativos, siendo estos últimos los más usados. En ellos se representa en el eje de ordenadas el volumen o porcentaje de volumen que recibe una dosis mayor o igual a la dosis indicada en el eje de las abscisas.¹⁰³ Los HDV acumulativos comienzan siempre en el 100% del volumen para 0 Gy, ya que todo el volumen recibe al menos ninguna dosis (figura 1.4).

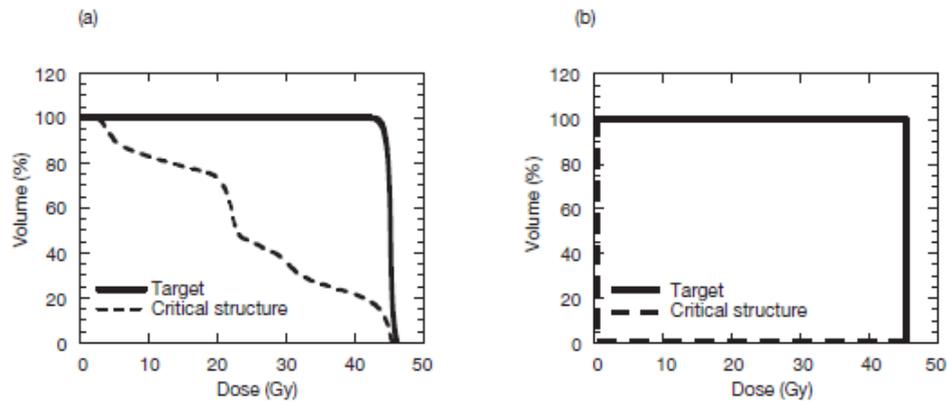


Figura 1.4. Histograma dosis-volumen acumulativo. A: ejemplo en un tumor. B: HDV ideal – el 100% de volumen recibe la dosis completa y no hay afectación de estructura crítica.¹⁰⁰

Después de todo este proceso se procede a la administración del tratamiento que se realiza de forma similar a la RT convencional, con 5 fracciones semanales por un periodo aproximado de 5 semanas. La dosis por fracción suele ser de 1.8-2 Gy y la dosis total varía en función de tipo de lesión hipofisaria, en general en torno a los 50 Gy, aunque hay centros que administran dosis algo mayores a los tumores funcionantes.^{101,102}

1.3.2.3 La radioterapia estereotáctica

La RT estereotáctica es una técnica que persigue administrar una dosis de irradiación altamente conformada, precisa y directa sobre un volumen previamente definido, realizando todo el proceso en condiciones estereotácticas, de tal forma que se consigue una dosis muy elevada en el blanco y se minimiza la irradiación del tejido adyacente, obteniendo así un elevado gradiente de dosis entre el volumen tumoral y los tejidos sanos.^{30,107} El término “estereotáctica” se refiere a un método para determinar una posición usando un sistema externo de coordenadas tridimensionales, independientes del paciente, que permite localizar la lesión con una altísima precisión. Esta técnica precisa del uso de una guía o marco estereotáctico, que contiene un sistema de localización radio-opaco (“fiduciales”) que permite localizar la diana de tratamiento.^{93,104,108} El concepto básico de “estereotaxia” fue introducido por el neurocirujano sueco Leskell cerca de 1950 y desde entonces ha sufrido varias transformaciones hasta llegar a ser una de las técnicas en RT con mayor desarrollo en los últimos 20 años.¹⁰⁸

Hay varios dispositivos de irradiación que permiten administrar el tratamiento de forma estereotáctica. El Gamma Knife (GK) fue la primera unidad para la administración de RT estereotáctica. Consiste en una unidad que incorpora 201 fuentes de cobalto-60, arregladas en una distribución hemisférica, que generan 201 haces dirigidos hacia un punto, y que son finamente colimados o conformados para alcanzar un volumen esférico con un diámetro de 4 a 18 mm.^{107,108} Este dispositivo permite la administración del tratamiento en dosis únicas y no sirve para la administración de dosis fraccionadas. Tras el desarrollo del GK, los aceleradores lineales (AL) usados para la

RT convencional fueron modificados para incorporar los sistemas de guía estereotáctica, y los nuevos sistemas de colimación y de planificación, mejorando su precisión y consiguiendo así la generación de campos más exactos y con menor afectación del tejido circundante. Normalmente se usan AL que generan fotones de 6 a 10 MeV y pueden servir para administrar el tratamiento de forma estereotáctica en una dosis única o en varias fracciones. Por último, desde hace menos tiempo está disponible el CyberKnife, que consiste en un AL de 6 MeV, en miniatura, montado en un brazo robotizado, lo que le da libertad de posicionamiento y le permite administrar la irradiación sin un marco estereotático fijo, ya sea en dosis única o de forma fraccionada.¹⁰⁴

Según el tipo de fraccionamiento la RT estereotáctica puede ser de dos tipos: RT fraccionada o radiocirugía.

RT estereotáctica fraccionada (RTEF).-

La RTEF es una técnica que une las ventajas radiobiológicas del fraccionamiento de la dosis con la alta precisión de la localización y la planificación realizadas en condiciones estereotáticas, consiguiendo así una administración muy precisa del tratamiento, un elevado gradiente de dosis y una mejor tolerancia de los tejidos sanos. En líneas generales, el proceso de tratamiento con RTEF es bastante similar al de la RT conformada 3D, porque, en definitiva, es un tipo de RT conformada pero con un sistema distinto de localización de la lesión.

La inmovilización del paciente se puede hacer a través de varios dispositivos; pero, en general, se usa en una máscara termoplástica no invasiva, individualizada y reposicionable, que permite inmovilizar la cabeza del paciente, retomar cada día la misma posición e insertar los puntos de referencia estereotáticos. El error de reposicionamiento con estos sistemas es de 2-3 mm, aunque con las máscaras actuales es menor a 1 mm.¹⁰¹ La simulación del tratamiento se hace en 3D, en base a las imágenes de TC y RM con corte muy finos, de 2-3 mm. En ellas se identifica el GTV y CTV de forma similar a la RT conformada. El margen que se añade para generar el PTV es menor, porque las incertidumbres de tratamiento son menores debido a la precisión de la localización estereotáctica. En general se añade un margen de 2 a 5 mm, aunque depende del sistema de inmovilización utilizado.¹⁰⁴ Se pueden utilizar varias técnicas de configuración de los haces para conformar el PTV, pero lo más frecuente es usar varios campos no coplanares, entre 4 y 8, a los que se les da forma usando colimadores multiláminas estrechos, de 5 mm, o micromultiláminas que tienen un ancho de 3 mm. De esta manera, se consigue una conformación muy estrecha del campo y una menor irradiación de los OR. En todo caso, siempre hay irradiación de los tejidos sanos adyacentes, pero las dosis usadas en el fraccionamiento están por debajo del límite de tolerancia, y el riesgo de daño del tejido sano con los esquemas actuales es menor de 1%. Por todo esto, la RTEF puede ser usada para adenomas de todos los tamaños, independientemente de su cercanía a estructuras críticas.¹⁰⁴

La dosis habitual utilizada para los adenomas de hipófisis es de 45 a 50.4 Gy en 28 fracciones de 1,7 a 1,8 Gy, prescritas al isocentro, a lo largo de 5-6 semanas. Si la isodosis en la periferia es del 90-95% se considera la prescripción razonable para la mayor parte de adenomas hipofisarios.¹⁰¹ La evaluación del tratamiento se hace de forma similar a la de la RT conformada.

Radiocirugía (RC).-

La RC consiste en la administración de una única dosis ablativa de irradiación usando un sistema estereotáctico de localización de la lesión y planificación del tratamiento. Al igual que en la RTEF, la precisión de localización y administración del tratamiento permite generar un alto gradiente de dosis entre el tumor y las estructuras vecinas, en tan solo milímetros, y así afectar menos a los tejidos sanos adyacentes.

Para la administración de la RC es indispensable un sistema de inmovilización de altísima precisión que puede ser un marco invasivo, que se fija en el cráneo a través de tornillos insertados en la tabla externa de la calota del paciente, o, en la actualidad, un sistema recolocable individualizado. Además del sistema de inmovilización, se utiliza un marco estereotáctico donde se colocan los puntos de referencia externos (“fiduciales”) necesarios para la localización estereotáctica.¹⁰⁰ La planificación y simulación del tratamiento se hacen de forma similar a las otras técnicas, con imágenes tomográficas fusionadas con las obtenidas por RM.

La administración del tratamiento se puede hacer con varios dispositivos de irradiación. El GK fue el sistema pionero en la RC. La configuración y el número de haces a usarse se determina por medio de un sistema computarizado, que regula además los colimadores para conformar mejor el campo.¹⁰⁷ La técnica más habitual es la isocéntrica que es capaz de administrar una dosis de distribución hemisférica de 4 a 18 mm de diámetro. En vista de que la mayor parte de lesiones no son circulares, se ha desarrollado la técnica de isocentros múltiples, que combina y une varias esferas de irradiación lo que permite su uso en ese tipo de lesiones, pero que conlleva un cierto grado de inhomogeneidad de la dosis y la generación de ‘puntos calientes’ cuando 2 esferas se solapan en algún punto, circunstancia que tiene importancia si esto ocurre a nivel de las estructuras críticas.¹⁰⁴ La RC también se administra por medio de AL, utilizando normalmente una técnica isocéntrica, que dirige los haces hacia un punto, con la ayuda de colimadores micromultiláminas. Esto se puede conseguir a través de múltiples arcos convergentes no coplanares, de técnicas dinámicas o de técnicas rotacionales.¹⁰⁸ El CyberKnife es el nuevo sistema de administración de RC y ofrece ciertas ventajas sobre los demás porque monitoriza y sigue la posición de paciente de forma continua, usando imágenes online para encontrar la posición exacta del blanco en el sistema de coordenadas de tratamiento. Usa varios campos fijos y múltiples isocentros y, antes de administrar los haces en cada posición, reconfirma la localización del paciente y del blanco.^{107,108}

En definitiva, los tres dispositivos son altamente precisos en la administración del tratamiento. La incertidumbre de localización con equipos modernos es de 0,5 mm, siendo algo mejor para el GK que para los otros dos sistemas. En términos de eficacia se considera que los tres tipos de tratamiento son similares, si bien los basados en AL son más versátiles y tienen mayor potencial.¹⁰⁸ Las dosis son variables y dependen del tamaño de la lesión y sobre todo del tipo. En general, la dosis al margen de la lesión es de 12 a 20 Gy para los adenomas no funcionantes y de 15 a 30 Gy para los funcionantes.^{101,102}

El hecho de administrar el tratamiento en una dosis única hace que esta técnica de RT tenga varias limitaciones, basadas fundamentalmente en la posible afectación de los OR. Comúnmente se considera que la RC debe aplicarse solo a tumores menores de 3 cm y que se encuentren a 5 mm o más de distancia del quiasma o la vía óptica.^{30,102}

Como se ha mencionado antes, los tejidos sanos toleran mejor las dosis fraccionadas mientras que su tolerancia a las dosis únicas es bastante menor. La recomendación más frecuente es no sobrepasar los 8 Gy en el quiasma y vía óptica, considerando ese valor como el límite máximo de dosis segura.¹⁰⁷ De igual forma, se considera que el límite de tolerancia del tronco cerebral para una dosis única de radiación es de 12 Gy para 1 cm³ o menos de tejido, y no se debería sobrepasar esa dosis.¹⁰² Por este motivo, los tumores muy cercanos a ciertas estructuras críticas deben ser tratados mediante otra técnica, porque, a pesar de la precisión de las técnicas estereotácticas, los tejidos circundantes pueden recibir dosis mayores de las que son capaces de tolerar.

1.3.2.4 Modalidades especiales

A las técnicas de RT anteriormente descritas se les puede añadir las siguientes modalidades especiales:

Radioterapia de intensidad modulada (IMRT).-

La IMRT es una forma más avanzada y precisa de administrar la irradiación. Las técnicas de RT descritas son capaces de conformar campos con altas dosis e intensidad uniforme cuando tratan superficies convexas, mientras que añadir la IMRT permite crear campos que pueden ofrecer altas dosis a blancos con superficies cóncavas y en los que intensidad puede ser variable.¹⁰⁹ La IMRT divide los haces primarios de radiación en pequeñas subdivisiones de 5 a 10 mm cada una y les asigna intensidades no uniformes. Esta habilidad de manipular la intensidad de rayos individuales dentro de cada haz permite alcanzar un mayor control sobre la distribución de la dosis y es lo que podría ayudar a mejorar el control tumoral y disminuir la probabilidad de complicación de los tejidos sanos.^{102,110}

La planificación del tratamiento con IMRT requiere establecer la intensidad de miles de rayos lo que se hace a través de un sistema computarizado que genera de forma secuencial un plan tras otro y los evalúa en función de unos criterios previamente seleccionados (objetivos deseados) y hace cambios en las intensidades basándose en su desviación de ese objetivo. En la IMRT todo este proceso se realiza mediante la llamada “planificación inversa” en la cual la dosimetría deseada y los objetivos clínicos se definen matemáticamente en forma de una función objetiva.¹¹⁰

La IMRT tiene múltiples ventajas potenciales como poder conformar el PVT de la forma más exacta posible y mejorar la homogeneidad de la dosis en el volumen blanco, mientras limita la irradiación de los tejidos circundantes creando un gradiente muy agudo entre ambos. Sin embargo, también tiene limitaciones propias, además de las incertidumbres habituales de la RT. En este caso tiene especial importancia contar con la mejor tecnología de imagen posible que permita definir la verdadera extensión del tumor, lo que no es siempre factible cuando existe enfermedad microscópica. Debido al alto grado de conformación del campo, este hecho puede ocasionar fallos o ‘escapes’ al tratar la enfermedad.¹¹⁰

Radioterapia guiada por imagen (IGRT).-

La IGRT es una modalidad mediante la cual se obtiene una imagen de la anatomía del paciente justo antes de administrar la dosis consiguiendo así datos precisos de la localización del volumen blanco de forma diaria.¹⁰⁸ El desarrollo de este sistema

es la respuesta a intentar corregir en la medida de lo posible los errores e incertidumbres de las técnicas de RT en sí. Por más precisa que sea la localización de la lesión, como la conseguida mediante la estereotaxia, siempre va a haber pequeñas incertidumbres derivadas, por ejemplo, del posicionamiento del paciente tanto interfacción como intrafacción. En las técnicas radioterápicas descritas previamente, estas incertidumbres se corrigen añadiendo un mayor margen para generar el PTV. La posibilidad de tener una imagen anatómica del paciente, no solo antes de cada fracción sino durante el mismo tratamiento, reduce esas imprecisiones y permite reducir el margen de planificación, lo que da como resultado una menor afectación del tejido sano y menores complicaciones.¹¹¹

Lo ideal es que la IGRT obtenga las imágenes de una forma precisa, pero a la vez rápida y sencilla para no prolongar en exceso la duración del tratamiento. Prácticamente todos los métodos de obtención de imagen se han estudiado en el contexto de esta modalidad de RT, como, por ejemplo, el PET, la RM, distintos tipos de TC, los sistemas de ultrasonido y los sistemas de vídeo.¹¹¹

1.3.3 COMPLICACIONES DE LA RADIOTERAPIA HIPOFISARIA

1.3.3.1 Agudas

Las complicaciones agudas de la RT hipofisaria son raras, afortunadamente leves y en general no limitantes a la hora de continuar la administración del tratamiento. Ocurren en los primeros 90 días tras el inicio del tratamiento.

La alopecia focal en los sitios de entrada de los haces es un efecto agudo característico aunque poco frecuente. Es más habitual cuanto mayor es la dosis y, en general, permite el recrecimiento del cabello, aunque se ha descrito que a partir de 40 Gy este recrecimiento puede ocurrir con decoloración.⁸³

Otros efectos agudos son la astenia, especialmente en los esquemas fraccionados, y la otitis media, que es un evento sumamente raro descrito en pacientes en los que los haces entran o salen por los oídos, y más común con los esquemas iniciales de RT.^{101,112}

1.3.3.2 Tardías

Hipopituitarismo.-

El hipopituitarismo es el principal efecto tardío de la RT hipofisaria. La incidencia en los estudios es muy variable, debido a la poca homogeneidad de los mismos, pero en general se estima que un 30 a un 100% de los pacientes desarrollará algún tipo de déficit de la hipófisis anterior, dependiendo de la duración del seguimiento y de la rigurosidad con la que se evalúe la función hipofisaria.^{102,113}

Hay varios factores que influyen en el desarrollo de hipopituitarismo, como la dosis total, la dosis por fracción, el programa de fraccionamiento y la vulnerabilidad propia de las distintas células afectadas.¹¹³ Un factor que no hay que olvidar es el estado de la unidad hipotálamo-hipofisaria en el momento de la RT y el posible compromiso

previo de su integridad. Los adenomas hipofisarios en sí, la compresión producida por ellos, o las secuelas de la cirugía hacen que la reserva hipotálamo-hipofisaria sea menor y la tornan más susceptible al daño por la irradiación.¹¹⁴

La radiación provoca daños intracelulares a nivel del DNA que se expresan en general cuando las células se replican; tanto las células hipotalámicas como las hipofisarias son células de proliferación lenta, motivo por el cual los efectos de la radiación pueden tardar años en evidenciarse. En general, la mayor parte de los déficits se presentan en los primeros años tras la radiación, pero se han llegado a ver hasta varios lustros después por lo que es necesario vigilar a los paciente de por vida.¹¹⁵

La fisiopatología del hipopituitarismo inducido por la radiación no está completamente explicada. Está claro que hay un daño neuronal directo tanto a nivel hipotalámico como hipofisario, sin embargo, la controversia gira en torno a cuál de los dos es el fundamental. Tradicionalmente, se ha considerado que el daño hipotalámico es el componente inicial y principal en la generación del hipopituitarismo, y que la falta de estímulos hipotalámicos ocasiona una atrofia hipofisaria, como fenómeno tardío.¹¹⁴ A favor de esta teoría hay varios datos, como el patrón de respuesta hipofisaria a la administración de hormonas liberadoras hipotalámicas como TRH, LHRH y GHRH, y la hiperprolactinemia que se produce tras la irradiación al perder la hipófisis las señales inhibitorias vía dopamina desde el hipotálamo.^{113,114,116} Sin embargo, también hay trabajos, sobre todo en referencia al déficit de GH, que han demostrado robustamente que la radiación produce principalmente un daño directo sobre las células somatotropas lo que ocasiona una mayor liberación compensatoria de GHRH por el hipotálamo.^{113,116} Además, estudios experimentales han demostrado que dosis de radiación de 20-50 Gy son capaces de inducir apoptosis en líneas celulares de hipófisis de rata.¹¹³ Lo lógico es pensar que ambos mecanismos influyen en la generación del hipopituitarismo inducido por la radiación, pero si la teoría del daño directo sobre la hipófisis acabara tendiendo más peso, entonces sería muy difícil evitar el desarrollo de déficits hormonales, ya que no importa lo precisa o avanzada que sea la técnica, todas incluyen la hipófisis o parte de ella en su campo de tratamiento. Por otro lado, desde el punto de vista clínico, para el paciente no hay diferencias en función de si el origen del fallo es más hipotalámico o hipofisario.

La pérdida de hormonas de la hipófisis anterior suele ocurrir en una secuencia temporal bastante determinada. La hormona más afectada es la GH. Las somatotropas son particularmente sensibles a la radiación y se pueden ver afectadas con dosis incluso menores a los 40 Gy.¹¹⁶ Se calcula que un 30-100% de pacientes irradiados pueden tener déficit de GH, dependiendo del tiempo de seguimiento, la edad del paciente en el momento de recibir la irradiación y las pruebas realizadas para el diagnóstico.^{113,114} Las gonadotropinas son las segundas hormonas más afectadas. Un 30-50% de pacientes desarrollan un déficit de gonadotropinas clínicamente significativo a largo plazo, ocasionando distintos grados de hipogonadismo secundario.¹¹³ La tercera hormona en verse afectada por la radiación es la ACTH, sobre todo cuando se usan dosis totales mayores de 50 Gy. La incidencia es variable, pero se ha descrito entre un 25-50%.¹¹³ El déficit de TSH es el menos frecuente de todos, presente en un 6-50% de pacientes.¹¹⁴ Aproximadamente el 60% de pacientes siguen esta secuencia temporal de fallo hipofisario (GH, FSH/LH, ACTH y TSH), si bien, los déficits pueden cualquier otra secuencia.¹¹⁵

La mayor parte de avances en las técnicas de RT han sido desarrollados para minimizar los efectos secundarios, entre ellos el hipopituitarismo, al disminuir el campo de irradiación y evitar la afectación de los tejidos sanos con dosis altas de radiación. En base a esto, se podría estimar que la RT convencional tendría más incidencia de hipopituitarismo que otros tipos de RT fraccionada como la conformada, RTEF, etc. Sin embargo, a día de hoy no es algo que se haya demostrado fehacientemente todavía. De igual forma, los grupos que recomiendan el uso de la RC en los adenomas hipofisarios señalan que la precisión de esta técnica y el gran gradiente de radiación que se genera entre el PTV y los tejidos sanos, ocasiona menores efectos adversos que las técnicas fraccionadas, entre ellos el hipopituitarismo.¹¹⁷ Los datos de los estudios son muy variables. Entre los trabajos de RC para adenomas secretores con un seguimiento razonable, se ha encontrado, por ejemplo, un 20% de déficits nuevos tras 8 años,¹¹⁸ mientras que estudios de mayor tiempo han descrito déficit nuevos en 66% de pacientes tras 17 años de seguimiento¹¹⁹, lo cual es similar a la frecuencia de hipopituitarismo del resto de técnicas. Por otro lado, hay numerosos trabajos que describen cifras de hipopituitarismo muy bajas tras la RC, algunos incluso no encuentran prácticamente ningún déficit hormonal.¹²⁰ La gran variabilidad en la incidencia de hipopituitarismo tras la RC se debe fundamentalmente a diferencias en el tiempo de seguimiento y en los criterios utilizados para diagnosticar cada déficit, aunque también hay otros factores a tomar en cuenta como por ejemplo el tamaño tumoral, el daño previo de la unidad hipotálamo-hipofisaria, la dosis, entre otros.¹²⁰

La dosis administrada en cualquier tipo de técnica es el mayor determinante en el desarrollo del hipopituitarismo inducido por radiación. En la RT fraccionada (de cualquier tipo) se considera que dosis por fracción mayor de 1.8 Gy o una dosis total mayor de 45 Gy son factores de riesgo independientes para el desarrollo de hipopituitarismo,¹¹⁵ mientras que en RC se ha visto que las dosis mayores de 15 Gy en el margen de la lesión favorecen el desarrollo de déficit de GH y gonadotropinas, y por encima de 18 Gy el de ACTH y TSH.^{113,121,122}

Varios autores han sugerido que la irradiación de ciertas partes de la unidad hipotálamo-hipofisaria podría tener mayor peso a la hora de generar los déficits. La importancia del hipotálamo en la patogénesis del hipopituitarismo ha hecho que las técnicas nuevas, con su alta precisión a la hora de conformar el campo a irradiar, disminuyan tanto la dosis como el volumen hipotalámico irradiado. En esta línea, un trabajo demostró una tendencia a una mayor preservación del eje hipotálamo-hipofisario paralela a la capacidad de la técnica radioterápica de evitar el hipotálamo.¹²³ En cambio, otros trabajos exclusivamente sobre RC no han encontrado correlación entre la dosis administrada al hipotálamo y el desarrollo de hipopituitarismo, si bien las dosis recibidas en ambos casos fueron muy pequeñas, lo que podría justificar la falta de correlación.^{124,125} Sin embargo, estos dos trabajos hallaron que la dosis recibida por el tallo hipofisario sí era un factor de riesgo significativo para el desarrollo de déficits hormonales, marcando como punto de corte 5,5 Gy.^{124,125} Como se mencionó anteriormente, la dosis recibida por la hipófisis propiamente dicha es un factor predictor de hipopituitarismo;^{120,125} siendo la dosis única de 15 Gy es el punto de corte más mencionado en los estudios.^{120,121}

Accidentes cerebrovasculares (ACV).-

Los estudios sobre la incidencia de ACV en los pacientes con adenomas hipofisarios irradiados son controvertidos y arrojan resultados muy dispares. Por un

lado, resulta lógico pensar que los pacientes sometidos RT tienen mayor riesgo, debido a los comentados efectos de la radiación sobre las células endoteliales y el tejido vascular.^{89,94,95} Además, a nivel molecular el daño vascular induce una respuesta proinflamatoria mediada por factores como TNF α (factor de necrosis tumoral alfa), interleucina 1- β , y especialmente TGF- β 1 (factor de crecimiento transformador β 1).⁹⁴ Todo este conjunto de eventos actúa favoreciendo la aterogenicidad en los territorios irradiados y predisponiendo a los eventos cerebrovasculares.^{95,114} En esta línea, el trabajo de Brada *et al.*¹²⁶ encontró un riesgo relativo (RR) de desarrollar un ACV de 4.1 en su serie de 331 pacientes con adenomas hipofisarios tratados mediante cirugía y RT en comparación con la población sana. El riesgo fue mayor en mujeres y con dosis mayores de irradiación. Erridge *et al.*¹²⁷ estudiaron 385 pacientes y también encontraron un exceso de riesgo en comparación con la población sana, describiendo un RR de 1.45 para los hombres y de 2.22 para las mujeres. En cambio, Flickinger *et al.*¹²⁸ no hallaron una diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de ACV en pacientes con adenomas hipofisarios irradiados en comparación con la población general (RR 1.98, p 0.078). Su análisis univariante demostró que los pacientes irradiados con mayor dosis tenían más riesgo, pero en el multivariante el único factor de riesgo fue la edad por lo que los autores concluyen que no se pueden sacar conclusiones definitivas sobre la dosis y el riesgo de ACV. De igual forma, en estudios más recientes, como el de Sattler *et al.*,¹²⁹ tampoco se encontró una mayor incidencia de ACV en una cohorte de 462 pacientes con adenomas hipofisarios de los cuales 236 recibieron RT. En el análisis realizado no se identificó a la RT como un factor de riesgo para el desarrollo de ACV. La principal diferencia entre estas publicaciones es el grupo con el que realiza la comparación para obtener ese exceso de riesgo, y es que los primeros estudios usan la incidencia esperada de ACV en la población sana (y no de la misma época) mientras que Sattler realiza la comparación con el resto de su cohorte, es decir pacientes con adenomas operados intervenidos. De esta manera, los excluyen posibles factores de confusión como la presencia del propio adenoma hipofisario y el efecto de la cirugía, haciendo los grupos más homogéneos y quizás esta sea la razón de la ausencia de diferencias.

Si bien los estudios sobre incidencia de ACV muestran cierta discrepancia en sus resultados, los trabajos centrados en la mortalidad cerebrovascular son más uniformes y en general todos describen un exceso de mortalidad cerebrovascular en los pacientes con adenomas hipofisarios irradiados en comparación con la población general. Brada *et al.* encontraron una RR de 4.11 de muerte cerebrovascular en su serie de 334 pacientes con tumores hipofisarios irradiados, siendo el riesgo mucho mayor para las mujeres que para los hombres (RR 6.93 vs. 2.4).¹³⁰ Tomlinson estudió 1014 pacientes con hipopituitarismo y encontró que los 335 pacientes que habían sido irradiados tenían un mayor riesgo de mortalidad en comparación con la población general (RR 2.32 vs 1.66), y que la mortalidad cerebrovascular contribuía en gran medida a este exceso de riesgo (RR 4.36 vs 1,68).¹³¹ Lo que no está claro es que este exceso sea solo atribuible a la radiación y no a otros factores como al hipopituitarismo, la cirugía hipofisaria, o la propia producción hormonal de los tumores.¹⁰⁴ Por ejemplo, en el mencionado estudio de Tomlinson *et al.*¹³¹ no se pudo identificar a la RT como un factor de riesgo de mortalidad en el estudio multivariante. En esta línea, en su cohorte de 342 pacientes operados e irradiados por tumores hipofisarios Erfurth *et al.*¹³² realizaron una comparación entre aquellos 32 que habían fallecido a consecuencia de enfermedad cerebrovascular y 62 controles de la misma cohorte que habían padecido un ACV pero que no habían fallecido. Se hizo un estudio dosimétrico detallado sin encontrar

diferencias entre ambos grupos en parámetros como la dosis máxima absorbida, la dosis equivalente biológica máxima, el tamaño del campo o el número de fracciones. La única diferencia entre ambos fue la mayor duración de los síntomas de hipopituitarismo antes del diagnóstico, dato que fue más pronunciado en mujeres. En cambio, hay otros trabajos, como el realizado por Ayuk *et al.*¹³³ en pacientes con acromegalia, que sí han identificado a la RT como un factor de riesgo de mortalidad, una vez ajustados otros factores, incluido el hipopituitarismo (RR 1.67). Como se ve, de los estudios relativos a la mortalidad e incidencia de ACV en los pacientes irradiados es difícil sacar una conclusión de tipo causa-efecto; pero, en general, se estima que es una asociación bastante probable, a la que además se suman otros factores, lo que convierte a la enfermedad cerebrovascular en estos pacientes en una entidad de origen multifactorial.¹⁰⁴

Al hablar de ACV en general, nos referimos a los eventos de carácter isquémico o hemorrágico que producen daño cerebral al afectar el riego sanguíneo cerebral, pero también hay otras malformaciones vasculares que pueden surgir como complicación tardía del tratamiento radioterápico. Tal es el caso de las malformaciones cavernomatosas o cavernomas, que son un acúmulo de vasos sanguíneos anormales y dilatados con cavidades rellenas de sangre.⁹⁵ En una revisión de la literatura realizada en 2006¹³⁴ Nimjee encontró publicaciones sobre 76 casos de cavernomas post irradiación que incluían 3 casos en pacientes irradiados por adenomas hipofisarios. El periodo de latencia hasta el diagnóstico o aparición de los cavernomas en estos 3 pacientes fue entre 9 y 31 años tras la RT. Se trata de lesiones más frecuentes en varones, y especialmente en niños irradiados por meduloblastoma, glioma o linfoma linfoblástico agudo. Heckel¹³⁵ analizó 40 casos de cavernomas secundarios a irradiación y encontró una fuerte correlación con la edad (menores de 10 años) y una menor frecuencia en adultos en quienes se desarrollaron solo si los pacientes habían sido irradiados con dosis superiores a 30 Gy. La mayor parte de casos descritos han sucedido tras la irradiación con RT convencional, pero también hay casos descritos tras la RC.¹³⁶

Segundos tumores.-

La primera descripción precisa de lo que se considera un tumor radioinducido fue realizada por Cahan en 1948 al estudiar un sarcoma óseo en una paciente que había sido irradiada 8 años antes por una condición benigna.¹³⁷ Desde entonces, estos tumores se definen de acuerdo a los denominados criterios de Cahan que son: a) el segundo tumor debe ocurrir dentro del campo de irradiación pero no debe haber estado presente durante la irradiación inicial; b) debe existir un periodo de latencia entre la exposición a la irradiación y el desarrollo del segundo tumor; c) el segundo tumor debe ser histológicamente diferente del tumor original; y d) el paciente no puede tener ningún síndrome genético que le predisponga a desarrollar tumores.

La relación entre la irradiación craneal y el desarrollo de segundos tumores cerebrales se fue evidenciando con el paso de los años en varias situaciones, como, por ejemplo, en los niños supervivientes de cánceres infantiles sometidos a RT craneoespinal y en los pacientes con tinea capitis que recibieron RT en el cuero cabelludo durante los años siguientes a la Segunda Guerra Mundial.¹³⁸ Estas experiencias motivaron a pensar que la RT para adenomas hipofisarios también podría entrañar el mismo riesgo.

Los trabajos sobre segundos tumores radioinducidos en adenomas hipofisarios arrojan resultados discordantes. Por un lado hay trabajos rotundos como los de Minniti y Brada¹³⁹ que compararon su serie de 426 pacientes con adenomas hipofisarios intervenidos e irradiados con la población general y encuentran un riesgo acumulativo de desarrollar un segundo tumor cerebral del 2% a 10 años; 2,4% a 20 años y de 8.5% a 30 años. En esta serie, 11 pacientes desarrollaron segundos tumores. El riesgo relativo de desarrollar un segundo tumor fue de 10.5 (7.0 para tumores gliales y 24.3 para tumores meníngeos) y se correlacionó con la dosis, siendo de 9,2 para dosis totales menores de 50 Gy y de 15.3 cuando la dosis superaba los 50 Gy, en comparación con la población general. En cambio, hay otros trabajos menos concluyentes. Erfurth *et al.*¹⁴⁰ encontraron 3 segundos tumores cerebrales en su cohorte de 325 pacientes tratados con RT hipofisaria en lugar de los 1.13 esperables en la población general, resultando un riesgo relativo de 2.7. Si bien los autores mencionan que el número de casos era demasiado pequeño para obtener conclusiones, sí señalan que en el peor de los casos el riesgo de segundos tumores puede ser moderado pero no alto. En otro estudio, Erridge *et al.*¹²⁷ siguieron 385 pacientes tratados con RT convencional encontrando 3 tumores secundarios entre 6 y 30 años tras el tratamiento, todos ellos dentro o al borde del campo de irradiación, obteniendo un riesgo actuarial a 20 años de 1,7%. En cambio, estudios más recientes como el de Sattler *et al.*¹⁴¹, compararon una serie de pacientes con adenomas hipofisarios tratados con RT con pacientes con adenomas hipofisarios no irradiados, en lugar de compararlos con la población general. En este trabajo se describieron 3 segundos tumores cerebrales en 236 pacientes irradiados (un 1.3%) frente a un segundo tumor en 226 pacientes con adenomas no irradiados (un 0.4%), siendo el número de casos muy pequeño para poder sacar conclusiones estadísticas.

En general, de los trabajos sobre el tema se puede concluir que, si bien no existe un riesgo grave de desarrollar un segundo tumor tras la RT hipofisaria, al menos podría existir un riesgo moderado. Las grandes diferencias entre los estudios podrían deberse a la población con la que se realiza la comparación. Hay varios informes sobre la posible coexistencia de meningiomas con adenomas hipofisarios no irradiados, debido a una teórica base genética común, y eso podría explicar el menor riesgo hallado cuando la comparación se hace con ese grupo en lugar de con la población general.^{140,142} Además, también puede existir una sobreestimación del riesgo de desarrollar un segundo tumor, ya que los pacientes irradiados son sometidos a un seguimiento estricto con pruebas de imagen a lo largo de su vida, lo que podría facilitar el diagnóstico de lesiones que de otra manera tal vez hubieran pasado inadvertidas.¹³⁹ Es verdad que es más probable que esto último suceda con los segundos tumores considerados “benignos”, como los meningiomas, y menos con los malignos, como los gliomas, que originarían síntomas que conducirían a su detección.

Existe un periodo de latencia entre el tratamiento radioterápico y el desarrollo del segundo tumor, de entre aproximadamente 6 y 20 años.¹⁴⁰ Los astrocitomas se desarrollan más precozmente, alrededor de 6-8 años tras la irradiación, mientras que los meningiomas aparecen de forma más tardía, alrededor de 20 años después, aunque se ha llegado a describir su aparición hasta 50 años después una RT intracraneal indicada por otro motivo.¹³⁹ Algunos estudios han visto una tendencia a un menor periodo de latencia hasta la aparición del segundo tumor cuanto mayor es la dosis utilizada.¹⁴¹

Hay que destacar que todos los estudios referidos fueron realizados en pacientes tratados con RT convencional. La información sobre el desarrollo de segundos tumores

tras tratamiento de adenomas hipofisarios con las nuevas modalidades de RT es escasa, fundamentalmente porque en muchas ocasiones los pacientes tratados no han alcanzado un periodo de seguimiento adecuado para una complicación que puede ocurrir a tan largo plazo como esta. Hasta hace poco no se había descrito ningún segundo tumor en pacientes con adenomas hipofisarios tratados con las nuevas técnicas de RT fraccionada pero Abboud *et al.* publicaron en 2014 un caso de un glioma del tronco cerebral radioinducido tras el tratamiento de una adenoma somatotrofo con RT conformada.¹⁴³ En cuanto al tratamiento con RC, una revisión reciente encontró 36 casos de segundos tumores intracraneales inducidos por el tratamiento radioquirúrgico; 3 de estos pacientes habían recibido la irradiación por adenomas hipofisarios.¹³⁸

Deterioro neurocognitivo.-

La función neurocognitiva incluye varias áreas como la atención, la memoria, la concentración, el lenguaje, la función ejecutiva, la función motora fina, la habilidad espacial y la velocidad de procesamiento. El deterioro de estas funciones tras la RT craneal ha sido un efecto secundario descrito tanto en adultos como en niños desde hace muchos años, sobre todo en las áreas de memoria, atención y función ejecutiva.^{144,145} La función ejecutiva depende de la corteza anterior y de sus vías aferentes y eferentes a otras regiones corticales y subcorticales. La memoria es un proceso complejo que, en líneas generales, requiere en primer lugar poner atención al evento o información, luego almacenarlo en el hipocampo, consolidarlo con cambios neuronales en varias estructuras corticales y subcorticales, y finalmente recuperarlo por medio de la corteza prefrontal.¹⁴⁴ Todas las modalidades de RT para adenomas hipofisarios pueden afectar áreas esenciales del cerebro que repercuten sobre la función neurocognitiva. Con la RT convencional, el sistema límbico recibe un 50-100% de la dosis total usada sobre la hipófisis, el hipocampo un 50-75%, y los cuerpos mamilares un 95%. Cuando además se ha usado la técnica de 3 campos la región prefrontal también recibe un haz de irradiación.¹⁴⁴ En las técnicas que administran la irradiación por medio de varios haces, como la RC con GK, hay un mayor volumen de tejido sano que recibe dosis bajas de radiación, y varios de estos haces entran por los lóbulos temporales y frontales.⁹⁷

La evidencia sobre los posibles efectos de la RT sobre la función neurocognitiva en adultos es contradictoria. Los trabajos al respecto son difícilmente comparables, ya que dependen mucho de qué parte de la función cognitiva se esté estudiando, el método o la escala para hacerlo, el tipo de tumor, y el grupo con el que se compara a los pacientes irradiados. Una dificultad añadida para evaluar el efecto de la RT en los pacientes irradiados por tumores hipofisarios es el papel que el propio adenoma hipofisario puede jugar. Hay estudios que han puesto de manifiesto datos de deterioro cognitivo en pacientes con adenomas hipofisarios no operados sugiriendo que la propia enfermedad hipofisaria o su alteración hormonal subsecuente serían responsables del mismos, pero otros no han podido conformar esos hallazgos.¹⁴⁴ Además, autores como Peace *et al.*¹⁴⁶ han demostrado que los pacientes con adenomas hipofisarios intervenidos obtenían un peor desempeño en la función ejecutiva y la memoria que los pacientes no operados, y que este defecto era más acusado en los paciente sometidos a cirugía transfrontal que en los tratados por vía transesfenoidal, sugiriendo un posible efecto del tratamiento quirúrgico en el deterioro cognitivo.

Los trabajos enfocados en evaluar el papel específico de la RT en el deterioro cognitivo de los pacientes con adenomas hipofisarios operados e irradiados también son discrepantes. Por ejemplo, Van Beek¹⁴⁷ no encontró ninguna diferencia en su serie de 81

pacientes con adenomas hipofisarios no funcionantes de los cuales 45 habían sido sometidos a RT. Sin embargo, este estudio fue muy discutido por la forma de evaluar a función cognitiva, por posibles sesgos de selección y por la falta de homogeneidad entre ambos grupos en el resto de parámetros. En cambio, otros trabajos con un mejor diseño han comparado de forma objetiva la función cognitiva en pacientes con adenomas hipofisarios operados e irradiados con aquellos solo operados, encontrando diferencias notables. En 2004 Noad *et al.*¹⁴⁸ evaluaron 71 pacientes con adenomas hipofisarios intervenidos de los cuales 33 habían recibido también RT convencional con 3 campos, hallando alteraciones significativas en la función ejecutiva en los pacientes sometidos a irradiación. Un trabajo muy reciente realizado por Lecumberri *et al.*¹⁴⁵ estudió a 124 pacientes operados por distintos tipos de adenomas hipofisarios de los cuales 56 habían sido sometidos a tratamiento con RT convencional de 2 campos. La evaluación incluyó 15 test estandarizados para valorar la función neuropsicológica al final de la cual se demostró de forma significativa un peor rendimiento en las áreas de memoria verbal y función ejecutiva, con preservación de las otras capacidades neurocognitivas, en los pacientes irradiados en comparación con los no irradiados. Los resultados fueron peores en los pacientes tratados con mayor dosis y en aquellos con un campo de irradiación mayor.

El efecto de la RT sobre áreas esenciales de la función neurocognitiva, como el lóbulo temporal y el hipocampo, ha sido señalado en múltiples ocasiones como el causante de los deterioros descritos, en especial del de la memoria. El hipocampo está localizado en la porción medial de los lóbulos temporales y sus extensas conexiones con el neocortex son críticas para la formación de la memoria, el aprendizaje de tareas nuevas, el procesamiento de la información y la función ejecutiva global.¹⁴⁹ Los daños ocasionados por la radiación a nivel del parénquima del lóbulo temporal no son solo debidos a las mencionadas alteraciones vasculares o a las lesiones directas sobre las células gliales; se ha demostrado que incluso las dosis relativamente bajas de irradiación ocasionan una reducción en las células madre neurales necesarias para la renovación celular del hipocampo, importante proceso que se extiende a lo largo de la vida.¹⁴⁹

En los últimos años y gracias a la precisa información dosimétrica que ofrecen las nuevas técnicas de RT, se ha podido demostrar de forma clara la relación entre la afectación de los lóbulos temporales y el hipocampo con el deterioro de la función neurocognitiva. En 2010, Jalali *et al.* realizaron un estudio prospectivo con 28 pacientes sometidos a RT estereotáctica conformada por tumores craneales benignos o de bajo grado observando una correlación significativa entre el descenso del coeficiente intelectual y la dosis de irradiación recibida por el lóbulo temporal izquierdo.¹⁵⁰ En el mismo año Hsiao *et al.* estudiaron de forma prospectiva 30 pacientes con carcinoma nasofaríngeo sometidos a IMRT hallando un descenso significativo en la memoria a corto plazo y ciertas capacidades verbales, que se veía más acentuado en aquellos paciente que habían recibido una dosis media en los lóbulos temporales superior a 36 Gy y también en aquellos en quienes un 10% o más del volumen del lóbulo temporal había sido tratado con más de 60 Gy.¹⁵¹ En 2011, Gondi *et al.* estudiaron prospectivamente a 18 pacientes con tumores cerebrales benignos o de bajo grado, incluyendo 2 pacientes con adenomas hipofisarios, tratados mediante RTEF, y observaron una relación dosis-respuesta entre la dosis de radiación administrada al giro dentado del hipocampo y el deterioro de la memoria a largo plazo.¹⁵² Aunque ninguno de estos trabajos se ha realizado exclusivamente en pacientes con adenomas

hipofisarios, aportan datos muy relevantes sobre el vínculo existente entre la afectación del lóbulo temporal y del hipocampo con el deterioro cognitivo tras la irradiación.

Sobre esta base, es plausible pensar que una menor afectación de estas áreas por la irradiación podría conllevar un menor desarrollo de efectos secundarios. El advenimiento de las nuevas técnicas de RT hace posible reducir la radiación administrada al lóbulo temporal como han demostrado Parhar *et al.* en un estudio dosimétrico que comparó 3 distintas técnicas en pacientes con macroadenomas hipofisarios.¹⁴⁹ En este trabajo los autores comparan los hipotéticos planes de tratamiento de la RT conformada con 3 campos, la IMRT con 3 campos y la IMRT con 5 campos para los mismos 15 pacientes demostrando un descenso significativo en la dosis administrada al lóbulo temporal con la técnica de IMRT con 5 campos en comparación con las otras dos, manteniendo a su vez una adecuada cobertura del tumor, respetando al resto de estructuras críticas y sin aumentar la dosis cerebral integral estimada. La superioridad de esta técnica fue más notable en el rango de dosis intermedias, entre 15 y 30 Gy. El siguiente paso deberá ser demostrar mediante estudios prospectivos en pacientes con adenomas hipofisarios, si esta disminución en la radiación administrada al lóbulo temporal conlleva beneficios clínicos.

En definitiva, los estudios señalan que la RT hipofisaria en pacientes adultos puede contribuir al desarrollo de deterioro neurocognitivo, en especial en la memoria y en la función ejecutiva, ya que los pacientes irradiados tiene disfunción en estas áreas con más frecuencia que los no irradiados, y que parte de este daño podría deberse al efecto de la irradiación en áreas esenciales como el lóbulo temporal y el hipocampo.

Déficit visual.-

Debido a la localización de la glándula hipofisaria, cualquier tipo de tratamiento radioterápico puede incluir en su campo de irradiación a los nervios ópticos y el quiasma, los cuales son susceptibles al daño por la radiación. La neuropatía óptica inducida por la radiación (NOIR) es un efecto secundario muy raro de la RT pero potencialmente grave ya que puede ocasionar pérdida visual. De forma aguda, la radiación puede provocar una inflamación transitoria y reversible de la vía óptica, mientras que la afectación crónica se caracteriza por necrosis y vasculitis habitualmente irreversibles.¹⁵³ Los síntomas suelen comenzar pocos meses después del tratamiento y se han descrito hasta 4-8 años más tarde, si bien lo más habitual es que ocurran en torno al año.¹⁵⁴ Hay trabajos que sugieren que el periodo de latencia para desarrollar una NOIR es menor en los pacientes con adenoma hipofisarios en comparación con aquellos tratados por otro tipo de lesión.¹⁵⁵ En general, se presenta como una pérdida visual monocular, indolora, que puede ser aguda o progresiva y que puede desembocar en déficit visual completo. La clínica suele ser uniocular, pero el segundo ojo puede manifestar los síntomas días o meses después del primero.¹⁵⁶

La tolerancia a la radiación del nervio óptico y el quiasma se ha estudiado extensamente. Se estima que el cociente $\alpha\beta$ de la vía óptica es de 0,5-1, lo que implica que son tejidos de gran sensibilidad.⁹³ El consenso general es que los principales determinantes de la afectación de la vía óptica anterior son la dosis por fracción y la dosis total recibida, pero hay otros factores que influyen como la longitud del nervio óptico afectada, la dosis media, la duración del tratamiento, el intervalo entre fracciones y el volumen de tejido irradiado.¹⁵⁴ Al hablar de RT fraccionada hay estudios que han demostrado un mayor riesgo de lesión de la vía óptica con dosis por fracción superiores

a 1,95 Gy en comparación con dosis menores de 1,70 Gy.¹⁵⁷ En general se considera que superar una dosis total de 50 Gy o una dosis por fracción de 2 Gy en la RT fraccionada es un claro factor de riesgo para desarrollar NOIR, a pesar de lo cual se ha visto NOIR con dosis totales de 45 Gy y 1.67 Gy al día.¹⁵⁴ Esto ha llevado a algunos autores a sugerir que la tolerancia de la vía óptica es menor en los pacientes con adenomas hipofisarios en comparación con otro tipo de tumores selares/paraselares.¹⁵⁵

En cambio, la tolerancia de la vía óptica a las dosis únicas administradas mediante RC es un tema muy debatido. Durante mucho tiempo se consideró que se debía limitar a 8 Gy la radiación recibida por los nervios y quiasma óptico en base a un estudio de Tishler *et al.* en el cual ningún paciente tratado con dosis menores de 8 Gy en la vía óptica desarrolló NOIR.¹⁵⁸ Sin embargo, en épocas más recientes varios autores han cuestionado la validez de este límite. Las principales críticas al trabajo de Tishler son que fue hecho en pacientes tratados antes de 1993, en quienes la planificación del tratamiento se realizó mediante TC, un método menos exacto para definir el volumen diana que los actuales, y, además, que la forma mediante la que se estimó la cantidad de radiación recibida por la vía óptica fue poco precisa ya que se hizo a partir la superposición de las curvas de isodosis bidimensionales generadas por el sistema sobre imágenes reales, un método susceptible al error.¹⁵⁹ Varias publicaciones posteriores que incluyen pacientes tratados por adenomas hipofisarios, han elevado este límite máximo de tolerancia de la vía óptica a dosis únicas de 9 o 10 Gy,^{159,160} e incluso alguna ha sugerido que pequeñas porciones de la vía óptica (2-4 mm³) podrían recibir dosis únicas de hasta 12 Gy con un escaso riesgo de desarrollar NOIR.¹⁶¹

No obstante, varios autores han comunicado la presencia de NOIR en pacientes tratados con dosis consideradas seguras de acuerdo a la técnica radioterápica utilizada. El desarrollo de NOIR con dosis 'seguras' probablemente debe a factores de riesgo preexistentes que aumentan la susceptibilidad, como la compresión de la vía óptica, la diabetes, la edad, la administración concomitante de quimioterapia o la patología ocular previa, pero el factor de riesgo más comúnmente mencionado es el antecedente de RT previa.^{101,153,154,157,159} Por otra parte, varios trabajos señalan que los pacientes con EC y acromegalia podrían ser más propensos a desarrollar neuropatía óptica que los pacientes con adenomas no funcionantes.^{153,156}

En resumen, el riesgo de neuropatía óptica tras la RT es pequeño y dependerá de todos los factores mencionados; en la mayor parte de las series de RC se sitúa en torno al 1-2%, pero también se ha descrito en más del 6% de pacientes que sí recibieron dosis altas.^{102,104,159,162} Tras la RT fraccionada se estima que puede ocurrir en 1-3%.^{102,104,163}

No está claro cuál es el mejor tratamiento para la NOIR. El tratamiento corticoideo no ha dado muy buenos resultados. Hay respuestas más alentadoras con la terapia hiperbárica de oxígeno, si bien el resultado depende sobre todo de la prontitud con la que se comience el tratamiento, siendo mejor si es antes de las 72 horas, lo cual no siempre es fácil porque establecer la NOIR como la causa del déficit visual es difícil al tratarse de un diagnóstico de exclusión.^{153,154,156}

Otras complicaciones tardías.-

La neuropatía craneal es una complicación tardía poco frecuente en la RT para los adenomas hipofisarios. Los pares craneales III, IV, V y VI se localizan en la región paraselar, y su integridad está en riesgo con cualquier modo de RT, aunque, estos

nervios que atraviesan el seno cavernoso son relativamente tolerantes a dosis altas de radiación ionizante.¹⁰¹ Autores como Tishler han sugerido que los nervios craneales dentro del seno cavernoso son capaces de tolerar dosis únicas de irradiación de hasta 40 Gy.^{158,164} El riesgo de desarrollar neuropatías craneales es menor al 1% con la RT fraccionada, y de en torno al 2% o menos con la RC, si bien hay trabajos que han presentado una tasa mayor de esta complicación.¹⁰² La mayor parte de veces se trata de una afectación transitoria que se recupera posteriormente y para la que se suele usar tratamiento con corticoides.

La radionecrosis del parénquima cerebral sano adyacente es otra complicación rara de la RT. Se ha descrito en menos de un 1% de pacientes tratados con RC y parece ser todavía menos frecuente tras la RT fraccionada.^{104,163} Tan solo en una serie de pacientes tratados con RT convencional se vio radionecrosis en 4 de 46 pacientes tras 6 años de tratamiento, y 3 de ellos tenían EC, llevando al autor a sugerir que los cambios metabólicos propios de la enfermedad podrían reducir la tolerancia a la radiación (sobre todo de la vía óptica), sin embargo, ningún estudio posterior ha podido corroborar este hecho.¹⁶⁵ La mayoría de las veces es un hallazgo de imagen, caracterizado por un área de hiperintensidad focal y bien circunscrita en la RM craneal, descrita sobre todo a nivel temporal y que no suele dar sintomatología.¹⁶⁶ Ocurre con más frecuencia en los pacientes que han recibido RT previa, y la dosis total y dosis por fracción están relacionadas con su desarrollo.¹⁶⁴

Otros efectos todavía menos frecuentes son la estenosis u oclusión de la carótida interna, que han sido descritos solo de forma ocasional.¹⁰²

1.3.4 RESULTADOS EN LA ENFERMEDAD DE CUSHING

La experiencia con la RT en la EC es amplia. Antes de que la cirugía hipofisaria por vía transesfenoidal se estableciera como tratamiento de elección para la enfermedad, varios centros usaron la RT como tratamiento inicial, junto con el tratamiento médico.³⁰ Posteriormente, se comenzó a considerar más como una técnica de segunda línea, utilizada cuando la cirugía no es exitosa o la enfermedad recidiva, y como opción inicial solo cuando la cirugía está contraindicada, el paciente la rechaza o el tumor no es accesible quirúrgicamente.¹⁶³

La reducción de los niveles de cortisol tras la RT es un proceso gradual. Un parámetro muy importante para evaluar la respuesta al tratamiento es la mejoría clínica del paciente, que en general ocurre de forma progresiva. A nivel bioquímico se han usado varios criterios, entre ellos el cortisol plasmático, el ritmo de cortisol, la ACTH, y los niveles de 17 hidroxisteroide urinario; pero los criterios bioquímicos de remisión más utilizados son el CLU y la respuesta del cortisol a la supresión nocturna con dexametasona.¹⁶⁷ Se considera que la enfermedad se ha controlado cuando los niveles de CLU se normalizan de forma sostenida. En cuanto a la supresión tras 1 mg de dexametasona, los valores de corte más utilizados han sido entre 2 y 5 mg/dl. Las cifras aisladas de cortisol plasmático y ACTH no se consideran representativas, ya que ambas pueden ser normales incluso antes del tratamiento, y además no reflejan la producción diaria de cortisol ni la adecuada fisiología del eje.¹⁶⁶

1.3.4.1 Radioterapia convencional

Por RT convencional, en este apartado se hace referencia a aquella RT fraccionada, habitualmente con dos o tres campos, para la cual la planificación se hace habitualmente de forma bidimensional y que no incluye técnicas sofisticadas y más recientes de localización de la lesión.

Como tratamiento primario de la enfermedad, la RT convencional con las dosis habituales para adenomas hipofisarios productores (40-50 Gy) ha demostrado controlar un 20-57% de pacientes.¹⁶⁸⁻¹⁷⁰ También ha habido autores que utilizaron dosis bajas de irradiación con el fin de producir menos efectos adversos. En el estudio de Ahmed *et al.*¹⁷¹ el hipercortisolismo se normalizó en 7 de 19 pacientes (36%), con una dosis de 20 Gy, sin recidivas tras un seguimiento medio de 3.5 años, mientras que Littley *et al.*,¹⁷² también con 20 Gy, obtuvieron remisión de la enfermedad en 11 de 24 pacientes (46%), de los cuales 5 presentaron una recidiva posterior. Además, ha habido estudios que evaluaron el valor de la RT primaria junto con tratamiento farmacológico coadyuvante. En asociación con reserpina, y con dosis mayores de irradiación (53 Gy), se produjo remisión en 11/20 pacientes,¹⁷³ mientras que asociado a mitotane el porcentaje de control aumentó a 80 % debido al efecto adrenolítico del fármaco.¹⁷⁴ Por último, también se ha utilizado la RT primaria junto con la adrenalectomía unilateral concomitante. En una serie, este abordaje obtuvo la remisión de la enfermedad en 54/85 pacientes (64%) con un seguimiento medio de 21.4 años, pero un 17% de ellos experimentó recidiva del hipercortisolismo.¹⁷⁵

Lo habitual en años posteriores ha sido usar la RT como tratamiento de segunda elección tras el fallo de la cirugía hipofisaria. En estos casos, las dosis más utilizadas ha sido entre 48 y 54 Gy. Con estas dosis, la tasa de control bioquímico de la enfermedad oscila entre el 53 y 83%.^{112,176-178} El nivel de CLU disminuye a la mitad con respecto al valor pretratamiento en 6 a 12 meses y en la mayor parte de pacientes se consigue normalizarlo en un tiempo medio de 18-24 meses^{176,177}. El control tumoral descrito oscila entre el 93 y 100% y la supervivencia global a 5 y 10 años es del 97 y 95%.¹⁷⁷

Se ha estudiado la influencia de varios factores sobre la probabilidad de control en esta enfermedad, entre ellos la edad, el sexo, la concentración hormonal pretratamiento, el intervalo entre la cirugía y la RT, la confirmación histológica de un adenoma, el tamaño tumoral, y la gravedad de la sintomatología. Ninguno de ellos se ha correlacionado con una mayor probabilidad de control,^{112,176,178} salvo los niveles hormonales iniciales, que se correlacionan directamente con el tiempo hasta la remisión.¹⁷⁷

Durante el tiempo que transcurre entre la RT y la remisión de la enfermedad, los pacientes necesitan un tratamiento coadyuvante que controle los niveles hormonales. En general, los más utilizados son los inhibidores de la esteroidogénesis como ketoconazol y metirapona. La remisión de la enfermedad se ha documentado tan pronto como a los 4 meses del tratamiento,¹⁷² pero en promedio ocurre en los primeros 18-24 meses. Por otro lado, se han objetivado remisiones hasta 60 meses después¹⁷⁶, por lo que varios autores aconsejan esperar un lapso largo de tiempo antes de concluir que no ha habido respuesta.

En la mayor parte de trabajos no se han constatado recidivas una vez alcanzado el control hormonal tras el tratamiento radioterápico con las dosis habituales de 45-50 Gy.^{176,177} Las recidivas eran más frecuentes con dosis bajas de irradiación (20 Gy), motivo por el cual se dejaron de usar hace varios años.^{172,175} Sin embargo, un trabajo describió un 75% de recaídas en el tratamiento de macroadenomas hipofisarios productores de ACTH tratados con una dosis de 50,2 Gy, si bien se trataba de un estudio de pocos pacientes lo cual dificulta la interpretación de los resultados.¹⁷⁹

En cuanto a los efectos secundarios de la RT convencional, el hipopituitarismo es el más frecuente y está descrito en un 35-56% de pacientes, en los estudios con un seguimiento prolongado.^{112,176,177} Su prevalencia aumenta con el tiempo, por lo que los pacientes requieren seguimiento indefinido. No se ha descrito neuropatía óptica permanente inducida por la radiación, deterioro neurocognitivo ni segundos tumores intracraneales. Sí ha habido un caso de deterioro de la agudeza visual transitorio durante la RT que cedió con corticoides.¹⁷⁷ En este mismo estudio, hubo 2 ACV, en pacientes en EC de larga evolución y con varias cirugías hipofisarias previas, por lo que es difícil establecer el papel exacto de la RT en esos pacientes.¹⁷⁷ Se ha descrito un solo caso de radionecrosis cerebral asintomática.¹⁷³

Hay 2 trabajos sobre la RT convencional que es necesario resaltar, debido a que la información que nos ofrecen resume con claridad lo que conocemos sobre este tratamiento en la EC y que se describen con detalle a continuación. El resto de trabajos están resumidos en la Tabla 1.2.

En 1997 Estrada *et al.*¹⁷⁶ publican la primera serie numerosa de pacientes con EC persistente o recidivante tratados con RT convencional. Se trata de 30 pacientes, 25 de los cuales (83%) consiguen la remisión de la enfermedad en 6 a 60 meses después del tratamiento, aunque la mayor parte lo hizo en los primeros 2 años. El seguimiento medio fue de 42 meses (18-114). Los pacientes recibieron una media de 50 Gy mediante la técnica de 2 campos laterales y opuestos. La probabilidad actuarial de remisión al año fue del 44% y a los 3 años, del 83%. Ninguno de los factores estudiados (edad, sexo, nivel inicial de CLU, intervalo entre la cirugía y la r RT, resultados anatomopatológicos y presencia o no de un macroadenoma) influyó sobre la probabilidad de controlar la enfermedad. De los 25 pacientes que se controlaron, 5 (20%) recuperaron la respuesta normal a la hipoglucemia insulínica y el ritmo circadiano; 4 (16%), solo la respuesta a la hipoglucemia insulínica, y 16 (64%) no recuperaron ninguna de ambas. El hipopituitarismo fue el principal efecto secundario: 57% tuvieron déficit de GH; 33%, déficit de gonadotropinas; 13%, déficit de TSH, y 3%, déficit de ACTH. No se observaron otros efectos tardíos.

Diez años después Minniti *et al.*¹⁷⁷ describen la serie con mayor número de pacientes publicada hasta la actualidad. Se trata de 40 pacientes que recibieron 45-50 Gy, mediante la técnica de 2 campos o de 3 campos. Con un seguimiento medio de 9 años, se logró la normalización de hipercortisolismo en 32 pacientes (80%), en un tiempo medio de 24 meses. En el primer año de tratamiento, el CLU había descendido un 61% y el cortisol plasmático un 52% con respecto a los valores pretratamiento. Tres pacientes presentaron progresión tumoral a los 18 meses, 3 y 4 años tras la RT. La supervivencia actuarial libre de progresión fue del 93% a los 5 y 10 años, y la supervivencia global fue del 97% y 95% a los 5 y 10 años respectivamente. No se observaron recidivas de la enfermedad una vez alcanzado en control. La edad, sexo,

tiempo hasta la RT, tamaño tumoral y concentración hormonal no influyeron sobre la tasa de respuesta, pero sí se observó que la normalización hormonal era más rápida en los pacientes con menor nivel de cortisol al inicio del tratamiento. La prevalencia de hipopituitarismo fue de 25% antes de la RT y ascendió al 62 y 76% a los 5 y 10 años del tratamiento respectivamente. Otros efectos secundarios fueron el deterioro transitorio de la agudeza visual en un paciente y 2 ACV, a los 6 y 8 años del tratamiento, en un paciente con enfermedad de larga evolución y varias intervenciones. No hubo otros efectos tardíos.

1.3.4.2 Radioterapia estereotáctica fraccionada

Las técnicas más modernas de RT fraccionada ofrecen las ventajas del fraccionamiento, obtenidas por la RT convencional, con los teóricos beneficios que puede conllevar el conformar mejor el campo de irradiación y reducir la afectación de los tejidos sanos, conseguidos al llevar a acabo todo el proceso en condiciones estereotácticas. En este apartado, bajo el término RTEF, se incluyen los resultados de las técnicas con planificación del tratamiento en 3D, como la RT conformada, y los de aquellas con sistemas sofisticados de localización de la lesión como la RTEF propiamente dicha, a las que además se les pueden añadir modalidades más recientes como la IMRT e IGRT.

Al ser técnicas con un desarrollo relativamente reciente, existe muy poca experiencia sobre sus efectos en la EC. La mayor parte de series sobre la RTEF son muy heterogéneas: incluyen pacientes con varios de tipos de adenomas hipofisarios (funcionantes y no funcionantes), pacientes en los que la RT se utiliza como tratamiento primario, aquellos en los que se usa tras la cirugía hipofisaria, y, pacientes con tratamiento previos como otra RT o la suprarrenalectomía bilateral. Todo ello, sumado al escaso número de pacientes tratados, hace que sea muy difícil obtener conclusiones sobre sus efectos en esta enfermedad, por lo que la mayor parte de datos que se reseñan a continuación hacen referencia a los adenoma hipofisarios en general.

Los esquemas de tratamiento utilizados varían; pero, en general, las dosis totales utilizadas están entre 45 y 54 Gy, siendo 50,4 Gy la dosis más frecuente. Normalmente se administra un total de 25-28 fracciones de 1,8 a 2 Gy al día. Con estas dosis, el control hormonal del hipercortisolismo está descrito entre el 25 y 100%,¹⁸⁰⁻¹⁹⁰ sin considerar estudios en los que se incluía solo un paciente con la enfermedad.¹⁹¹⁻¹⁹³ Además, existe una serie de trabajos sobre adenomas hipofisarios funcionantes, algunos de los cuales incluyen pacientes con EC,¹⁹⁴⁻¹⁹⁶ en los que el control hormonal global de la serie es del 20-81%. El tiempo para alcanzar la remisión de la enfermedad es muy variable, habiéndose descrito tan pronto como a los 3 meses¹⁸⁷ y tan tarde como 8 años después del tratamiento.¹⁸³

El control tumoral habitual con este tratamiento es del 93 al 100%.^{180,181,183,185,197,198} Hay 4 estudios que describen un peor control tumoral, tratándose en general de pacientes con tumores de gran agresividad, que continuaron creciendo a pesar de ulteriores tratamientos^{184,189} o que incluso llegaron a presentar metástasis intracraneales¹⁹³. Un trabajo que se refería exclusivamente a macroadenomas describió un control tumoral del 66%.¹⁹⁰

Se ha estudiado la influencia de varios factores en la probabilidad de alcanzar el control tras el tratamiento con RTEF; es importante señalar que estos estudios hacen referencia a adenomas hipofisarios en general, incluyendo funcionantes y no funcionantes, y no exclusivamente a la EC. La edad,^{182-184,187} el sexo^{182-184,194} y el tipo de cirugía^{187,194} no afectan al control de la enfermedad. En las series que lo han estudiado, el tamaño tumoral o el PTV, en sí mismos, no afectan ni el control hormonal ni el tumoral;¹⁸²⁻¹⁸⁴ sin embargo, en un estudio la presencia de extensión supraselar previa a la RT demostró empeorar el control tumoral cuando sobrepasaba los 20 mm,¹⁸³ mientras que otro trabajo no encontró esta influencia.¹⁸⁴ Tampoco hay diferencia en el control hormonal cuando se trata de micro o macroadenomas, si bien, en un trabajo,¹⁸⁰ los microadenomas tenían una tendencia a controlarse de forma más rápida que los macroadenomas, aunque al final el control total fue similar. La dosis usada no es un factor pronóstico^{187,188} aunque en la mayor parte de trabajos y pacientes las dosis eran bastante similares. La indicación del tratamiento (recidiva vs persistencia de la enfermedad) tampoco tiene influencia.¹⁸⁴ Un estudio observó una tendencia a un mejor y más rápido control de los adenomas cuando la RT se administraba poco tiempo después de la cirugía, en comparación con su administración en un tiempo más tardío, pero debido al número de pacientes no tuvo significación estadística.¹⁹⁴ En cuanto a la funcionalidad de los adenomas, se ha comparado la probabilidad de control tumoral entre adenomas funcionantes y no funcionantes sin encontrar diferencias.^{183,184,194} De acuerdo al tipo de hormona producida, varios trabajos han visto un peor control hormonal cuando se trata de GH,^{183,191} además de una velocidad de control más lenta.¹⁸³ Un solo trabajo¹⁸⁴ ha encontrado que la producción del ACTH disminuye la probabilidad de control, pero hay que señalar que dicho estudio incluía pacientes con EC agresiva que habían recidivado incluso tras un tratamiento previo con RT, mientras que otro estudio no ha encontrado esa diferencia.¹⁹⁰ Solo dos series hacen referencia a los niveles hormonales antes de la RTEF como factor predictivo de control y no encuentran influencia.^{182,187} El uso de tratamiento médico durante la RT ha sido estudiado en 2 series sin que se encontrara afectación sobre el control.^{180,187}

La mayor parte de trabajos no ha descrito recidivas del adenoma una vez alcanzado el control con la RTEF. Hay 2 trabajos^{194,195} que hacen referencia a recidivas en un 7,6 y un 11,5% en pacientes con adenomas funcionantes no especificados o adenomas productores de GH. En cuanto a la EC, hay un solo trabajo que describe la recidiva de la enfermedad 4 años después del control en el único paciente de los 3 con adenomas productores de ACTH que se había controlado.¹⁸⁹

Los avances técnicos en la precisión de la localización la lesión y la administración del tratamiento, y la consecuente menor irradiación de tejidos sanos con la RTEF, hacen esperar que esto se traduzca en una menor generación de efectos secundarios al tratamiento, algo que a día de hoy está todavía por demostrarse.

Los efectos agudos de la RTEF en el tratamiento de los adenomas hipofisarios son ocasionales y, en general, de carácter leve. Se ha descrito alopecia en el sitio de entrada del haz de radiación,^{187,188,199,200} cefalea,^{183,184,187-190,199} astenia,^{184,187,188,190,199} náuseas y vómitos,^{187,188,190} alteraciones del olfato,^{195,199} somnolencia,^{189,200} y un caso de hipertermia y desorientación¹⁸⁴. También se ha descrito una disminución transitoria de los campos visuales dos semanas tras la RT en 3 pacientes, que ha cedido tras un ciclo de corticoesteroides.^{188,200} En ningún caso los síntomas agudos han conllevado la suspensión del tratamiento radioterápico.

El principal efecto secundario tardío de la RTEF es el hipopituitarismo, descrito en 0 al 50% de pacientes.¹⁸⁰⁻²⁰² En relación con los trabajos que hacen referencia exclusivamente a la EC, en uno,¹⁸⁰ un 40 % de pacientes desarrolló hipopituitarismo en el seguimiento, mientras que en el otro¹⁸² ningún paciente presentó déficits, lo cual es llamativo. Estos porcentajes parecen menores que los observados con la RT convencional, pero hay que tomar en consideración que varios trabajos con RTEF tienen un seguimiento bastante menor que los efectuados con RT convencional. Las deficiencias hormonales pueden ocurrir incluso varios años después del tratamiento, aunque un trabajo señala que puede haber una estabilización con el tiempo, al no encontrar nuevos déficits a partir de los 8 años de la RT.¹⁸³ Hay varios factores que influyen en la probabilidad de desarrollar hipopituitarismo, como el tener afectación hipofisaria previa¹⁸⁸ y el tratarse de adenomas no funcionantes.¹⁸³ La edad fue un factor negativo en un estudio¹⁸⁷ mientras que en otro no mostró influencia.¹⁸³ El tamaño del volumen tumoral y el PTV no se correlacionan con una mayor prevalencia de hipopituitarismo^{183,184,188} ni tampoco influyen el sexo o la presencia de extensión supraselar.¹⁸³ En casi todos los trabajos los déficits más frecuentes son los habituales (GH y gonadotropinas) pero un trabajo demostró una mayor frecuencia de falta de ACTH y TSH,¹⁹⁴ probablemente debido a la definición de déficit como la necesidad de comenzar tratamiento sustitutivo y a la falta de estudios concretos para evaluar la secreción de GH. En este mismo trabajo, se vio menor frecuencia de hipopituitarismo cuando la RT se administraba a continuación de la cirugía, en comparación con aquellos que la recibían más tarde por recidiva postquirúrgica.

El resto efectos secundarios tardíos es bastante menos frecuente. Hay 4 casos de NOIR: 2 de ellos eran pacientes con antecedentes de RT convencional previa,¹⁸⁴ otro recibió una dosis máxima en un punto caliente (hot spot) de la vía óptica de 56 Gy,¹⁸⁷ y el último era un macroadenoma muy cercano a la vía óptica.¹⁹⁰ No hubo NOIR en otros estudios.^{180-183,185,197,198,201} Además se ha descrito disminución de la agudeza visual en el 7% de pacientes¹⁹⁵ y déficit del campo visual en 1,4-8%.^{188,189,192,194} Solo se ha visto un caso de radionecrosis cerebral en un paciente que había recibido RT previa,¹⁸⁴ mientras que en el resto de estudios no se ha descrito.^{180,182,183,188-190,195-197,200-202} En un trabajo hubo afectación de los pares craneales en 3 pacientes, aunque todos ellos con pruebas de imagen normales y no obligatoriamente relacionados con la RT.¹⁸⁷ No se ha descrito ACV relacionados con la RTEF,^{180,188-190,195,197,199} ni tampoco segundos tumores.^{180,181,183,188-190,194,195,197,199,202} El único caso de un segundo tumor radioinducido secundario a las nuevas técnicas de RT fraccionada sucedió en un paciente con acromegalia.¹⁴³ En ninguno de los trabajos ha habido un estudio formal de la función cognitiva; solo un grupo hace referencia a la presencia de síntomas cognitivos subjetivos en el 13% de su serie.¹⁸⁷ Un solo trabajo ha valorado la calidad de vida de los pacientes antes y después del tratamiento: 17% de pacientes refirieron mejoría, un 78%, estabilidad, y tan solo un 5%, empeoramiento.¹⁹⁴

Hay dos trabajos sobre los que es necesario profundizar, ya que son los únicos sobre RT fraccionada moderna que se refieren exclusivamente a pacientes con EC. El resto de estudios que incluyen pacientes con EC se encuentran sintetizados en la tabla 1.3 y otros trabajos sobre RTEF en adenomas hipofisarios funcionantes en la tabla 1.4. La importancia de estos dos estudios radica en que, en el momento actual, son los que mayor número de pacientes con EC han estudiado, y que están diseñados de tal forma

que permite poder comparar sus resultados con otros trabajos sobre RT en la EC que tienen un planteamiento similar.

Colin *et al.*¹⁸² publicaron en 2002 la primera serie de RTEF en pacientes con EC y una de las primeras experiencias con esta técnica en adenomas hipofisarios en general. En su trabajo incluyeron 12 pacientes (8 con microadenomas y 4 con macroadenomas) con indicación de RT por recidiva postquirúrgica del hipercortisolismo en 8 casos y por persistencia en 4. A 9 pacientes se les trató con una dosis total de 50 Gy y a los 3 restantes con 45 Gy debido al riesgo visual. Los pacientes recibieron 5 fracciones semanales de 1,8 Gy hasta alcanzar la dosis total. El tratamiento fue administrado mediante RTEF, usando colimadores micromultiláminas y a través de 5 campos. La planificación y realización de la RT se hizo en condiciones estereotácticas, lo que permitió añadir un margen de solo 2 mm al GTV para generar el PTV final, que fue 1,5 a 2,1 cm³. Durante el procedimiento 8 pacientes recibieron tratamiento con mitotane. Se definió como remisión completa a la normalización del CLU, el cortisol plasmático a las 8, 12 y 16 horas, y la supresión con dexametasona, tras la suspensión del tratamiento, además de la desaparición de la lesión tumoral y la mejoría clínica. Se consideró como remisión parcial a una disminución del 50% en los parámetros hormonales, mejoría de los síntomas y a la menor administración de mitotane. La mediana de seguimiento fue de 49 meses (rango 4-102). Se alcanzó la remisión completa en 9 pacientes (75%). La mediana de tiempo hasta la remisión fue de 29 meses (rango 9-102). La probabilidad actuarial de tener una hipersecreción hormonal persistente fue del 88% al año de tratamiento, 55% a los 2 años, 44% a los 3-5 años, 33% a los 6 años, 22 % a los 7 años y del 11 al 0% a partir de los 7 años. Ninguno de los factores estudiados (edad, sexo, volumen tumoral o gravedad del síndrome) se correlacionó con la respuesta al tratamiento. No hubo complicaciones tardías secundarias al tratamiento, incluyendo el hipopituitarismo, ya que ningún paciente presentó déficits hormonales que requirieran tratamiento tras la irradiación.

Budyal *et al.*¹⁸⁰ publican en 2013 una serie de 20 pacientes con EC, todos ellos intervenidos por vía transesfenoidal, y que recibieron RT ya sea por persistencia (8 pacientes) o por recidiva postquirúrgica (12 pacientes). Fueron tratados mediante una RT conformada, con planificación 3D, con una dosis media de 45 Gy en 25 fracciones, mediante una técnica de 3 o 4 campos no coplanares, con el uso de colimadores micromultiláminas, y añadiendo un margen de 5-10 mm a la lesión o silla para generar el PTV. La mediana de tiempo transcurrido entre la cirugía y la RT fue de 18.5 meses. Ocho pacientes estaban en tratamiento médico con cabergolina durante las sesiones y ninguno de ellos recibió inhibidores de la esteroidogénesis. El seguimiento medio fue de 37.5 meses (12-144 meses). Se definió la remisión como el obtener un cortisol sérico menor de 1,8 µg/dl tras una supresión estándar con dosis bajas de dexametasona. Se alcanzó la remisión del hipercortisolismo en 15 pacientes (75%) en un tiempo medio de 20 meses (5-84 meses). Ninguna de las variables estudiadas (sexo, edad, tamaño del adenoma, lesión residual antes de la RT o tratamiento médico durante la RT) se asoció significativamente con la remisión. Tampoco hubo correlación entre los valores hormonales previos a la RT y la probabilidad de alcanzar la remisión o de hacerlo antes. Solo hubo progresión tumoral en un paciente, por lo tanto, el porcentaje de control fue del 95%. La frecuencia de hipopituitarismo al finalizar el tratamiento fue del 40%. No hubo otros efectos secundarios.

1.3.4.3 Radiocirugía

Las primeras series numerosas de pacientes con EC tratados mediante RC se publicaron en la década de los 80. A partir de entonces, y sobre todo en los últimos años, ha habido un gran entusiasmo sobre el uso de esta técnica y, en consecuencia, un gran número de publicaciones al respecto. Varios de estos trabajos son series pequeñas, heterogéneas y con escaso seguimiento, pero también hay disponibles ya estudios más amplios que nos permiten tener una idea cercana sobre su efecto en esta patología. La tabla 1.5 recoge los resultados de los estudios publicados al respecto.

Al igual que con otros modos de RT, los criterios para definir remisión son diversos; la mayor parte utiliza la normalización del CLU y algunos también el cortisol plasmático basal, la ACTH o la supresión con dexametasona. La mayoría de los estudios describen los resultados de la RC mediante Gamma Knife, unos pocos han utilizado AL, mientras que el uso del CyberKnife o la RC mediante protones ha sido esporádico. Las dosis al margen de la lesión más utilizadas están entre los 15 y 35 Gy, siendo las más frecuentes entre 20 y 25 Gy. Todos estos hechos (los distintos criterios de remisión, las distintas técnicas y dosis utilizadas) hacen que las series, en ocasiones, sean poco comparables y que sea difícil extraer conclusiones.

El control hormonal descrito con el uso de esta técnica está entre el 15 y el 100% (tabla 1.5), si bien hay que señalar que las series en las que se consigue controlar a todos los pacientes son muy pequeñas, de entre 2 y 7 pacientes, por lo que es conveniente tomar este dato con cautela.^{191,203-206} Si se tienen en cuenta solo las series que incluyen más de 15 pacientes tratados con esta técnica, el control hormonal promedio es del 54%.^{118,119,186,193,207-223} La velocidad del control hormonal es muy variable; en los estudios que hacen referencia a ello el tiempo medio hasta la remisión es de 19,9 meses,^{118,186,191,193,195,206,207,209,212-216,220-227} pero el rango es muy amplio, habiéndose visto remisiones tan tempranas como al mes²²¹ o 2 meses²²⁶ del tratamiento y tan tardías como a los 67 meses²¹⁵ e incluso se ha descrito una remisión a los 165 meses.²²¹

El control tumoral de la enfermedad se ha descrito en un 86 y 100 %, si bien en la mayor parte de estudios ronda el 95-100% (tabla 1.5). Los trabajos que describen un control menor tienen particularidades, como el estudio de Hayashi *et al.*²²⁸ que describe un control de solo el 77%, pero incluía solo pacientes con adenomas que infiltraban el seno cavernoso, y otros muy iniciales, como el de Pollock *et al.*,²⁰⁸ con un control de 83%, si bien estudios posteriores del mismo autor señalan un control tumoral de hasta el 100%.^{229,230}

Varios trabajos han intentado identificar factores que puedan influir tanto en el control hormonal como en el tumoral de la enfermedad. Ni la edad ni el sexo del paciente influyen sobre el control;^{118,191,214,216,226} tampoco lo hacen el número de cirugías previas,²¹⁶ el tipo de intervención²¹⁹ ni el haber recibido RT con anterioridad.²¹⁶ El estudio del tamaño tumoral y/o el PTV arroja resultados discrepantes; hay quienes han encontrado un menor control hormonal cuanto mayor es el tamaño,^{118,210,214,215,219} y quienes no han visto influencia.^{213,216,221,225,231} El control tumoral no se ha visto afectado por el tamaño tumoral en los estudios en los que se ha examinado.^{215,219,231} Ni la localización del adenoma²¹⁴ ni la extensión tumoral, ya sea supraselar^{215,219} o al seno cavernoso^{213,215,216,219} influyen sobre el control de la enfermedad. Pocos trabajos han estudiado los niveles hormonales previos a la RT como factor predictor del control.

Castinetti *et al.*¹¹⁸ lo identifican como un factor negativo, mientras que otros estudios no encuentran correlación.^{214,216} Del estudio de la dosis utilizada, ya sea al margen de la lesión o la dosis total, también se han obtenido resultados discordantes, ya que varios autores han encontrado que la dosis sí repercute sobre el control^{210,219,220,226} mientras que otros no han visto influencia ni en el control tumoral ni hormonal de la enfermedad.^{209,213-216} El uso del tratamiento médico como factor predictor del control en la EC fue estudiado por primera vez por Castinetti *et al.* en 2007.²¹⁴ Previamente, el uso de medicación durante la RT se había identificado como un factor negativo en otro tipo de adenomas hipofisarios como en acromegalia^{229,232} y prolactinomas.²³³ En dicho trabajo se encontró que el grupo tratado con ketoconazol durante la RT tenía una curación de solo el 20%, mientras que en el grupo que no había recibido el tratamiento, la remisión era del 48%. Desde entonces otros autores lo han estudiado, sin poder confirmar esos hallazgos iniciales^{118,216,221} si bien uno de ellos²²¹ ha visto que, a pesar de no haber diferencias globales, el control hormonal es más rápido en quienes no recibieron tratamiento en comparación con quienes sí (12,6 meses vs 21,8 meses). Ante la duda, cada vez más centros suspenden el tratamiento médico con ketoconazol durante la RT hasta tener datos más sólidos.

La recidiva de la enfermedad, una vez alcanzado el control del hipercortisolismo, es poco habitual; pero quizás se describe con más frecuencia con el uso de esta técnica que con otras. La mayor parte de trabajos no reporta recidivas, pero hay varios que sí las han documentado, en un 7-36 % de pacientes.^{118,186,206,209,213,215,220,221} Un trabajo encontró un 50% de recidivas del control, pero se trata de un estudio de solo 4 pacientes por lo cual no es muy representativo.²³⁴ El tiempo en el que se produce la recidiva de la enfermedad es muy variable; se ha visto en el primer año tras alcanzar el control^{186,206,220,221} y la más tardía descrita hasta la actualidad ocurrió a los 10 años de la remisión.²²¹ No se han visto diferencias ni en la dosis utilizada ni en el volumen tumoral entre los pacientes que recidivaron y los que no,^{215,221} ni tampoco en la presencia o no de extensión local del tumor²¹⁵ por lo que se intuye que, la causa de recaída podría ser la enfermedad microscópica infiltrativa, o el haber dejado enfermedad fuera del campo irradiado.

Los efectos secundarios agudos son muy poco frecuentes tras la RC y, de hecho, la mayor parte de trabajos no los mencionan. Tan solo se ha descrito la ocurrencia de náuseas y vómitos,^{118,214,234} cefalea,^{118,214,220,234} y astenia²³⁴ en los primeros 90 días tras la administración del tratamiento.

El hipopituitarismo es el efecto tardío más frecuente tras el tratamiento con RC, como ocurre con todas las modalidades de RT. La prevalencia descrita está entre el 0 y el 66%, con una media de 21,1 % (tabla 1.5). Los estudios que no han encontrado ningún déficit son series pequeñas de entre 6 y 13 pacientes^{226,228,235,236} con un seguimiento razonable, entre 26 y 88 meses. La serie con mayor tasa de hipopituitarismo arroja una incidencia del 66 %. Dos hechos pueden justificar esta elevada incidencia: En primer lugar, es la serie con un tiempo de seguimiento más prolongado (media de 17 años y máximo de 22 años); y en segundo lugar es una serie antigua que incluye pacientes que no disponían de estudio con RM, lo que sugiere una administración menos precisa de la radiación.¹¹⁹ Se ha descrito un mayor desarrollo de hipopituitarismo cuando el paciente ha sido intervenido quirúrgicamente,²¹⁴ en especial cuando ha sido mediante una craneotomía.²¹⁹ También se ha visto mayor prevalencia cuando el PTV es la silla turca entera, práctica utilizada en algunos centros cuando no se

identifica resto tumoral.^{214,221} En cuanto al volumen tumoral en sí mismo, solo un trabajo ha reportado mayor hipopituitarismo cuanto mayor es el volumen tumoral²¹⁹ mientras que otros no encuentran correlación.^{213,216,220} En general, no se ha podido identificar a la dosis que recibe el tumor como un factor que favorezca el desarrollo de déficits hipofisarios,^{213,214,216} y, en cuanto a la dosis que recibe el tallo, hay resultados discordantes, no habiéndose visto influencia en un estudio²¹⁵ mientras que otro¹²⁴ detectó una mayor probabilidad de hipopituitarismo cuando la dosis al tallo era de 7,7 Gy vs 5.5. La edad y el sexo,^{191,216} la invasión del cavernoso^{213,216} y otros factores como el nivel hormonal previo a la RT, el tratamiento médico o el tratamiento previo con RT²¹⁶ no favorecen el desarrollo de déficits hormonales. Los déficits suelen ocurrir en un tiempo muy variable tras el tratamiento, habiéndose detectado tan pronto como a los 4 meses²¹⁴ y tan tarde como 10 años después^{118,119,230} lo que quiere decir que el seguimiento de estos paciente tiene que ser extendido en el tiempo.

Los efectos tardíos de la RC sobre la función visual son poco frecuentes. La NOIR es rara y se ha visto en unos pocos estudios,^{213,220} mientras que otros no la han encontrado.^{119,186,191,216} Se ha descrito disminución de la agudeza visual en 1.5-9% de pacientes.^{195,219,237} En cambio, varios trabajos sí han constatado el desarrollo de neuropatía intracraneal con afectación de los pares craneales.^{118,204,214,215,219,221,222,228,234} Varios de estos pacientes habían recibido un tratamiento radioterápico previo a la RC. En la mayor parte de casos, se trató de alteraciones transitorias o que cedieron tras tratamiento con corticoides, pero varios pacientes presentaron déficit permanente. La radionecrosis es otro efecto tardío poco frecuente pero presente en varias series, descrito en un 2,7 a 11% de pacientes.^{193,196,213,216,217,229} En la mayor parte de los casos, se trataba de lesiones asintomáticas halladas en el control radiológico sucesivo. Se han descrito dos casos de estenosis asintomática de la arteria carotídea interna.²³⁴ No ha habido casos de ACV tras la RC^{118,215,216,219,221} ni de segundos tumores.^{118,119,186,215,216,219,221} No se ha descrito deterioro cognitivo secundario a la RC en esta enfermedad, si bien ninguna serie lo ha estudiado en profundidad.

Autor	Pcte #	Criterio Remisión	Dosis (Gy)	Seguimiento	Tratamiento Previo	Remisión Hormonal	Tiempo hasta la Remisión	Control Tumoral	Hipopituitarismo	Otros	Recidiva
Estrada <i>et al.</i> 1997 ¹⁷⁶	30	-CLU normal -Cp1mg < 5 µg/dl	50	42 m (18-114 m)	Cirugía hipofisaria	83%	18 m (6-60 m)	ND	57%	No	No
Minniti <i>et al.</i> 2007 ¹⁷⁷	40	-CLU normal -Cp1mg <1,8 µg/dl	45	9 a (2-15 a)	Cirugía hipofisaria	80%	24 m	93 %	51%	2 ACV	No
Tsang <i>et al.</i> 1996 ¹¹²	29	-CLU < 220 nmol/día	50	7.3 a (0.1-18.6 a)	21:Cirugía hipofisaria 8: RT primaria	53%	ND	96 %	35%	ND	ND
Sonino <i>et al.</i> 1996 ¹⁷⁸	42	-CLU normal -Cp1mg normal	50	7 a (2-18 a)	23:Cirugía hipofisaria 19: RT primaria	54%	ND	ND	ND	ND	0% 50%
Nagesser <i>et al.</i> 2000 ¹⁷⁵	85	-CLU normal±Cp vespertino normal -Cp1mg <80nmol/l	30	21.4 a (1-40.3 a)	Adrenalectomía unilateral	64%	ND	ND	36%	1 NOIR (66 Gy)	17%
Murayama <i>et al.</i> 1992 ¹⁷³	20	-Cp normal o 11HCS normal -CLU o 17HCS normal	54	12 a (2-25 a)	Reserpina	55%	10 m (2-28 m)	ND	30%	1 Necrosis Cerebral	25%
Schteingart <i>et al.</i> 1980 ¹⁷⁴	36	-Cp normal -CLU normal	40	6-89 m	Mitotane	80%	4-16 m	ND	ND	ND	ND
Littley <i>et al.</i> 1990 ¹⁷²	24	-HCS urinarios normales -Ritmo normal	20	7,75 a (1,1-14.2 a)	Ninguno	46%	4-26 m	ND	ND	1 ACV	45%
Ahmed <i>et al.</i> 1984 ¹⁷¹	19	CLU <105 µg/d o 17HCS < 378 µg/d	20	3.5 a (1-8 a)	Ninguno	36%	6-12 m	ND	0%	ND	ND
Howlett <i>et al.</i> 1989 ¹⁷⁰	21	CP normal a lo largo del día	45	9.5 a (5.8-15.5 a)	Ninguno	57%	ND	ND	30%	ND	ND
Blevins <i>et al.</i> 1998 ¹⁷⁹	7 ⁺	CLU normal	50	42 m (28-64 m)	Cirugía hipofisaria	57%	15 m (2-27 m)	ND	ND	ND	75%

Tabla 1.2. Resultados del tratamiento con RT convencional en la enfermedad de Cushing.

Cp1mg: cortisol plasmático tras supresión con 1 mg de dexametasona. HCS: hidrocorticoesteroides, ND: No disponible. ACV: Accidente Cerebrovascular. NOIR: Neuropatía óptica inducida por radiación. A: años. M: meses ⁺: Macroadenomas.

Autor	Pacientes #	Criterio Remisión	Dosis (Gy)	PTV	Seg.	Remisión Hormonal	Tiempo hasta la Remisión	Control Tumoral	Hipopituitarismo	Otros	Recidiva
Budyal <i>et al.</i> 2013 ¹⁸⁰	20 ACTH	-Cp1mg < 1,8 µg/dl	45	ND	37,5 m (12-144m)	75 %	20 m (5-84 m)	95 %	40 %	No	No
Kim <i>et al.</i> 2013 ¹⁸¹	10 ACTH 5 Nelson (76 total)	-CLU normal -ACTH normal	50	10,5 cm ³ (1,5-37,8)**	8,1 a (2,5-12.5 a)	60 %	3,3 a (2,2-10,3)	93,3 %	48 % **	No	No
Colin <i>et al.</i> 2002 ¹⁸²	12 ACTH	-CLU normal -Cp normal -SF normal	50	1,5-2,1 cm ³	49 m (4-102)	75%	29 m (9-102)	91,6%	0 %	No	ND
Colin <i>et al.</i> 2005 ¹⁸³	10 ACTH (110 total)	NH	50,4	4,2 cm ³ (1,5-22)**	80 m (48-157)	100 % (42 %**)	0.5-8 años	100% (99%**)	37 %**	No	No
Cañón <i>et al.</i> 2005 ¹⁸⁴	9 ACTH (53 total)	ND	54 (24-56)	8,9 cm ³ (0.56- 67) **	51 m (9-102)	77 %	ND	77 % (93,6 %**)	49 % **	1 Radionecrosis 2 NOIR**	ND
Rieken <i>et al.</i> 2013 ¹⁹⁴	6 ACTH (92 total)	ND	51,4	ND	99 m (1-310)	81% **	ND	90,4 %**	11%**	5% Déficit campo visual **	7,6%**
Welsh <i>et al.</i> 1999 ¹⁸⁵	5 ACTH 1 Nelson	NH	34,5	ND	62 m (22-91)	66%	4m	100%	11%**	No	No
Wein <i>et al.</i> 2012 ¹⁸⁶	4 ACTH	CLU normal	ND	ND	12-35m	25% (parcial 50%)	ND	75%	25%	No	No
Milker Zabel <i>et al.</i> 2001 ¹⁹⁵	3 ACTH (62 total)	NH	52,2	30,2 cm ³ (1,38-106)**	34 m	20 %** (parcial 31%)	13.5 m** (5-15 m)	93%**	5%**	7 % Déficit agudeza visual**	11,5% **
Mackley <i>et al.</i> 2007 ¹⁸⁷	3 ACTH (33 total)	NH	45,9 (45-49)	10 cm ³ (1,9-140)**	42,5 m	66 %	3 m	89 %**	45 %**	1 NOIR ** 3 Alt Par Craneal	No
Kopp <i>et al.</i> 2013 ¹⁸⁹	3 ACTH (37 total)	NH	49,4 (45-52)	ND	49 m (2-111)	33%	ND	33% (92%**)	12%	5% Déficit agudeza visual **	100% (1/1)

Tabla 1.3. Resultados del tratamiento con RT conformada y RTEF en la enfermedad de Cushing.

Cp1mg: cortisol plasmático tras supresión con 1 mg de dexametasona. NH: normalización hormonal. ND: no disponible. SF: supresión fuerte con dexametasona. NOIR: neuropatía óptica inducida por radiación. A: años. M: meses. **: Serie global

Autor	Pacientes #	Criterio Remisión	Dosis (Gy)	PTV	Seg.	Remisión Hormonal	Tiempo hasta la Remisión	Control Tumoral	Hipopituitarismo	Otros	Recidiva
Weber <i>et al.</i> 2011 ¹⁹⁰	3 ACTH (27 total)	Cortisol normal	50,4 (45-54)	8,4 cm ³ **	72.4 m	33%	ND	66% (92%**)	22,2%	1 NOIR **	ND
Elhateer <i>et al.</i> 2008 ¹⁹⁷	2 ACTH (13 total)	NH	50,4	13,5 cm ³ **	27 m (10-82 m)	ND	ND	100%	50 % (25%**)	ND	ND
Minniti <i>et al.</i> 2006 ¹⁸⁸	2 ACTH (67 total)	-CLU normal -Cp normal	45,2 ** (45-50)	39,3 cm ³ (9-176)**	32 m	50%	ND	98 %**	22 %**	1,4% Déficit campo visual**	ND
McClelland <i>et al.</i> 2007 ¹⁹⁸	1 ACTH (14 total)	ND	50,4	3,6 cm ³	27,8	ND	ND	100 %	21 %**	ND	ND
Kong Doo <i>et al.</i> 2007 ¹⁹¹	1 ACTH (64 total)	-CLU normal -CP normal	50,4** (48-54)	ND	46,4 m	100% (76,3%**)	ND	97%**	11,5%**	No	No
Sun <i>et al.</i> 2010 ¹⁹²	1 ACTH (23 total)	CLU normal	50,4** (45-54)		39 m (6-124 m)	0% (50%**)	ND	96%**	4%**	8,6% Déficit campo visual**	No
Wilson <i>et al.</i> 2014 ¹⁹³	1 ACTH	-CLU normal -Cp normal	50	10,8 cm ³	5.8 a	0%	ND	0%	100%	ND	No

Tabla 1.3. (Continuación) Resultados del tratamiento con RT conformada y RTEF en la enfermedad de Cushing.
Cp1mg: cortisol plasmático tras supresión con 1 mg de dexametasona. NH: normalización hormonal. ND: no disponible. SF: supresión fuerte con dexametasona. NOIR: neuropatía óptica inducida por radiación. A: años. M: meses. **: Serie global.

Autor	Pacientes #	Dosis (Gy)	PTV	Seg.	Remisión Hormonal	Tiempo hasta la Remisión	Control Tumoral	Hipopituitarismo	Otros	Recidiva
Mitsumori <i>et al.</i> 1998 ¹⁹⁶	18 AF	45	5,7 cm ³	34 m	54%	18 m	85,3%	20%	No	ND
Schalin-Jantii <i>et al.</i> 2010 ¹⁹⁹	10 AF (30 total)	45,3 (45-50)	5,25 cm ³ (1,7-10,4)**	5,25 a (1,7-10,4)	Mejoría	ND	100% **	40%	No	No
Jalali <i>et al.</i> 2000 ²⁰⁰	9 AF (22 total)	45	45,05 cm ³ (13,7-112)**	9 m (1-44)	22%	ND	100% **	31,1%	No	No
Coke <i>et al.</i> 1997 ²⁰¹	5 AF Macro (19 Total)	46	ND	19	ND	ND	100% **	ND	ND	ND
Selch <i>et al.</i> 2006 ²⁰²	6 AF (39 total)	48,6 (45-50,4)	10,5 (1,2-56)**	32 m (12-94)	0%	--	100% **	15,3% **	No	No

Tabla 1.4. Resultados del tratamiento RTEF en adenomas hipofisarios funcionantes

AF: adenomas funcionantes NF: adenomas no funcionantes. ND: no disponible. NOIR: neuropatía óptica inducida por radiación. A: años. M: meses. **: Serie global

Autor	Pct #	Tipo RC	Criterio Remisión	Seg.	Dosis Total Gy	Dosis Margen Gy	Volumen tumoral	Remisión Hormonal	Tiempo hasta Remisión	Control Tumoral	Hipopituitarismo	Otros	Recidiva
Degerblad <i>et al.</i> 1986 ²⁰⁷	35	GK	ND	3-9 a	70-100	ND	ND	48%	12-36 m	ND	54,5%	No	No
Ganz <i>et al.</i> 1993 ²³⁸	4	GK	CU <650 nmol/d	18 m	ND	25	ND	50%	ND	ND	ND	No	ND
Pollock <i>et al.</i> 1994 ²⁰⁸	15	GK	-CLU normal	26 m (6-60)	ND	ND	ND	72,7%	ND	83%	ND	ND	ND
Seo <i>et al.</i> 1995 ²⁰³	2	GK	-Cp y ACTH normal	24 m	ND	20-35	ND	100%	ND	ND	No	No	No
Mitsumori <i>et al.</i> 1998 ¹⁹⁶	5	AL	-NH	47 m	ND	15	ND	40%	ND	100%	ND	11,1% Radio necrosis**	ND
Martínez <i>et al.</i> 1998 ²⁰⁴	3	GK	-CLU < 650nmol/d -ACTH <10 µg/l	26-45 m	ND	24	ND	100%	ND	100%	33%	13,3% Def. par craneal**	ND
Lim <i>et al.</i> 1998 ²³⁷	4	GK	ND	25,5 m (3-54)	ND	25,4	ND	25%	ND	92%	1,5%	1,5% Def. agudeza visual**	ND
Morange <i>et al.</i> 1998 ²²⁴	6	GK	-CLU < 90 µg/24h -ACTH/Cp normal	20 m (6-36)	ND	28	ND	66%	6-12 m	ND	16%	No	ND
Pan <i>et al.</i> 1998 ²⁰⁵	4	GK	ND	29 m	ND	9-35	ND	100%	ND	95,8%	ND	ND	ND
Mokry <i>et al.</i> 1999 ²³⁹	5	GK	ND	28,9 m	56	17	3,6 cm ³	20%	ND	98,3% **	19%	No	ND
Kim <i>et al.</i> 1999 ²²⁵	8	GK	NH	26,9 m	54,8	29	ND	62% 35,1%**	22 m	ND	ND	ND	ND
Hayashi <i>et al.</i> 1999 ²⁴⁰	13	GK	ND	> 6m	ND	23,9	ND	15%	ND	92% **	ND	4,7% complicaciones	ND

Tabla 1.5. Resultados del tratamiento con Radiocirugía en la enfermedad de Cushing.

GK: *Gamma Knife*. AL: acelerador lineal. ND: no disponible. Cp: cortisol plasmático. CLU: cortisol libre urinario. Cp1mg: cortisol plasmático tras supresión con 1 mg dexametasona. NH: normalización hormonal. RC: ritmo circadiano. NOIR: neuropatía óptica inducida por radiación. A: años. M: meses. **: Serie global.

Autor	Pct #	Tipo RC	Criterio Remisión	Seg.	Dosis Total Gy	Dosis Margen Gy	Volumen tumoral	Remisión Hormonal	Tiempo hasta Remisión	Control Tumoral	Hipopituitarismo	Otros	Recidiva
Inoue <i>et al.</i> 1999 ²⁴¹	2	GK	ND	> 24 m	ND	20	ND	50%	ND	ND	ND	ND	ND
Izawa <i>et al.</i> 2000 ²³⁶	12	GK	ND	26,4 m	ND	23,8	ND	16,7%	ND	91%	0%	0%	ND
Sheehan <i>et al.</i> 2000 ²⁰⁹	43	GK	-CLU normal	39,1 m (18-113)	47 (12-60)	20 (3,6-30)	ND	63%	12,1 m (3-48)	100%	16%	2,3% Def. campo visual	11,1%
Shin <i>et al.</i> 2000 ²³⁵	6	GK	CLU < 90 µg/d	88,2 m	ND	32,3	ND	50%	ND	100%	0%	No	No
Hoybe <i>et al.</i> 2001 ¹¹⁹	18	GK	-CLU normal -ACTH 8 am normal	204 m (144-264)	60-100	30-35	ND	44%	ND	ND	66%	No	ND
Milker Zabel <i>et al.</i> 2001 ¹⁹⁵	3	AL	NH	46 m (21-54)	ND	15	ND	66%	20 m (4-26)	100%	ND	7% Def agudeza visual	No
Pollock <i>et al.</i> 2002 ²²⁹	9	GK	CLU < 90µg/d	42 m	ND	20 (12-25)	ND	78%	ND	100%	16%**	4,6% Rxnecrosis* 4,6% E. Carotidea* 2,3% Perdida visual unilateral**	ND
Kobayashi <i>et al.</i> 2002 ²¹⁰	20	GK	-Cp <10µg/dl -ACTH < 50 pg/ml	63,6 m	49,4 (30-100)	28,7 (15-70)	3,24 cm ³ (0,1-10,5)	35%	ND	100%	ND	ND	ND
Feigl <i>et al.</i> 2002 ¹²⁴	4	GK	ND	55.2 m (14 -120)	ND	15	3,8 cm ³ (0,2-14,6)	60%	ND	ND	40%	ND	ND
Laws <i>et al.</i> 2002 ²¹¹	40	GK	CLU normal	ND	ND	20	ND	74%	ND	ND	24%	2,5% Def neurológico	No
Choi <i>et al.</i> 2003 ²²⁶	7	GK	CLU < 90 µg/d	42,5 m	54,1 (35-80)	28,5 (18-40)	1,4 cm ³ (0,1-3,8)	55,6%	21 m (2,8-59)	86% (96,9**)	0%	No	No
Petrovich <i>et al.</i> 2003 ²³⁴	4	GK	CLU, Cp y ACTH normal	41 m	30 (20-32)	15	2,3 cm ³ (0,1-27,4)	50	ND	96%**	4%	3 Alt Pares craneales**	50%

Tabla 1.5. (Continuación): Resultados del tratamiento con Radiocirugía en la enfermedad de Cushing.

Autor	Pct #	Tipo RC	Criterio Remisión	Seg.	Dosis Total Gy	Dosis Margen Gy	Volumen tumoral	Remisión Hormonal	Tiempo hasta Remisión	Control Tumoral	Hipopituitarismo	Otros	Recidiva
Wong <i>et al.</i> 2003 ²⁰⁶	5	AL	NH	38 m (27-42)	ND	ND	ND	100%	8,4 m (6-18)	ND	20%	No	20%
Jane <i>et al.</i> 2003 ²²²	45	GK	CLU normal	>18 m	ND	15	ND	73%	16 m (2-62)	ND	31%	2.2% Def. campo visual transitorio	6%
Devin <i>et al.</i> 2004 ²¹²	35	AL	CLU normal	42 m	ND	14,7	ND	49%	35,5m (17-64)	91%	40%	ND	23,5%
Kajiwara <i>et al.</i> 2005 ²⁴²	2	Cyber Knife	NH	38,5 m	ND	22,5	ND	50%	ND	95,2%**	33,3%*	No	No
Voges <i>et al.</i> 2006 ²¹³	17	AL	-CLU normal -CP < 25 µg/dl	58,7 m	ND	16,4	2,9 cm ³	52,9%	28,9 m	88,2%	12,3%	2,8% Rxnecrosis 1,4% NOIR	18%
Kong Doo <i>et al.</i> 2007 ¹⁹¹	7	GK	-CLU normal -CP normal	36,7 m	ND	25,2 (9-30)	3,21 cm ^{3**}	100%	26 m	97%	1,6%	No	No
Castinetti <i>et al.</i> 2007 ²¹⁴	40	GK	-CLU normal -Cp1mg normal	54,7 m (12-120)	ND	29,5 (15-40)	0,521 cm ³ (0,1-4,3)	42,5%	22 m (12-48)	ND	15%	5% Alt Par craneales	No
Jagannathan <i>et al.</i> 2007 ²¹⁵	90	GK	CLU normal	41,3 m (12-132)	49 (18-60)	23 (8-30)	ND	54%	13 m (2-67)	95,8%	22%	5% Neuropatía craneal	20%
Petit <i>et al.</i> 2007 ²¹⁶	33	Protones	CLU normal	62 m (20-136)	20	ND	ND	52%	14 m (5-49)	94%	52%	6% Datos Rx de necrosis temporal	ND
Pollock <i>et al.</i> 2008 ²³⁰	8	GK	CLU normal	73 m	40	20	3,3 cm ³	87%	ND	100%	36%	ND	ND
Tinnel <i>et al.</i> 2008 ²²⁷	12	GK	NH	37 m	ND	25	ND	50%	10 m	ND	22%	ND	ND
Castinetti <i>et al.</i> 2009 ¹¹⁸	18	GK	-CLU normal -Cp1mg < 1,8u g/dl	95,5 m (60-144)	ND	28,5 (15-40)	0,502 cm ³ (0,1-1,7)	50%	28 m	100%	21%*	1,3% NOIR 3,9% Def. pares craneales**	22,2%

Tabla 1.5. (Continuación): Resultados del tratamiento con Radiocirugía en la enfermedad de Cushing.

Autor	Pct #	Tipo RC	Criterio Remisión	Seg.	Dosis Total Gy	Dosis Margen Gy	Volumen tumoral	Remisión Hormonal	Tiempo hasta Remisión	Control Tumoral	Hipopituitarismo	Otros	Recidiva
Wan <i>et al.</i> 2009 ²¹⁷	68	GK	-CLU < 200 µg/d -Cp < 2,5 µg/dl	67,3 m (60-90)	ND	23 (15-35)	0,6-6,4 cm ³	27,9%	ND	89,7%	1,7%	2,9% Rxnecrosis	No
Kobayashi <i>et al.</i> 2009 ²¹⁸	30	GK	NH	64,1 m	ND	28,7	ND	35%	ND	ND	ND	ND	ND
Hayashi <i>et al.</i> 2010 ²²⁸	13	GK	CP normal	36 m (24-78)	ND	25,2 (12-35)	ND	39%	ND	77%	0%	2% Alt pares craneales**	ND
Castro <i>et al.</i> 2010 ²³¹	9	GK	ACTH normal	42 m * (6-109)	ND	20 * (12-28)	1, 3 cm ^{3*}	66,6%	33 m*	89%	2,3% *	No	ND
Sheehan <i>et al.</i> 2011 ²¹⁹	82	GK	CLU normal	35 m (6-124)	ND	24 (9-30)	1,9 cm ³ (0,1-27)	54%	ND	90,3% **	22%	6% Alt par craneal** 9,7% Def visual**	ND
Sun <i>et al.</i> ¹⁹²	4	GK	CLU normal	33m (7-70)	ND	23* (18-25)	1,4 cm ³ (0-3.4)	50%	6 m	90%	10%	10% Def, visual	ND
Wein <i>et al.</i> 2012 ¹⁸⁶	17	AL	CLU normal	23 m (12-59)	ND	18	ND	59%	23 m	ND	11,8%	No	10%
Grant <i>et al.</i> 2013 ²²⁰	15	GK	CLU normal	40,2 m (12-96)	54,9 (14-87)	35	0,569 cm ³	73%	11,7 m (3-36)	100%	40%	3,2% NOIR**	36,6%
Sheehan <i>et al.</i> 2013 ²²¹	96	GK	-CLU normal -Cp normal	48 m (12-209)	47,2	22	1,8 cm ³ (0,2-12,4)	70%	16,6 m (1-165,7)	98%	36%	5,2% Alt Pares craneales	22,3 %
Wilson <i>et al.</i> 2014 ¹⁹³	36	AL	-CLU normal -Cp normal	66 m (0-183.6)	ND	20 (17-25)	1,4 cm ³	22,2%	27 m	ND	13,8%	2,7% Rx necrosis	ND
Marek <i>et al.</i> 2015 ²²³	26	GK	-CLU + Cp 8 am normal -Cp 1mg < 3 µg/dl o RC normal	98.5 m (42-216)	65 (38-70)	28 (19-35)	0,557 cm ³ (0,01-2,7)	80,7%	30 m (18-42)	100 %	23 %	1 sangrado local asintomático	0%

Tabla 1.5. (Continuación): Resultados del tratamiento con Radiocirugía en la enfermedad de Cushing.

2. JUSTIFICACION Y OBJETIVOS

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2.1 JUSTIFICACIÓN

La Enfermedad de Cushing es una entidad poco frecuente, con un impacto negativo sobre la vida de quienes la padecen. El tratamiento de elección es el quirúrgico; sin embargo, hay pacientes que no se curan con la cirugía. Por otra parte, a medida que se va acumulando tiempo de seguimiento postquirúrgico, se describen tasas de recidiva cada vez mayores.

El conocimiento del que disponemos sobre el mejor tratamiento para este grupo de pacientes, con enfermedad persistente o recidivante tras la cirugía, es incompleto, fundamentalmente debido a la baja prevalencia de la enfermedad. El tratamiento quirúrgico probablemente sigue siendo la mejor alternativa terapéutica también en este grupo, pero, nuevamente habrá pacientes que no alcancen la curación tras la reintervención, que presenten una nueva recidiva de la enfermedad o que no sean candidatos a la reintervención. En este escenario es imperativo plantear posibles alternativas terapéuticas.

La Radioterapia Convencional para la Enfermedad de Cushing recidivante o persistente se lleva realizando desde hace más de 35 años y varios estudios han demostrado su eficacia. Con los años, se han desarrollado nuevas modalidades de RT, más modernas y precisas, como la RTEF. Aunque en teoría su eficacia para alcanzar el control de la enfermedad es similar a la de los procedimientos más antiguos, la experiencia con estas nuevas técnicas es escasa, y esto no se ha confirmado en series amplias y con un seguimiento prolongado, por lo que el presente trabajo se plantea con el fin de confirmar esta hipótesis. Por otro lado, las ventajas técnicas en la localización de la lesión, la capacidad de disminuir la exposición de los tejidos sanos y la precisión al administrar el tratamiento con los métodos más modernos permiten suponer una menor frecuencia de efectos secundarios a largo plazo, si bien la información al respecto de nuevo es muy escasa, por lo que este trabajo también se plantea corroborar este supuesto.

El Hospital Universitario Puerta de Hierro ha sido centro de referencia para la patología hipofisaria durante mucho tiempo, por lo que cuenta con una amplia experiencia en el tratamiento de la EC, en sus vertientes tanto quirúrgica como farmacológica y radioterápica. El análisis de la experiencia acumulada por el centro en éste último campo permitirá ampliar el escaso conocimiento tanto de la eficacia como de la seguridad de las nuevas modalidades de RT en la EC y su comparación con las de los procedimientos más clásicos.

2.2 OBJETIVOS

El objetivo general del presente trabajo es contribuir al conocimiento de la eficacia y seguridad de la RT en la EC mediante la comparación de los procedimientos más clásicos (RT convencional) con aquellas modalidades terapéuticas que han sido incorporadas a la práctica clínica en los últimos años (RTEF).

Para ello, se definieron los siguientes objetivos específicos:

1. Realizar una descripción clínica de los pacientes con EC persistente o recidivante después de la cirugía sometidos a RT convencional o RTEF en el hospital Puerta de Hierro, con especial

atención a los datos hormonales, los datos procedentes de los estudios de imagen, y el resultado de los tratamientos recibidos antes de someterse a la RT.

2. Describir los parámetros radioterápicos utilizados las modalidades de RT convencional y RTEF.
3. Determinar la tasa de remisión de la enfermedad, tanto desde el punto de vista hormonal como tumoral, en las modalidades de RT convencional y RTEF, y el tiempo hasta alcanzar el control.
4. Identificar posibles factores pronósticos que puedan ayudar a predecir la respuesta terapéutica en las modalidades de RT convencional y RTEF.
5. Determinar las complicaciones agudas y tardías asociadas a las modalidades de RT convencional y RTEF.
6. Identificar posibles factores asociados a la aparición de hipopituitarismo en las modalidades de RT convencional y RTEF.
7. Determinar la tasa de recidiva tras el tratamiento con RT convencional y RTEF, realizar una descripción clínica de estos casos, identificar factores predictivos, y describir los tratamientos adicionales utilizados.

3. PACIENTES Y MÉTODOS

3. PACIENTES Y MÉTODOS

3.1 POBLACIÓN

El presente estudio incluyó a los pacientes con Enfermedad de Cushing persistente o recidivante tratados mediante radioterapia hipofisaria en el Hospital Universitario Puerta de Hierro entre octubre de 1982 y diciembre de 2012. Se incluyó solo a los pacientes tratados con RT convencional o RTEF y con un seguimiento mínimo de 18 meses.

Los criterios de exclusión fueron: un seguimiento menor de 18 meses, el tratamiento previo con RT hipofisaria, y el tratamiento mediante RC. También se excluyó a los pacientes que, a pesar de realizar el seguimiento de su enfermedad en nuestro hospital, fueron irradiados en otros centros hospitalarios, hecho que sucedió durante dos periodos en los cuales las técnicas a evaluar no estuvieron disponibles en el nuestro. Además, se descartó a los pacientes en los que la indicación de la RT estuvo basada exclusivamente en la presencia de un resto o masa tumoral, pero que analíticamente no presentaban hipercortisolismo. A nuestro juicio, estos pacientes tienen un patrón de enfermedad distinto y no se pueden analizar de la misma manera que aquellos que sí presentan hipercortisolismo.

3.2 RECOGIDA DE DATOS

La recogida de datos se llevó a cabo empleando un protocolo previamente diseñado y que fue cumplimentado tras la revisión sistemática de las historias clínicas de los pacientes. Se diseñaron dos protocolos, uno para los pacientes tratados con RT convencional y otro para los tratados mediante RTEF (Anexos 1 y 2). Los protocolos son en su mayor parte idénticos difiriendo únicamente en los datos específicos relativos a la técnica de irradiación y en el seguimiento radiológico.

En el caso de los pacientes que, una vez tratados en nuestro hospital, realizaron el seguimiento o parte de él en otros centros hospitalarios, se contactó con los endocrinólogos responsables del mismo, quienes facilitaron la información necesaria por medio de un formulario (Anexo 3).

De esta forma, se obtuvieron datos demográficos (edad y sexo), datos sobre el inicio y el diagnóstico de la enfermedad (fecha de inicio de la clínica, determinaciones hormonales y pruebas de imagen al diagnóstico), datos sobre los tratamientos previos a la RT (cirugía, tipo, medicación, etc.), la evaluación hormonal previa al tratamiento, datos sobre la modalidad de RT utilizada, e información sobre el seguimiento posterior de los pacientes.

La recogida de datos y la realización de este trabajo fueron debidamente autorizadas por la Comisión de Ética e Investigación Clínica del Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda.

3.3. DETERMINACIONES HORMONALES DINÁMICAS Y CRITERIOS DE RESPUESTA

Los criterios de respuesta para las prueba dinámicas y su protocolo son lo que se han utilizados habitualmente en nuestro servicio y que han sido descritos en trabajos previos^{45,176}.

Ritmo de cortisol.-

Extracción de cortisol plasmático a las 8:00 y 23:00 horas en al menos 2 días diferentes. Se consideró como un ritmo circadiano normal la presencia de valores de cortisol nocturnos menores del 60% de valor de cortisol a las 8 horas.

Supresión con 1 mg de dexametasona.-

Administración de 1 mg de dexametasona a las 23:00 horas y extracción de una muestra de cortisol plasmático a las 8:00 horas del día siguiente. Se consideró normal un valor de cortisol plasmático inferior a 1,8 µg/dl.

Supresión fuerte con dexametasona.-

Administración oral de 2 mg de dexametasona cada 6 horas durante 48 horas. Recolección de orina de 24 horas para la determinación de la excreción urinaria de cortisol en el segundo día de la prueba y determinación de cortisol plasmático a las 8 horas de la mañana siguiente a la última dosis de dexametasona. Se consideró normal una reducción de CLU o cortisol plasmático mayor del 50%.

Supresión fuerte con dexametasona en dosis única.-

Administración de una dosis única de 8 mg de dexametasona a las 23 horas. Extracción de muestra para cortisol plasmático a las 8 horas del día siguiente. Se consideró normal una reducción de al menos el 50% con respecto al cortisol basal.

Hipoglucemia inducida por insulina para cortisol.-

Administración de 0.15 unidades/kg de peso de insulina regular con el fin de inducir una glucemia plasmática menor de 40 mg/dl. Extracción de muestras para cortisol plasmático a los 30, 60 y 90 minutos. Se consideró normal un valor de cortisol plasmático superior a 18 µg/dl en cualquier momento de la prueba.

Hipoglucemia inducida por insulina para GH.-

Administración de 0.15 unidades/kg de peso de insulina regular con el fin de inducir una glucemia plasmática menor de 40 mg/dl. Extracción de muestras para GH a los 30, 60 y 90 minutos. Se consideró normal un pico de GH superior a 5 µg/l en cualquier momento de la prueba

Cateterismo de senos petrosos inferiores.-

Se realizó de acuerdo a la técnica habitual. Tras acceder por vía femoral, se cateterizaron los senos petrosos inferiores y se obtuvieron muestras para la determinación de ACTH de forma simultánea de la sangre periférica y de ambos senos petrosos, en condiciones basales y a los 5 y 10 minutos de la administración de 100 µg de CRH. Se consideró indicativo de EC a un gradiente de ACTH central-periférico superior a 2 en condiciones basales, y superior a 3 tras el estímulo con CRH.

3.4 EVALUACIÓN INICIAL Y DEFINICIONES

3.4.1 EVALUACIÓN HORMONAL INICIAL

En la evaluación inicial de los pacientes se recogieron las determinaciones hormonales que permitieron el diagnóstico de la EC. Se estableció el diagnóstico de síndrome de Cushing cuando estaban presentes todos los siguientes: el conjunto de síntomas y signos típicos del hipercortisolismo, la ausencia de ritmo circadiano en las determinaciones de cortisol plasmático, la ausencia de supresión del cortisol con dosis bajas de dexametasona y el aumento de la excreción urinaria de cortisol. El origen hipofisario de la enfermedad se estableció mediante la presencia de un ACTH elevado o inapropiadamente normal, y la supresión característica del cortisol plasmático y urinario tras la administración de dosis elevadas de dexametasona. A algunos pacientes se les efectuaron además pruebas adicionales que apoyaban del origen central de la enfermedad, como el test de estímulo con CRH o desmopresina. Además, a partir de 1990, se realizó CSPI a aquellos pacientes en los que había discrepancias entre las pruebas de imagen y los resultados analíticos.

3.4.2 DATOS QUIRÚRGICOS

Se recogió el número cirugías hipofisarias realizadas y la vía de acceso (transesfenoidal o transcraneal), su fecha y lugar de realización, los hallazgos encontrados por el cirujano (si disponibles) y el tipo de resección practicada (resección total y selectiva del adenoma, resección total no selectiva, resección subtotal, e hipofisectomía parcial) según la descripción del cirujano.

En los casos en los que estaba disponible, se recogió además el resultado del estudio anatomopatológico de la muestra. Se consideró como confirmación anatomopatológica de la enfermedad únicamente a la presencia de una inmunohistoquímica (IHQ) positiva y selectiva para ACTH, ya sea en el caso de un adenoma o una hiperplasia hipofisaria. Otros datos como la presencia de células basófilas, cambios hialinos de Croke, adenomas hipofisarios sin IHQ, entre otros, no fueron considerados confirmatorios de la enfermedad.

3.4.3 EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO PRE-RADIOTERAPIA

En función del resultado de la evaluación hormonal postquirúrgica inmediata (de la última intervención en el caso de que hubiera varias), se clasificó a los pacientes en 3 grupos: 1) *hipercortisolismo*, se incluyó en este grupo a aquellos que tenían niveles de CLU por encima de los rangos de la normalidad y ausencia de supresión del cortisol plasmático tras la administración nocturna de 1 mg de dexametasona; 2) *normocortisolismo*, definido como CLU dentro de la normalidad y cortisol plasmático por encima de 5 µg/dl; y 3) *hipocortisolismo*, definido como CLU menor de 10 µg/24 horas, cortisol plasmático menor de 5 µg/dl, y necesidad de tratamiento hormonal sustitutivo con hidrocortisona.

Se consideró como *persistencia* de la enfermedad a la presencia de hipercortisolismo postquirúrgico y se fijó como fecha del mismo a la de la evaluación postoperatoria. Los pacientes con normocortisolismo postoperatorio también fueron considerados como una *persistencia* de la enfermedad, ya que la ausencia de un periodo de hipocortisolismo tras la intervención marca la presencia y persistencia de corticotropas anormales en el lecho quirúrgico que condicionan la posterior reactivación de la enfermedad. Estos pacientes atravesaron un periodo de seguimiento hasta el nuevo desarrollo de hipercortisolismo caracterizado por presentar nuevamente cifras

elevadas CLU, ausencia de supresión del cortisol plasmático tras la administración de 1 mg de dexametasona, pérdida del ritmo circadiano y sintomatología clínica compatible.

Los pacientes que presentaron hipocortisolismo en la evaluación postquirúrgica inmediata fueron evaluados de forma periódica y se registró el tiempo de permanencia en hipocortisolismo. A los seguidos en nuestro centro, se les suspendió el tratamiento sustitutivo cuando sus cifras de cortisol plasmático diurno fueron mayores de 10 µg/dl. Posteriormente, se hizo un seguimiento periódico hasta el nuevo desarrollo de hipercortisolismo, definido de la misma forma que en el caso anterior. Este grupo de pacientes fue considerado como una *recidiva* de la enfermedad, ya que se considera que el haber atravesado un periodo de insuficiencia suprarrenal secundaria tras la intervención implica que todas las corticotropas tumorales fueron extirpadas, y que la reaparición del hipercortisolismo se debe a la presencia de nuevas células tumorales.

En todos los casos se consideró como fecha del hipercortisolismo a aquella en la que se realizaron las pruebas de confirmación. La indicación del tratamiento con RT se efectuó tras la confirmación del hipercortisolismo.

3.4.4 EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN HIPOFISARIA

La función hipofisaria anterior se evaluó mediante la determinación de TSH, T4 libre, estradiol o testosterona, gonadotropinas, hormona de crecimiento e IGF-1 antes del tratamiento con RT. En los pacientes en los que estaba disponible, se recogió además el resultado de las pruebas de estímulo para GH.

Se definió como déficit de TSH o hipotiroidismo central a la presencia de valores bajos de tiroxina plasmática con una concentración de TSH normal o disminuida. El diagnóstico de déficit de gonadotropinas se basó en el hallazgo de niveles plasmáticos bajos de testosterona en varones y de estradiol en mujeres, junto con niveles de gonadotropinas no elevados (normales o bajas); en las mujeres premenopáusicas la amenorrea en presencia de gonadotropinas normales o bajas también se consideró diagnóstica. El déficit de hormona de crecimiento se definió como la respuesta anormal de la GH (por debajo de 5 µg/l) tras la inducción de una hipoglucemia insulínica.

En cada paciente se registró el estatus de la función hipofisaria anterior en cada uno de los ejes previo a la RT.

3.4.5 EVALUACIÓN RADIOLÓGICA

La evaluación morfológica de la glándula hipofisaria se realizó mediante distintas técnicas en función de su disponibilidad. En la etapa inicial del estudio, se utilizó la TC, con cortes coronales, y a partir de 1990 se utilizó la RM, con cortes coronales y sagitales, antes y después de la administración de contraste.

Los hallazgos de la prueba de imagen realizada al diagnóstico de la enfermedad, previa al tratamiento quirúrgico, se clasificaron como *microadenoma* si se trataba de adenomas menores de 10 mm; *macroadenomas* si la lesión era mayor de 10 mm, o *prueba normal* cuando no había hallazgos radiológicos compatibles con un adenoma hipofisario. También se recogieron los resultados de las pruebas de imagen realizadas antes del tratamiento radioterápico. En este caso se clasificó los resultados como *sin hallazgos* para aquellas pruebas en las que no había datos

sugestivos de la presencia de un adenoma y como *restos tumorales presentes*, cuando había datos de una lesión tumoral residual.

En los pacientes tratados mediante RTEF y con una lesión tumoral medible en la RM realizada antes de la RT, se midieron los diámetros de la lesión (lateral, anteroposterior y craneocaudal). Estas mediciones fueron realizadas por dos personas de forma independiente y se registró el promedio de ambas determinaciones en milímetros. Con ello se procedió a la determinación del volumen de la lesión usando la fórmula de Di Chiro y Nelson²⁴³ (volumen = $\frac{1}{2}$ longitud x ancho x altura). El volumen tumoral se expresó en cm³. El mismo procedimiento se realizó siempre que se encontraron lesiones medibles en las RM de seguimiento tras la RT.

3.5 TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

3.5.1 RADIOTERAPIA CONVENCIONAL

Los paciente irradiados entre octubre de 1982 y diciembre de 1997 fueron tratados mediante RT convencional bidimensional. El tratamiento se administró mediante un acelerador lineal de 18 MV. Los pacientes fueron inmovilizados por medio de una máscara termoplástica individualizada. El CTV incluyó todo el contenido selar, si la lesión no era visible o, si lo era, el volumen tumoral prequirúrgico con un margen anatómico alrededor. Mediante una Rx lateral del cráneo, con una cuadrícula de 1 cm, el servicio de Neurorradiología evaluó la extensión de la lesión sobre la que se añadió un margen de 15-20 mm para generar el PTV. La simulación se realizó en dos planos. En todos los pacientes se empleó la técnica de 2 campos coplanares, laterales y opuestos. Se consideraron como OR a los ojos, la vía óptica, y los lóbulos temporales. El tratamiento se administró una vez al día, en 5 fracciones a la semana por un periodo aproximado de 5-6 semanas.

En cada paciente, se registró la dosis total administrada, el número de fracciones y la dosis por fracción. Asimismo, se registró todo efecto secundario o síntoma padecido por el paciente durante el procedimiento, y toda modificación en el esquema de tratamiento, de acuerdo con lo descrito en su historia clínica en las revisiones semanales llevadas a cabo por el Servicio de Oncología Radioterapéutica. En los casos en los que fue posible, se registró si el paciente se encontraba o no en tratamiento con ketoconazol durante la realización de la RT, y la dosis utilizada.

3.5.2 RADIOTERAPIA ESTEREOTÁCTICA FRACCIONADA

Entre los años 2002 y 2008, los pacientes fueron tratados mediante RT estereotáctica fraccionada. Para la planificación del tratamiento en cada paciente se utilizó un sistema de inmovilización recolocable o máscara termoplástica individualizada (BrainLAB, Alemania) para fijar la cabeza en posición supina, y con un refuerzo de fijación frontal, nasal y bucal, con un error de reposicionamiento de menos de 1 mm. Posteriormente, se obtuvieron en condiciones estereotácticas (un marco con sistema de localización esterotáctico con fiducias en todos los ejes) imágenes de TC con contraste de todo el cráneo, con corte cada 2 mm sin gap. Luego se realizó RM para fusión en secuencia MPRAGE cada 2 mm sin gap. Ambos conjuntos de imágenes se corrigieron y fusionaron usando el sistema de planificación de tratamiento Brainscan (BrainLab AG, Germany). La planificación del volumen a tratar se hizo de forma tridimensional usando el mismo sistema. El CTV abarcaba el GTV en los casos en que había un tumor visible, con un margen anatómico, o todo el contenido selar y la pared interna de ambos senos cavernosos en los casos sin tumor visible. El PTV se generó añadiendo un margen de 5 mm al CTV, en la mayor parte

de casos, excepto en un paciente en el que el margen añadido fue de 3 mm. En cada paciente se delinearon los OR que de forma habitual fueron los ojos, el quiasma, los nervios ópticos, el hipotálamo, el infundíbulo, los lóbulos temporales y el tronco cerebral. Tanto el CTV como los OR fueron revisados habitualmente por el mismo neurorradiólogo. Se analizaron los histogramas dosis-volumen de los OR y del PTV. La dosimetría fue realizada por el servicio de Radiofísica. Se emplearon entre 6 y 8 campos fijos no coplanares, conformados con colimadores micromultiláminas, de 3 mm. Se prescribió en la isodosis del 95% (el 95% del PTV recibe al menos el 95% de la dosis). La planificación del tratamiento se hizo con la intención de lograr una alta conformación alrededor del PTV y mantener una dosis homogénea dentro del mismo, manteniendo un índice conformidad menor de 1,5-2. El tratamiento fue administrado mediante un acelerador lineal (Philips SL-18), con fotones de 6 MV, al que se acopla un colimador micromultiláminas. Se administró una dosis diaria, normalmente de 1,8 Gy, cinco días a la semana, para un total de 27-28 fracciones, hasta alcanzar la dosis total prescrita.

A partir del año 2010 y hasta la finalización del periodo que abarca este estudio, los pacientes fueron tratados mediante RTEF con intensidad modulada (IMRT) y con un sistema de guía por imagen (IGRT). La planificación del tratamiento se hizo de forma muy similar a la ya descrita en el apartado anterior. Se utilizó el mismo sistema de inmovilización individualizado para cada paciente (BrainLab, Alemania) que fijaba la cabeza a la mesa de tratamiento (Novalis 6D Robotic) y permitía un reposicionamiento con un error máximo de 0,5 mm. En condiciones estereotácticas se obtuvieron imágenes de TC con contraste y RM MPRAGE y T2 Vista, con cortes cada 2 mm sin gap, que se fusionaron. Las definiciones de GTV y CTV fueron las ya descritas. Como esta modalidad de RT incorpora IGRT, para generar el PTV se añadió un margen de solo 3 mm y, en el caso de 1 paciente, de 2 mm. Se consideraron como OR los descritos previamente. La dosimetría fue realizada por el servicio de Radiofísica empleando para IMRT dinámica la planificación inversa, utilizando múltiples campos fijos no coplanares conformados con micromultiláminas (3 mm). Posteriormente se analizaron los histogramas dosis-volumen del PTV y OR. El tratamiento fue administrado por medio del acelerador lineal de 6 MeV Novalis (Linac 600N) 6D” (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA and BrainLAB, Feldkirchen, Alemania). Durante la planificación y la realización del tratamiento se utilizó el sistema guiado por imagen ExacTrac para la visualización y monitorización continua del paciente, y ajustes en su posicionamiento, incorporando una mesa robótica para corrección de las 6 posiciones. El error tolerado de reposicionamiento fue inferior a 0,5 mm. La dosis total se administró mediante fracciones diarias de alrededor de 1,8 Gy, 5 días a la semana durante un periodo de 5-6 semanas.

En cada paciente tratado con RTEF se registró la dosis total administrada, el número de fracciones, la dosis por fracción, además de las dosis máxima y mínima total y por fracción recibidas por el tumor. También se recogió el número de campos utilizados, el margen añadido para generar el PTV, el tamaño del PTV, el índice de conformidad alcanzado y la superficie de isodosis prescrita. Para evaluar la afectación de los OR, se registraron las dosis máximas, mínimas y medias, tanto por fracción como totales, recibidas por el quiasma óptico y ambos nervios ópticos, en caso de que estuvieran disponibles. En el caso del hipotálamo, se recogió también la dosis recibida por el 50% del volumen del mismo. Además, se consignó todo efecto secundario o síntoma padecido por el paciente durante la administración del tratamiento, registrados en el control clínico semanal realizado por parte el servicio de Oncología Radioterápica, y llevados a cabo en general por la misma especialista en todos los pacientes. En los casos oportunos, se registró toda modificación en el esquema de tratamiento, y si el paciente recibía tratamiento con ketoconazol o no durante la realización de la RT.

3.6 SEGUIMIENTO POST-RADIOTERAPIA

El seguimiento de los pacientes, una vez completado el tratamiento radioterápico, consistió en una evaluación clínica y analítica cada 6 meses. El seguimiento médico y clínico fue realizado por el personal del Servicio de Endocrinología de nuestro centro, y lo más habitual fue que en todos los pacientes y en todas las evaluaciones lo llevara a cabo el mismo neuroendocrinólogo.

En cada revisión se efectuó la determinación de CLU y de cortisol plasmático y ACTH a las 8 horas. En algunos casos se monitorizó además el ritmo de cortisol y el cortisol tras supresión con 1 mg de dexametasona. El tratamiento con ketaconazol fue suspendido de forma sistemática un mes antes de cualquier determinación hormonal. Si los resultados demostraban la persistencia del hipercortisolismo, el tratamiento se reanudaba, y, en el caso de que se pudiera documentar la remisión de la enfermedad, el tratamiento se suspendía permanentemente.

Se definió como *remisión de la enfermedad* tras la RT a la combinación de la regresión de los síntomas clínicos del hipercortisolismo y la normalización persistente del CLU. Se consideró como fecha de remisión a la de la primera determinación normal de CLU, siendo las sucesivas también normales. El tiempo hasta la remisión se calculó a partir del día de inicio de la RT.

Se consideró *no curación o fallo del tratamiento* con RT cuando los pacientes seguían recibiendo tratamiento con inhibidores de la esteroidogénesis en su última revisión o habían precisado tratamientos adicionales para el control de la enfermedad (suprarrenalectomía bilateral, nueva cirugía transesfenoidal o transcraneal, o tratamiento médico con acción a nivel hipofisario como cabergolina, pasireótide o temozolamida). En estos pacientes, se registraron todos los tratamientos adicionales realizados y los resultados obtenidos tras los mismos. Se fijó como fecha del fallo la de la última revisión, en el caso de que siguieran con tratamiento médico, o, en su caso, la fecha en la que se realizó el primer tratamiento adicional.

Además de evaluar el eje H-H-A, en cada revisión semestral se valoró resto de la función hipofisaria anterior mediante la determinación de TSH, T4 libre, testosterona total o estradiol, gonadotropinas, IGF-1 y GH, y se preguntó por el ciclo menstrual en los casos en que fue oportuno. No se realizaron pruebas de estímulo para evaluar la secreción de GH de forma sistemática. Las definiciones del déficit de TSH, GH y gonadotropinas han sido descritas previamente. Adicionalmente, se definió como déficit de ACTH a la necesidad de tratamiento de reemplazo hormonal con hidrocortisona, considerando en esta situación a los pacientes que presentaban una ACTH basal normal o baja, un cortisol plasmático matutino inferior a 10 µg/dl y/o una respuesta anormal del cortisol a la hipoglucemia inducida por insulina (inferior a 18 µg/dl). Se fijó como fecha del déficit hormonal el día en que se inició el tratamiento de reemplazo o el día en que se realizaron las pruebas diagnósticas del fallo. El tiempo hasta que ocurrió el déficit hormonal se calculó en meses a partir del día del inicio de la RT. Se consideró a todo déficit central sucedido tras el tratamiento con RT como un efecto secundario inducido por el mismo.

El seguimiento radiológico se realizó mediante TC hasta 1990 y, a partir de entonces, con RM. Las pruebas se realizaron sin un intervalo fijo, a discreción del equipo de Oncología Radioterapéutica y Endocrinología. Las RM se realizaron con cortes finos (habitualmente 3 mm o menores), y se obtuvieron imágenes en secuencias T1 y T2, antes y tras la administración de contraste con gadolinio, y con cortes sagitales y coronales. El seguimiento de imagen se realizó con una doble intención: por una parte, evaluar el grado de control tumoral, y por otra, detectar precozmente posibles efectos secundarios de la RT, como los segundos tumores, la radionecrosis cerebral y la estenosis carotídea.

El control tumoral de la enfermedad en los pacientes tratados con RT convencional se valoró de forma cualitativa y por comparación entre las pruebas iniciales (TC o RM) y las realizadas en su último control radiológico. Se calificó como *crecimiento* a aquellas lesiones que visualmente hubieran crecido de forma clara con respecto a la lesión inicial, y estos pacientes fueron considerados como *no controlados*. En los pacientes tratados con RTEF, el control tumoral se evaluó de forma cuantitativa, siempre y cuando hubiera una lesión visible, y fue más objetivo que en el caso de la RT convencional, ya que estos pacientes disponían de imágenes de RM que son de mayor calidad. Los hallazgos radiológicos en este grupo se clasificaron como *sin hallazgos* cuando no había datos sugestivos de adenoma hipofisario, o como *presencia de restos tumorales* en el caso de que los hubiera. Si los restos eran medibles, se procedió a evaluar sus diámetros y calcular el volumen tumoral como se ha descrito previamente. En función de la evolución del volumen tumoral, se definió como *progresión* a todo aumento de volumen superior al 25%, *estabilización* cuando la variación fue menor al 25%, *respuesta parcial* cuando hubo una disminución mayor al 25%, y *respuesta completa* cuando no hubo tumor visible. Se consideró como *control tumoral* a toda ausencia de lesión visible, las respuestas completas, parciales y a las lesiones estables. La *ausencia de control tumoral* fue, por lo tanto, definida como todo crecimiento de la lesión superior a un 25%.

En el seguimiento también se evaluó también la presencia o desarrollo de los posibles efectos secundarios agudos o tardíos derivados del tratamiento con RT. Siguiendo la denominación habitual, se consideró como *complicaciones agudas* a aquellas sucedidas en los primeros 90 días a partir de iniciado el tratamiento, y *complicaciones tardías* a las sucedidas a partir de los 90 días.

Se valoró el resultado de las revisiones oftalmológicas periódicas realizadas a los pacientes durante la realización de este estudio, registrando toda aquella progresión o mejoría de las alteraciones campimétricas, y toda sintomatología sugestiva de posible efecto secundario a la RT (pérdida visual, diplopía, etc.). En el caso de los pacientes que padecieron un ACV durante el seguimiento, se obtuvieron datos sobre el episodio, el momento del suceso, y, en los casos disponibles, el área afecta para ver si estaba incluida en el campo de irradiación. En algunos casos no se pudo determinar este hecho, especialmente en los pacientes más antiguos de la serie, y en los que realizaron su seguimiento fuera de nuestro centro. De igual forma, se registró todo posible segundo tumor intracraneal ocurrido durante el seguimiento. No se realizó un estudio formal de la función cognitiva durante la evolución, pero se apuntaron todas las quejas o síntomas al respecto.

En la primera etapa del estudio (los primeros 20 años), una vez que los pacientes alcanzaban la remisión de la enfermedad, ingresaban en nuestro centro para hacer una reevaluación completa del eje H-H-A. Esta evaluación consistía en la determinación del ritmo de cortisol de al menos 2 días, dos determinaciones de ACTH y CLU, y la determinación de cortisol plasmático tras la administración de 1 mg de dexametasona nocturna. Esta valoración se repitió anualmente en la mayor parte de pacientes. Además, en ocasiones, también se realizó una hipoglucemia insulínica para determinación de cortisol. En etapas posteriores, este estudio en régimen de ingreso no fue realizado de forma sistemática, por lo que no disponemos de los datos de la evaluación completa del eje en todos los pacientes tratados con RTEF. Se registró la situación del eje H-H-A siempre que estuvo disponible.

Se definió como *recidiva post-radioterapia* a la reaparición de clínica compatible con hipercortisolismo asociada a una elevación persistente del CLU, acaecida tras un periodo de normalización clínica y analítica. Se fijó como fecha de la recidiva a aquella en la que se realizó la confirmación del hipercortisolismo una vez iniciada la clínica. El tiempo hasta la aparición de la recidiva se calculó en meses a partir de la fecha de la remisión inicial tras la RT. En todos los

pacientes con recidiva post-RT se realizó un control radiológico en el momento de la recidiva y se decidió el tratamiento a seguir en función de los hallazgos. Se registraron los datos sobre los tratamientos adicionales realizados en estos pacientes y el resultado de los mismos.

Otros datos incluidos en el seguimiento de los pacientes fueron las comorbilidades graves padecidas, aunque no tuvieran relación con la enfermedad, como tumores en otras localizaciones, y cardiopatía isquémica, entre otros.

Por último, se registró todo fallecimiento ocurrido durante el seguimiento, la fecha y su causa, estuviera o no relacionada con la enfermedad. A partir de estos datos se calculó la supervivencia global de la serie, computada a partir del día en que se inició el tratamiento radioterápico hasta el fallecimiento o final del seguimiento en cada paciente.

3.7 DETERMINACIONES ANALÍTICAS

Las determinaciones analíticas fueron realizadas por distintos métodos a lo largo de los 40 años que abarca este estudio, como se indica a continuación.

La concentración plasmática de ACTH se determinó mediante radioinmunoensayo (RIA) hasta 1989 (Immuno Nuclear Corporation, Stillwaer, Minnesota, EE.UU.), mediante ensayo inmunoradiométrico (IRMA) (Nichols Institute, San Juan Capistrano, California EE.UU.; rango normal 10-60 pg/ml) hasta el año 2000, y, a partir de entonces, mediante ensayo inmunométrico quimioluminiscente (CLIA) (Immulite 2000, Siemens Healthcare Diagnostics, Erlangen, Germany).

La determinación de cortisol plasmático se realizó mediante RIA hasta 1992 (ICM Biomedicals, Inc., Costa Mesa, California, EE.UU. e Immunotech International, Marseille, Francia), mediante fluoroinmunoensayo (FIA) hasta el año 2000 (Delfia System, Pharmacia, Wallac Inc. Oy, Turku, Finlandia, rango normal 4-24 µg/dl) y, a partir de entonces, por CLIA (Immulite 2000, Siemens Healthcare Diagnostics, Erlangen, Germany, y ADVIA Centaur, Siemens Healthcare Diagnostics).

El CLU se midió en orina a pH bajo sin extracción previa, mediante RIA (Diagnostic System Laboratories, Inc., Los Angeles, EE.UU.; ICN Biomedicals, INC, e Immunotech International, Marseille, Francia; rango normal 10-120 pg/día) hasta octubre de 2009; a partir de entonces se ha determinado por un distinto modelo de RIA (Labco Noûs, Barcelona, España; rango normal 10-90 ug/día) Al tratarse de la variable principal del estudio y haber diferencias notables en los rangos de normalidad de las pruebas utilizadas a lo largo del tiempo, los resultados del CLU fueron expresados en unidades "ULN" (*upper limit of normal*), con intención de normalizar y unificar los datos.

La determinación de TSH se realizó por RIA hasta 1987, por IRMA hasta el año 2000 (Kodak Amerlite TSH-20 Ultrasensitive assay; Amersham International, Buckinghamshire, Reino Unido; rango normal 0,35-5 mU/L) y, posteriormente, por CLIA (Immulite 2000, Siemens Healthcare Diagnostics, Erlangen, Germany, y ADVIA Centaur, Siemens Healthcare Diagnostics). La concentración de T4 total y libre se midió por RIA hasta el 1998 (LIA-mat; Byk Sangtec Diagnostica GmbH, Frankfurt, Alemania) y, posteriormente, mediante CLIA (Architect I4000, Abbot Diagnostics, y ADVIA Centaur, Siemens Healthcare Diagnostics).

La GH se determinó mediante RIA hasta el año 2000 (Nichols Institute, San Juan Capistrano, California EEUU, hasta 1998, e Immunotech International, Marseille, Francia, entre 1998 y 2000). Posteriormente se midió por CLIA (Immulite 2000, Siemens Healthcare Diagnostics, Erlangen, Germany). La IGF-1 se midió por RIA hasta 2000 (Immunotech International, Marseille, Francia), y, a partir de entonces, por CLIA (Immulite 2000, Siemens Healthcare Diagnostics, Erlangen, Germany).

Las concentraciones séricas de estrógenos y testosterona, LH, FSH y prolactina se midieron por RIA hasta el año 2000 (Delfia System, Pharmacia, Wallac Inc. Oy, Turku, Finlandia) y posteriormente mediante CLIA (Immulite 2000, Siemens Healthcare Diagnostics, Erlangen, Germany, y ADVIA Centaur, Siemens Healthcare Diagnostics).

3.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo de las variables iniciales para conocer las características generales de las dos poblaciones de estudio. Las variables se presentaron utilizando valores estadísticos de tendencia central y de dispersión. Los resultados de las variables cualitativas se expresaron en valor absoluto y porcentaje respecto al número total de pacientes en los que la característica o variable estaba disponible. Las variables cuantitativas se presentaron mediante parámetros descriptivos estándar como la media \pm desviación estándar, la mediana (como medida de tendencia central para las variables que no siguieron una distribución normal), acompañadas del rango de cada variable (o del rango intercuartílico en el caso de las variables sin una distribución normal) como medida de dispersión. Las hipótesis de normalidad en cada variable continua se evaluaron mediante el test de Kolmogorov-Smirnov, siendo rechazadas en la mayoría de las determinaciones, lo que obligó al uso de pruebas estadísticas no paramétricas, para comparaciones entre ellas.

Para la comparación de variables cuantitativas con distribución normal entre dos o en más de dos grupos, se utilizaron la prueba T de Student para datos independientes y ANOVA, respectivamente. Para el contraste de variables cualitativas en tablas de 2 x 2, se usó la prueba de Chi cuadrado (X^2), la X^2 corregida por Yates cuando la frecuencia mínima esperada fue menor de 5, y el test exacto de Fisher cuando lo requirió el tamaño muestral. Para las comparaciones de variables no normales se empleó el test de U de Mann-Whitney y el análisis de varianza de Kruskal-Wallis. La correlación o asociación entre variables se efectuó mediante la regresión de Cox, o modelo de riesgos proporcionales (*proportional hazards model*).

La representación gráfica de las distintas variables se realizó mediante gráficos de sectores y gráficos de bandas de frecuencias para las variables categóricas. Para algunas variables cuantitativas se utilizaron los diagramas de cajas, en los que se refleja la mediana, el rango, con excepción de los valores atípicos, y el rango intercuartílico.

Las probabilidades de remisión hormonal, de control tumoral y de desarrollo de hipopituitarismo, así como la supervivencia global, se estimaron mediante el método del producto límite de Kaplan-Meier. El método se basa en las probabilidades condicionadas y estima la probabilidad de supervivencia, remisión o hipopituitarismo por encima de un tiempo t. El tiempo de remisión hormonal se definió como el intervalo transcurrido entre el inicio del tratamiento radioterápico hasta la fecha de remisión hormonal, o hasta el cierre del estudio para aquellos pacientes que no se controlaron. Los tiempos del control tumoral, el desarrollo de hipopituitarismo

y la supervivencia también se calcularon a partir del inicio del tratamiento. Las funciones de supervivencia se compararon mediante la prueba de rangos logarítmicos (*log-rank test*).

Los estimadores principales se acompañaron de sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC95%). Para todas las pruebas se aceptó un valor de significación inferior a 0,05 en contraste bilateral. El análisis de los datos se realizó mediante el programa estadístico SPSS v14.0.

**ANEXO 1: PROTOCOLO INICIAL DE RECOGIDA DE DATOS PARA
PACIENTES TRATADOS CON RADIOTERAPIA CONVENCIONAL**

RT Convencional en Enfermedad de Cushing persistente o recidivante tras TSS

NHC
Apellidos
Nombre
Sexo
F. Nacimiento ____/____/____

Fecha IniClin ____/____/____

Fecha Dx ____/____/____

CLU Dg	____ µg/24h	____/____/____
ACTH Dg	____ ng/dl	____/____/____
Cortisol 8am Dg	____ µg/dl	____/____/____
Cortisol 23 h	____ µg/dl	____/____/____
Cortisol tras 1mg	____ µg/dl	____/____/____
CLU tras SF	____ µg/24h	____/____/____

RM/TC Inicial

Micro _____

Normal _____

Macro _____

IQx1 SÍ NO (____/____/____) _____

IQx2 SÍ NO (____/____/____) _____

IQx3 SÍ NO (____/____/____) _____

Cateterismo SSPPII SÍ No _____

Confirmación APat SÍ NO _____

Eje postQx HIPO (Tiempo ____) NORMO HIPER **Fecha Recidiva** _____

CLU postQx	____ µg/24h	____/____/____	CLU	____ µg/24h	____/____/____
ACTH postQx	____ ng/dl	____/____/____	ACTH	____ ng/dl	____/____/____
Cortisol 8 h	____ µg/dl	____/____/____	Cortisol 8 h	____ µg/dl	____/____/____
Cortisol 23 h	____ µg/dl	____/____/____	Cortisol 23 h	____ µg/dl	____/____/____
Cortisol Medio	____ µg/dl	____/____/____	Cortisol 1 mg	____ µg/dl	____/____/____

Déficit TSH SÍ NO NE **Déficit Gon** SÍ NO NE **Déficit GH** SÍ NO NE

Otras _____

RMPreRT: Sin hallazgos Restos D1(lat) ____mm D2(cc) ____mm D3(ap) ____mm Vol

RT Convencional (____/____/____ - ____/____/____)

Lugar _____ **campos** _____ **coplanares** SÍ NO **colimador** MML (____mm) CIRC

E ____MV **PTV** _____ (____cm³) **DosisF** _____ n°Frac _____ **DosisT** _____Gy

Complicaciones Agudas: _____

Indicación persistencia recidiva otra _____

Remisión SÍ NO (____/____/____)

preRT	___/___/___
CLU	___ µg/24h
ACTH	___ ng/dl
Cortisol 8 h	___ µg/dl
Cortisol 23 h	___ µg/dl
Cortisol 1 mg	___ µg/dl
12M	___/___/___
CLU	___ µg/24h
ACTH	___ ng/dl
Cortisol 8 h	___ µg/dl
Cortisol 23 h	___ µg/dl
Cortisol 1 mg	___ µg/dl
24M	___/___/___
CLU	___ µg/24h
ACTH	___ ng/dl
Cortisol 8 h	___ µg/dl
Cortisol 23 h	___ µg/dl
Cortisol 1 mg	___ µg/dl
36M	___/___/___
CLU	___ µg/24h
ACTH	___ ng/dl
Cortisol 8 h	___ µg/dl
Cortisol 23 h	___ µg/dl
Cortisol 1 mg	___ µg/dl
48M	___/___/___
CLU	___ µg/24h
ACTH	___ ng/dl
Cortisol 8 h	___ µg/dl
Cortisol 23 h	___ µg/dl
Cortisol 1 mg	___ µg/dl

6M	___/___/___
CLU	___ µg/24h
ACTH	___ ng/dl
Cortisol 8 h	___ µg/dl
Cortisol 23 h	___ µg/dl
Cortisol 1 mg	___ µg/dl
18M	___/___/___
CLU	___ µg/24h
ACTH	___ ng/dl
Cortisol 8 h	___ µg/dl
Cortisol 23 h	___ µg/dl
Cortisol 1 mg	___ µg/dl
30M	___/___/___
CLU	___ µg/24h
ACTH	___ ng/dl
Cortisol 8 h	___ µg/dl
Cortisol 23 h	___ µg/dl
Cortisol 1 mg	___ µg/dl
42M	___/___/___
CLU	___ µg/24h
ACTH	___ ng/dl
Cortisol 8 h	___ µg/dl
Cortisol 23 h	___ µg/dl
Cortisol 1 mg	___ µg/dl
UR	___/___/___
CLU	___ µg/24h
ACTH	___ ng/dl
Cortisol 8 h	___ µg/dl
Cortisol 23 h	___ µg/dl
Cortisol 1 mg	___ µg/dl

Evolución Radiológica

RM/TC	____/____/____	Sin hallazgos	Resto
	D1(lat) ____ mm D2(cc) ____ mm D3(ap) ____ mm		
RM/TC	____/____/____	Sin hallazgos	Resto
	D1(lat) ____ mm D2(cc) ____ mm D3(ap) ____ mm		
RM	____/____/____	Sin hallazgos	Resto
	D1(lat) ____ mm D2(cc) ____ mm D3(ap) ____ mm		
RM	____/____/____	Sin hallazgos	Resto
	D1(lat) ____ mm D2(cc) ____ mm D3(ap) ____ mm		
RM	____/____/____	Sin hallazgos	Resto
	D1(lat) ____ mm D2(cc) ____ mm D3(ap) ____ mm		
RM	____/____/____	Sin hallazgos	Resto
	D1(lat) ____ mm D2(cc) ____ mm D3(ap) ____ mm		

Complicaciones PostRT

Déficit TSH	SÍ	NO	NE	(____/____/____)
Déficit Gon	SÍ	NO	NE	(____/____/____)
Déficit GH	SÍ	NO	NE	(____/____/____)
Déficit ACTH	SÍ	NO	NE	(____/____/____)

Otras Complicaciones SI / NO

Vía óptica	SI	NO	(____/____/____)	_____
2° tumor	SI	NO	(____/____/____)	_____
Radionecrosis	SI	NO	(____/____/____)	_____
ACV	SI	NO	(____/____/____)	_____
Det cognitivo	SI	NO	(____/____/____)	_____
Otras	SI	NO	(____/____/____)	_____

Otros Tratamientos SI / NO

Nueva IQX	SI	NO	(____/____/____)	_____
Nueva RT	SI	NO	(____/____/____)	_____
TTO Medico	SI	NO	(____/____/____)	_____
Suprarrenalectomía	SI	NO	(____/____/____)	_____

Fallecimiento SI/NO Fecha: Causa:

Observaciones

**ANEXO 2: PROTOCOLO INICIAL DE RECOGIDA DE DATOS PARA
PACIENTES TRATADOS CON RADIOTERAPIA ESTEREOTÁCTICA
FRACCIONADA**

RTEF en Enfermedad de Cushing persistente o recidivante tras TSS

NHC
Apellidos
Nombre
Sexo
F. Nacimiento ____/____/____

Fecha IniClin ____/____/____

Fecha Dx ____/____/____

CLU Dg	____ µg/24h	____/____/____
ACTH Dg	____ ng/dl	____/____/____
Cortisol 8am Dg	____ µg/dl	____/____/____
Cortisol 23 h	____ µg/dl	____/____/____
Cortisol tras 1mg	____ µg/dl	____/____/____
CLU tras SF	____ µg/24h	____/____/____

RM/TC Inicial
<input type="checkbox"/> Micro _____
<input type="checkbox"/> Normal _____
<input type="checkbox"/> Macro _____

IQx1 SÍ NO (____/____/____) _____

IQx2 SÍ NO (____/____/____) _____

IQx3 SÍ NO (____/____/____) _____

Cateterismo SSPPII SÍ No _____

Confirmación APat SÍ NO _____

Eje postQx HIPO (Tiempo ____) NORMO HIPER **Fecha Recidiva** _____

CLU postQx	____ µg/24h	____/____/____	CLU	____ µg/24h	____/____/____
ACTH postQx	____ ng/dl	____/____/____	ACTH	____ ng/dl	____/____/____
Cortisol 8 h	____ µg/dl	____/____/____	Cortisol 8 h	____ µg/dl	____/____/____
Cortisol 23 h	____ µg/dl	____/____/____	Cortisol 23 h	____ µg/dl	____/____/____
Cortisol Medio	____ µg/dl	____/____/____	Cortisol 1 mg	____ µg/dl	____/____/____

Déficit TSH SÍ NO NE **Déficit Gon** SÍ NO NE **Déficit GH** SÍ NO NE

Otras _____

RMPreRT : Sin hallazgos Restos D1(lat) ____mm D2(cc) ____mm D3(ap) ____mm Vol

SFRT (____/____/____ - ____/____/____)

Nº campos ____ **coplanares** SÍ NO **colimador** MML (____mm) **E** ____MV

PTV ____ (____cm³) **GTV** ____ (____cm³) **DosisFx** __ **nºFracc** ____ **DosisTotal** ____Gy **ÍndiceConf**

____ **Superficie Isodosis Prescrita** ____% **Dosis Max Tum** _____

Quiasma: Dmáx ____ DFrax ____ **NOIzq:** Dmáx ____ DFrax ____ **NODer:** Dmáx ____ DFrax ____

Hipotálamo: Dmáx: ____ D50: ____ DFrax: ____

Complicaciones Agudas _____

Indicación persistencia recidiva otra _____

Remisión SÍ NO (____/____/____)

preRT	___/___/___
CLU	___ μg/24h
ACTH	___ ng/dl
Cortisol 8 h	___ μg/dl
Cortisol 23 h	___ μg/dl
Cortisol 1 mg	___ μg/dl
12M	___/___/___
CLU	___ μg/24h
ACTH	___ ng/dl
Cortisol 8 h	___ μg/dl
Cortisol 23 h	___ μg/dl
Cortisol 1 mg	___ μg/dl
24M	___/___/___
CLU	___ μg/24h
ACTH	___ ng/dl
Cortisol 8 h	___ μg/dl
Cortisol 23 h	___ μg/dl
Cortisol 1 mg	___ μg/dl
36M	___/___/___
CLU	___ μg/24h
ACTH	___ ng/dl
Cortisol 8 h	___ μg/dl
Cortisol 23 h	___ μg/dl
Cortisol 1 mg	___ μg/dl
48M	___/___/___
CLU	___ μg/24h
ACTH	___ ng/dl
Cortisol 8 h	___ μg/dl
Cortisol 23 h	___ μg/dl
Cortisol 1 mg	___ μg/dl

6M	___/___/___
CLU	___ μg/24h
ACTH	___ ng/dl
Cortisol 8 h	___ μg/dl
Cortisol 23 h	___ μg/dl
Cortisol 1 mg	___ μg/dl
18M	___/___/___
CLU	___ μg/24h
ACTH	___ ng/dl
Cortisol 8 h	___ μg/dl
Cortisol 23 h	___ μg/dl
Cortisol 1 mg	___ μg/dl
30M	___/___/___
CLU	___ μg/24h
ACTH	___ ng/dl
Cortisol 8 h	___ μg/dl
Cortisol 23 h	___ μg/dl
Cortisol 1 mg	___ μg/dl
42M	___/___/___
CLU	___ μg/24h
ACTH	___ ng/dl
Cortisol 8 h	___ μg/dl
Cortisol 23 h	___ μg/dl
Cortisol 1 mg	___ μg/dl
UR	___/___/___
CLU	___ μg/24h
ACTH	___ ng/dl
Cortisol 8 h	___ μg/dl
Cortisol 23 h	___ μg/dl
Cortisol 1 mg	___ μg/dl

Evolución Radiológica

RM	___/___/___	S <input type="checkbox"/> hallazgos	R <input type="checkbox"/> o
	D1(lat) ___ mm D2(cc) ___ mm D3(ap) ___ mm		
RM	___/___/___	S <input type="checkbox"/> hallazgos	Resto
	D1(lat) ___ mm D2(cc) ___ mm D3(ap) ___ mm		
RM	___/___/___	S <input type="checkbox"/> hallazgos	Resto
	D1(lat) ___ mm D2(cc) ___ mm D3(ap) ___ mm		
RM	___/___/___	S <input type="checkbox"/> hallazgos	R <input type="checkbox"/> o
	D1(lat) ___ mm D2(cc) ___ mm D3(ap) ___ mm		
RM	___/___/___	S <input type="checkbox"/> hallazgos	Resto
	D1(lat) ___ mm D2(cc) ___ mm D3(ap) ___ mm		
RM	___/___/___	S <input type="checkbox"/> hallazgos	Resto
	D1(lat) ___ mm D2(cc) ___ mm D3(ap) ___ mm		

Complicaciones PostRT

Déficit TSH	SÍ	NO	NE	(___/___/___)
Déficit Gon	SÍ	NO	NE	(___/___/___)
Déficit GH	SÍ	NO	NE	(___/___/___)
Déficit ACTH	SÍ	NO	NE	(___/___/___)

Otras Complicaciones SI / NO

Vía óptica	SI	NO	(___/___/___) _____
2° tumor	SI	NO	(___/___/___) _____
Radionecrosis	SI	NO	(___/___/___) _____
ACV	SI	NO	(___/___/___) _____
Det cognitivo	SI	NO	(___/___/___) _____
Otras	SI	NO	(___/___/___) _____

Otros Tratamientos SI / NO

Nueva IQX	SI	NO	(___/___/___) _____
Nueva RT	SI	NO	(___/___/___) _____
TTO Medico	SI	NO	(___/___/___) _____
Suprarrenalectomía	SI	NO	(___/___/___) _____

Fallecimiento SI/NO Fecha: _____ Causa: _____

Observaciones

**ANEXO 3: PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO EN OTROS
CENTROS HOSPITALARIOS**

PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO EN OTROS CENTROS HOSPITALARIOS

Nombre:

1. **¿Cuál es la situación actual (o la situación al final del seguimiento) de el/la paciente?**
 - a. Hiper cortisolismo
 - b. Normocortisolismo
 - c. Insuficiencia suprarrenal
2. **Fecha de la última revisión:** ____/____/____.
3. **Determinaciones hormonales en la última revisión sin tratamiento (o la última vez de la que se disponga de datos) y fecha de la determinación:**
 - a. Cortisol libre urinario ____ unidades ____ Fecha ____/____/____ (rango normal _____)
 - b. Cortisol plasmático basal ____ unidades ____ Fecha ____/____/____
 - c. ACTH ____ unidades ____ Fecha ____/____/____
4. **Fecha en que el/la paciente alcanzó niveles de CLU dentro de la normalidad sin tratamiento (en caso de que lo haya hecho):** ____/____/____.
5. **¿Ha recibido el paciente otro tratamiento para el control de la enfermedad?**
 - a. Nueva intervención quirúrgica (Fecha ____/____/____)
 - b. Suprarrenalectomía bilateral (Fecha ____/____/____)
 - c. Radioterapia (Fecha ____/____/____)
 - d. Tratamiento médico _____ (Fecha ____/____/____)
 - e. Otros _____ (Fecha ____/____/____)
6. **¿Tiene el paciente algún déficit hormonal? Por favor si lo tiene, ¿en qué fecha fue diagnosticado?**
 - a. Déficit de GH: sí / no / no evaluado (Fecha ____/____/____)
 - b. Déficit de Gonadotropinas: sí / no (Fecha ____/____/____)
 - c. Déficit de TSH: sí / no (Fecha ____/____/____)
 - d. Déficit de ACTH: sí / no (Fecha ____/____/____)
7. **Datos de la última RM hipofisaria realizada antes de recibir cualquier tratamiento centrado en el tumor (IQx, RT, médico) adicional:**
 - a. Fecha ____/____/____
 - b. Evidencia de restos: sí / no
 - c. Diámetros (si disponibles):
cráneocaudal ____mm anteroposterior ____mm lateral ____mm
8. **Otras complicaciones posibles de la RT y su fecha de diagnóstico:**
 - a. Segundo tumor sí / no _____ (Fecha ____/____/____)
 - b. ACV sí / no (Fecha ____/____/____)
 - c. Otros sí / no _____ (Fecha ____/____/____)
9. **En caso de que el/la paciente haya fallecido, fecha y causa si las conoces:**
 - a. Fallecimiento sí / no (Fecha ____/____/____)
 - b. Causa _____

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1 RADIOTERAPIA CONVENCIONAL

Entre octubre de 1982 y septiembre de 1998, 37 pacientes recibieron tratamiento con RT convencional en nuestro centro por una Enfermedad de Cushing persistente o recidivante tras la cirugía transesfenoidal. Se excluyó a 2 pacientes del análisis posterior, en un caso por no disponer de un seguimiento mínimo de 18 meses, y en el otro debido a que la indicación para el tratamiento con RT era la masa tumoral, y no el exceso hormonal; de hecho, el paciente estaba en situación de hipocortisolismo en el momento de la irradiación.

4.1.1 DESCRIPCIÓN DE LA SERIE

La serie consta de 35 pacientes de los cuales 24 (68,9%) eran mujeres y 11 (31,4%) hombres. La edad media en el momento del diagnóstico de la EC fue de 35 años (rango 17-61), y el retraso promedio entre el inicio de los síntomas relatado por los pacientes y el diagnóstico de la enfermedad fue de 47 ± 32 meses (rango 7-124). La prueba de imagen realizada al diagnóstico reveló 14 (40%) microadenomas hipofisarios, 8 (22,9%) macroadenomas y 13 pacientes (37,1%) no tuvieron una imagen inicial de lesión.

Debido al periodo de tiempo que abarca esta serie, a muy pocos pacientes se les había realizado un cateterismo de senos petrosos inferiores durante el diagnóstico de la enfermedad. En total, se realizaron 10 cateterismos, 4 de ellos antes de la intervención, todos con resultado diagnóstico de EC, y 6 después, en el momento de la recidiva postquirúrgica, siendo 5 de ellos confirmatorios de enfermedad de origen central y uno no concluyente, debido a una cateterización dificultosa.

Todos los pacientes fueron tratados mediante cirugía hipofisaria, como tratamiento primario de su enfermedad, en al menos una ocasión; 6 pacientes fueron intervenidos 2 veces, y a un paciente se le realizó una tercera intervención. En suma, esta serie de pacientes sufrió un total de 42 intervenciones quirúrgicas, todas ellas practicadas por vía transesfenoidal. De acuerdo con la descripción quirúrgica referida por el neurocirujano, se realizaron 16 extirpaciones totales y selectivas del adenoma, 8 extirpaciones totales no selectivas, 4 exéresis subtotales, 9 hipofisectomías parciales, y una exploración de la silla turca sin hallazgos. En 3 pacientes, los datos sobre el tipo de actuación realizada no se pudieron obtener.

El estudio anatomopatológico de la pieza estuvo disponible en 29 pacientes. Un total de 9 pacientes tuvieron una IHQ positiva para ACTH. En 8 casos se confirmó la presencia de un adenoma de células corticotropas y en un caso una hiperplasia corticotropa difusa. En los 20 restantes no se pudo detectar la presencia de una IHQ positiva para ACTH.

En la evaluación hormonal postquirúrgica inmediata (después la última intervención en el caso de que hubiera habido varias), 5 pacientes (14,3%) presentaron

hipocortisolismo, 10 (28,6%) normocortisolismo y 20 (57,1%) hipercortisolismo (figura 4.1).

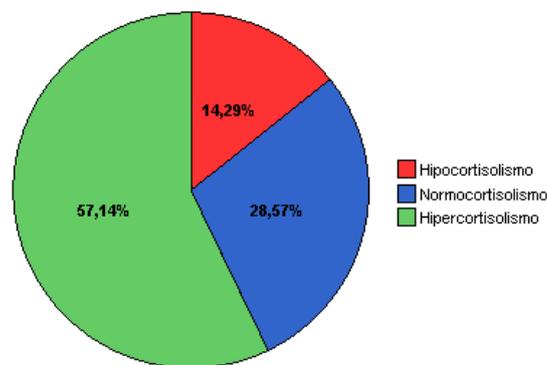


Figura 4.1 Situación del eje en el postoperatorio en los pacientes tratados con RT convencional.

Los 5 pacientes que presentaron hipocortisolismo en el postoperatorio permanecieron en insuficiencia suprarrenal secundaria durante 3, 6, 9, 9 y 15 meses. El tiempo medio desde la intervención hasta el desarrollo del hipercortisolismo en este grupo fue de 34 ± 42 meses (rango 5-107, mediana 13). Los 10 pacientes con normocortisolismo postquirúrgico permanecieron en esta situación una media de 45 ± 53 meses (rango 11-195, mediana 32) hasta la reaparición del hipercortisolismo.

4.1.2 EVALUACIÓN PREVIA A LA RADIOTERAPIA

Tras el desarrollo del hipercortisolismo, los pacientes fueron reevaluados y remitidos al Servicio de Oncología Radioterápica para el tratamiento. La edad media al momento de iniciar la RT fue de 39 ± 13 años (rango 18-63, mediana 40) (figura 4.2).

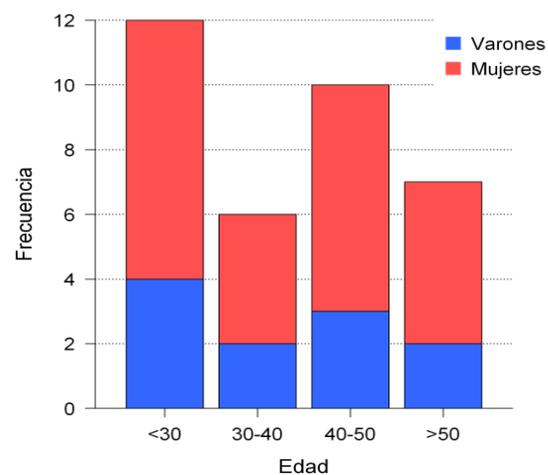


Figura 4.2 Distribución de los pacientes por edad y sexo al inicio de la RT convencional.

4.1.2.1 Evaluación hormonal

El CLU medio previo al tratamiento fue de 380 $\mu\text{g}/\text{día}$ (rango 120-1784 $\mu\text{g}/\text{día}$), equivalente 3,17 ULN (rango 1-14,81 ULN), con una mediana de 276 $\mu\text{g}/\text{día}$ (RI 179-476 $\mu\text{g}/\text{día}$) equivalente a 2,30 ULN (1,49-3,97 ULN). El cortisol plasmático matutino medio fue de $22,5\pm 6$ $\mu\text{g}/\text{dl}$, y el nocturno de $21,3\pm 8$ $\mu\text{g}/\text{dl}$. Ninguno de los pacientes presentaba un adecuado ritmo circadiano. La ACTH media fue de 62 ± 78 pg/ml , con una mediana de 40 pg/ml (RI 20-72 pg/ml). El cortisol plasmático tras supresión nocturna con 1 mg de dexametasona estuvo disponible en 10 pacientes: la media fue de $10,2\pm 5,7$ $\mu\text{g}/\text{dl}$ (rango 1,6-21,5 $\mu\text{g}/\text{dl}$). La paciente que tenía un resultado normal tras la supresión con 1 mg de dexametasona presentaba, a su vez, un CLU claramente patológico (296 $\mu\text{g}/\text{día}$) y una ausencia franca de ritmo circadiano, con un cortisol matutino de 18 $\mu\text{g}/\text{dl}$ y nocturno de 30 $\mu\text{g}/\text{dl}$. Todas las determinaciones se realizaron sin tratamiento con inhibidores de la esteroidogénesis. Varios de los pacientes reanudaron la toma de ketoconazol entre esta evaluación y el inicio de la RT.

En cuanto a la evaluación de la función hipofisaria, ningún paciente de la serie tenía déficit de TSH antes del tratamiento, 3 de los 35 pacientes (8,6%) tenían déficit de gonadotropinas, y 21 de los 27 pacientes evaluados (60%) tenían déficit de GH. En total, 22 pacientes de la serie (62,9%) tenían al menos un déficit en la función hipofisaria anterior antes de la RT.

4.1.2.2 Evaluación radiológica

En la valoración radiológica previa al tratamiento con RT 28 pacientes (80%) no presentaban restos visibles en la prueba de imagen y en 7 (20%) se evidenciaban restos tumorales (figura 4.3).

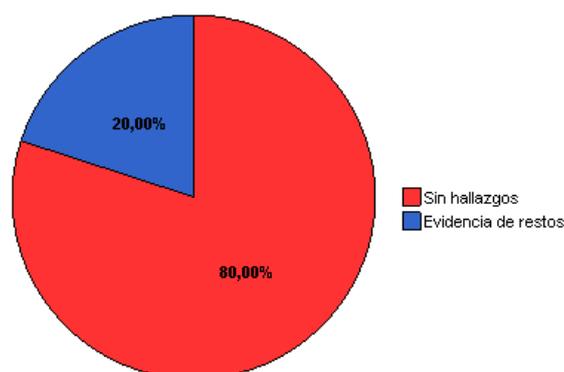


Figura 4.3 Hallazgos del estudio radiológico previo al tratamiento con RT convencional.

Los 7 pacientes con restos tumorales tenían un macroadenoma hipofisario al diagnóstico de la enfermedad. En 3 casos, los restos eran únicamente intraselares, mientras que 4 pacientes presentaban extensión extraselar (1 de ellos al seno esfenoidal, seno cavernoso y a nivel supraselar, otro al seno esfenoidal y seno cavernoso, uno solo al seno esfenoidal y otro solo al seno cavernoso).

4.1.3 TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

La principal indicación del tratamiento fue la persistencia de la enfermedad en 30 pacientes (85,7%) mientras que 5 (14,3%) fueron tratados por una recidiva (figura 4.4). De los 30 pacientes con persistencia 10 tuvieron normocortisolismo tras la cirugía y 20 hipercortisolismo. El tiempo medio entre la cirugía y el inicio del tratamiento radioterápico fue de 24 ± 41 meses (0,5-214 meses), con una mediana de 6 meses.

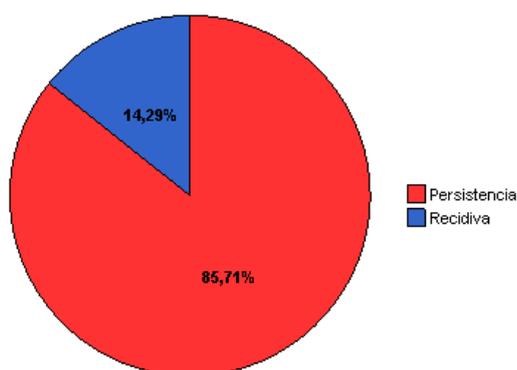


Figura 4.4 Indicación del tratamiento con RT convencional.

Los pacientes fueron tratados con una dosis total entre 48 y 50,4 Gy (3 pacientes recibieron 48 Gy \pm fracción, 5 recibieron 49 Gy \pm fracción, y 27 pacientes recibieron 50 Gy \pm fracción). La dosis total fue administrada en fracciones diarias entre 1,8 y 2 Gy, con un número total de fracciones entre 25 y 28.

Durante el tratamiento con RT 13 pacientes recibieron tratamiento concomitante con ketoconazol, 16 pacientes no estaban en tratamiento para el hipercortisolismo y en 6 casos no hubo información. La dosis mediana de ketoconazol en los pacientes tratados fue de 600 mg/día.

4.1.4 RESULTADOS HORMONALES

Durante el seguimiento se evidenció la remisión hormonal de la enfermedad en 31 pacientes (88,6%) (intervalo de confianza del 95%: 73,26-96,79%), mientras que en 4 pacientes (11,4%) no se alcanzó el control de hipercortisolismo (figura 4.5).

El tiempo medio de seguimiento fue de 175 ± 102 meses (rango 18-346) con una mediana de 194 meses (RI 62-249 meses). En total, 25 pacientes (71,4%) fueron seguidos durante más de 10 años, 19 pacientes (54,2%) durante más de 15 años y 13 pacientes (37,1%) durante más de 20 años.

El tiempo medio para alcanzar la remisión de la enfermedad fue de $22,9 \pm 19$ meses con una mediana de 16 meses (RI 9-30 meses). La remisión más temprana ocurrió a los 5 meses y la más tardía a los 98 meses de iniciado el tratamiento radioterápico. La mayor parte de pacientes remitieron en los primeros dos años; 4 pacientes (11%) habían alcanzado la remisión hormonal a los 6 meses, 10 pacientes (28,5%) a los 12 meses, 20 pacientes (57%) a los 24 meses, 25 pacientes (71%) a los 36

meses, 29 pacientes (82%) a los 48 meses, y los 2 pacientes restantes se controlaron a los 65 y 98 meses.

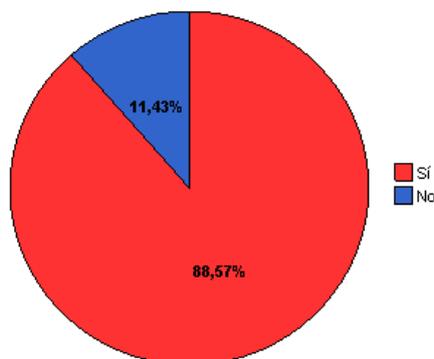


Figura 4.5 Remisión hormonal tras el tratamiento con RT convencional.

El CLU medio al inicio del tratamiento fue 380 ± 327 $\mu\text{g}/\text{día}$, con una mediana de 276 $\mu\text{g}/\text{día}$ (RI 179-476 $\mu\text{g}/\text{día}$). En función de los límites superiores de normalidad de cada prueba o ULN el CLU inicial medio fue de 3.17 ULN, con una mediana de 2,30 ULN. A los 6 meses el CLU medio fue 137 ± 86 $\mu\text{g}/\text{día}$ ($1,14 \pm 0,66$ ULN), a los 12 meses de 112 ± 74 $\mu\text{g}/\text{día}$ ($0,93 \pm 0,62$ ULN), a los 36 meses de 100 ± 105 $\mu\text{g}/\text{día}$ ($0,84 \pm 0,87$ ULN), a los 5 años 73 ± 52 $\mu\text{g}/\text{día}$ ($0,60 \pm 0,44$ ULN), a los 10 años 53 ± 44 $\mu\text{g}/\text{día}$ ($0,44 \pm 0,36$ ULN) y a los 15 años 31 ± 13 $\mu\text{g}/\text{día}$ ($0,31 \pm 0,18$ ULN). El descenso medio de CLU a los 6 meses de seguimiento fue de un 63%, al año del 70%, a los 3 años del 74%, a los 5 años del 80% y a los 10 años del 86%, siendo la media y la mediana muy similares en todos los casos, y manteniéndose en torno a esos valores a partir de entonces (figura 4.6). El descenso fue estadísticamente significativo, con respecto al valor inmediatamente anterior, sobre todo en el primer año, posteriormente, se produjo un descenso menos acusado.

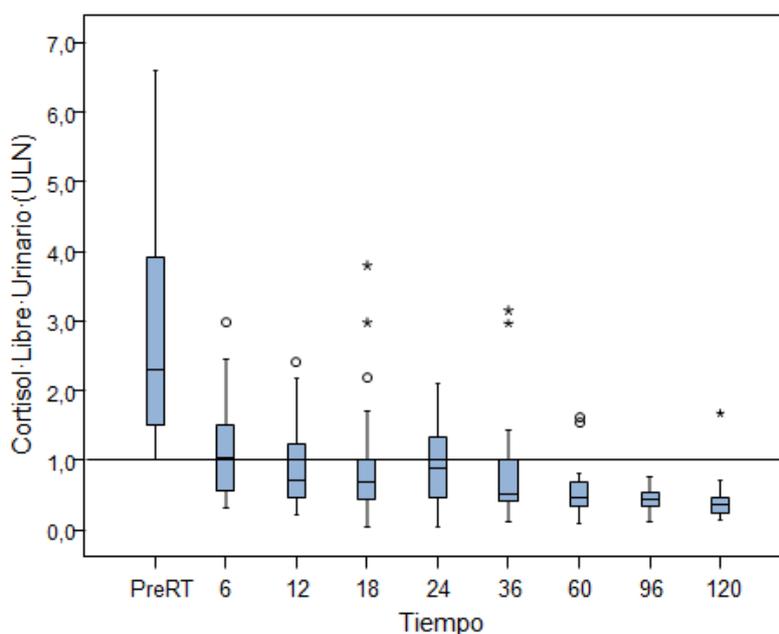


Figura 4.6. Evolución del CLU durante el seguimiento en los pacientes tratados con RT convencional. El tiempo se expresa en meses. ULN: *upper limit of normal*.

El cortisol plasmático basal inicial medio fue de $22,5 \pm 6,6$ $\mu\text{g/dl}$ (rango 13-41 $\mu\text{g/dl}$). Al año de seguimiento, la media fue de $16,4 \pm 7$ $\mu\text{g/dl}$, observándose un descenso de 27,4% con respecto al valor inicial; a los 3 años de $13,8 \pm 5,5$ $\mu\text{g/dl}$, con un descenso de 39%; a los 5 años de $12,4 \pm 5,8$ $\mu\text{g/dl}$ equivalente a un descenso del 45%; a los 10 años de 12 ± 5 $\mu\text{g/dl}$, con un descenso de 46%; y a los 15 años de $7,1 \pm 4,8$ $\mu\text{g/dl}$, equivalente a un descenso de 68%. El tiempo medio para conseguir un descenso del 50% del valor inicial de cortisol plasmático basal fue de 3 años. En la figura 4.7 se recogen los niveles de cortisol plasmático pretratamiento y en la última revisión en los 35 pacientes de la serie.

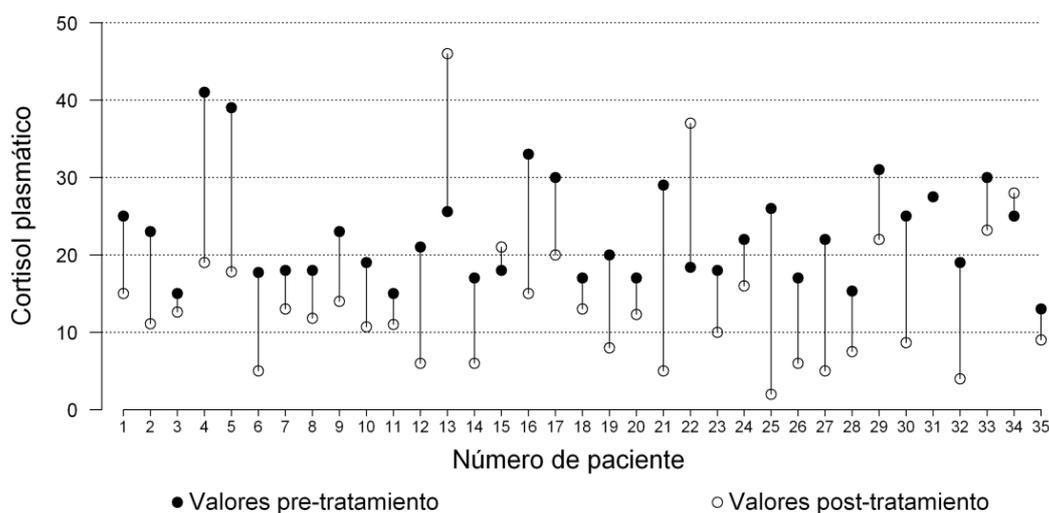


Figura 4.7 Valor del cortisol plasmático al inicio del tratamiento y el valor post-tratamiento más reciente en cada paciente tratado con RT convencional.

El comportamiento de la ACTH fue algo distinto a los anteriores, observándose un descenso bastante menos acusado durante el seguimiento. Su media inicial fue $62,4 \pm 78$ pg/ml , con un valor mediano de 40 pg/ml . A los 12 meses la media fue algo superior, de 68 ± 65 pg/ml , a los 36 meses de 37 ± 18 pg/ml , a los 5 años de 51 ± 49 pg/ml , a los 10 años de 30 ± 24 pg/ml y a los 15 años de 30 ± 19 pg/ml . A partir de entonces, se mantuvo en torno a valores similares, con una media dentro de los límites de normalidad de la determinación.

La probabilidad de alcanzar la remisión hormonal de la enfermedad en este grupo de pacientes fue del 57,3 % a los 2 años, 72,6 % a los 3 años, 85,8% a los 5 años y 95,3% a los 10 años del tratamiento (figura 4.8).

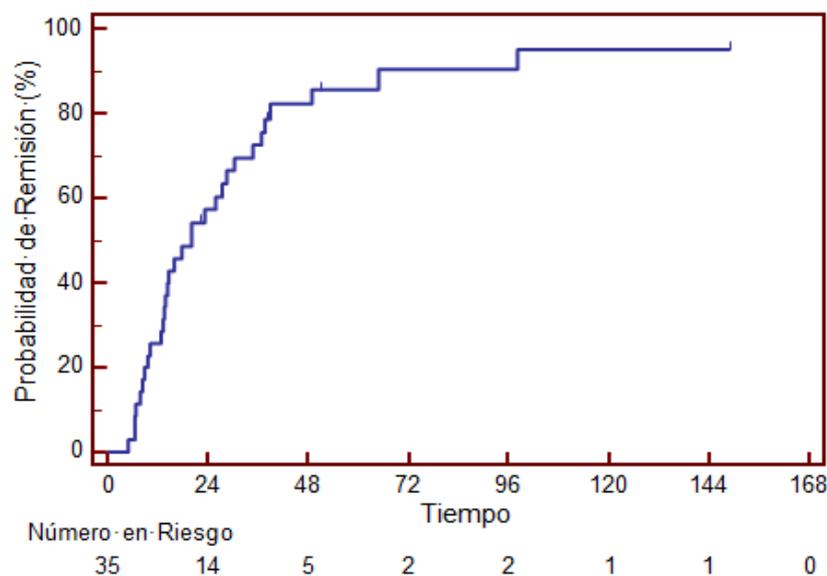


Figura 4.8 Probabilidad de remisión hormonal tras el tratamiento con RT convencional. El tiempo de seguimiento se expresa en meses.

A 26 de los 31 pacientes que entraron en remisión se les realizó la evaluación completa del eje H-H-A una vez alcanzada la misma. Un total de 4 pacientes (15.3%) recuperó el ritmo circadiano. Estos cuatro pacientes tenían además una adecuada respuesta del cortisol tras la inducción de una hipoglucemia insulínica, y los niveles de cortisol tras la supresión nocturna con 1 mg de dexametasona eran menores de 1,8 $\mu\text{g}/\text{dl}$. El tiempo hasta la recuperación del ritmo circadiano osciló entre los 28 y 79 meses tras la remisión. Hubo 3 pacientes que recuperaron y mantuvieron el ritmo circadiano durante varios meses-años, pero que perdieron esta característica durante el seguimiento posterior. El resto de pacientes no recuperó las características normales del eje.

4.1.4.1 Análisis de factores predictivos

Se analizaron las diferencias entre los pacientes que alcanzaron la remisión y aquellos que no lo hicieron, y los posibles factores que pudieron haber influido en este resultado. Ni el sexo, ni la edad en el momento de la RT, ni los valores iniciales de CLU, ni el intervalo de tiempo entre la intervención quirúrgica y el inicio del tratamiento, ni los hallazgos radiológicos previos, ni la presencia de extensión extraselar tuvieron correlación con la remisión hormonal de enfermedad (tabla 4.1).

También se estudiaron los factores derivados del propio tratamiento, sin hallar ninguna correlación entre el resultado final y la dosis total utilizada, la indicación del tratamiento ni el uso de ketoconazol durante la irradiación. El único factor que se correlacionó con la mayor probabilidad de remisión fue el tiempo de seguimiento, que fue estadísticamente mayor en los pacientes que alcanzaron la remisión (tabla 4.1).

Variable	Remisión	No Remisión	P
Sexo (Nº/%)			
Mujer	21(87,5)	3 (12,5)	0,769
Hombre	10 (90,9)	1 (9,1)	
Edad (años)	38 ±12	43±17	0,529
Rango	18-63	26-59	
CLU inicial (ULN)			
Media ± DE	3,00±2,68	4,41±3,57	0,340
Mediana	2,28	3,73	
Intervalo hipercortisolismo-RT (meses±DE/rango)	6,32±7,1 (0-24)	1,75 ±2,8 (0-6)	0,220
Intervalo cirugía- RT			
Meses±DE	26,8±43	2,50±2,38	0,279
(rango)	(1-214)	(1-6)	
Indicación RT (Nº/%)			
Persistencia	26 (86,7)	4 (13,3)	0,914
Recidiva	5 (100)	0	
RM hipofisaria inicial			
Normal	12 (92,3)	1 (7,7)	0,163
Microadenoma	13 (92,9)	1 (7,1)	
Macroadenoma	6 (75)	2 (25)	
Imagen (Nº/%)			
No restos	26 (92,9)	2 (7,1)	0,353
Presencia de restos	5 (71,4)	2 (28,6)	
Extensión extraselar			
Sí	3 (75)	1 (25)	0,943
No	28 (90,3)	3 (9,7)	
Dosis total (Gy)	49,8±0,62	50,1±0,20	0,413
Tiempo de seguimiento			
Meses±DE	189±98	65±57	0,020
Rango	18-346	22-149	
Uso Ketoconazol			
Sí	12 (92,3%)	1 (7,7%)	0,835
No	14 (87,5%)	2 (12,5%)	
Sin datos	5 (83,3%)	1 (16,7%)	

Tabla 4.1 Posibles factores predictivos de la respuesta al tratamiento de la enfermedad de Cushing persistente o recidivante tratada mediante RT convencional. ULN: *upper limit of normal*.

P: significación estadística. DE: desviación estándar.

De igual forma, se estudiaron las variables con potencial influencia en el tiempo transcurrido hasta alcanzar la remisión de la enfermedad. Los factores estudiados fueron: el sexo, la edad, los hallazgos radiológicos iniciales o los del momento de la irradiación, la indicación que motivó el tratamiento radioterápico, el uso simultáneo de ketoconazol durante el procedimiento, los niveles hormonales inicio del tratamiento, el intervalo entre la intervención y la RT, y el intervalo entre el desarrollo del hipercortisolismo tras la cirugía y la irradiación (tabla 4.2). Ninguno de ellos demostró afectar la velocidad del control hormonal de la enfermedad.

Variable	Razón de Riesgo (HR)	Intervalo de Confianza (95%)	P
Sexo Mujer	1,085	0,509-2,313	0,831
Edad	1,002	0,901-1,033	0,905
RM hipofisaria inicial Microadenoma Macroadenoma	1,068 1,086	0,458-2,494 0,460-2,742	0,981
Imagen pre-radioterapia Presencia de restos	1,003	0,427-2,356	0,994
Indicación de la radioterapia Recidiva	0,911	0,345-2,405	0,848
Uso Ketoconazol Sí	1,885	0,839-4,239	0,124
Intervalo Hiperkortisolismo-RT	1,013	0,962-1,066	0,639
Intervalo cirugía- RT	1,005	0,997-1,013	0,301
CLU inicial	0,958	0,836-1,096	0,511

Tabla 4.2 Posibles factores predictivos del tiempo hasta la remisión en pacientes tratados con RT convencional. HR: *hazard ratio*. P: significación estadística.

4.1.4.2 Descripción de los fallos

Los 4 pacientes que no alcanzaron la remisión tuvieron un seguimiento total de entre 22 y 149 meses. Dos de ellos dejaron de acudir a nuestro centro a los 22 y 38 meses, encontrándose en hiperkortisolismo en su última revisión, con niveles muy elevados de CLU. No fue posible obtener datos posteriores y es difícil especular qué hubiera sucedido con ellos de tener un seguimiento más prolongado. El tercer paciente fue reintervenido por vía transesfenoidal 13 meses después de la RT debido a la presencia de restos tumorales y valores muy elevados de cortisol. Todo el seguimiento tras la irradiación fue realizado en otro centro. Se trataba de un paciente que, desde diagnóstico, presentaba un macroadenoma hipofisario, con extensión al seno cavernoso izquierdo, al seno esfenoidal e invasión del clivus. La reintervención hipofisaria tampoco fue exitosa por lo que 19 meses después de la RT se le practicó una suprarrenalectomía bilateral. Dos años después de la suprarrenalectomía, el paciente desarrolló un síndrome de Nelson que fue tratado mediante una nueva cirugía transesfenoidal. La última información disponible es que se estaba planificando un nuevo tratamiento radioterápico para tratar el síndrome de Nelson, y desconocemos el desenlace final de este paciente. A la cuarta paciente no controlada se le realizó una suprarrenalectomía bilateral 70 meses tras la RT al evidenciarse en el seguimiento unos valores de CLU persistentemente elevados, que habían descendido muy poco con respecto a los valores basales. La paciente fue seguida en nuestra consulta durante otros 79 meses tras la suprarrenalectomía sin que, hasta esa fecha, hubiera desarrollado complicaciones adicionales como el síndrome de Nelson.

4.1.5 RESULTADOS MORFOLÓGICOS

En esta modalidad de RT, el resultado morfológico no era un objetivo principal de estudio, fundamentalmente debido a la dificultad para su evaluación, ya que muchas de las pruebas de imagen iniciales no estaban disponibles. Además, en varias ocasiones había que comparar pruebas de distinto tipo (TC con RM). Sin embargo, podemos señalar que hubo 3 pacientes que presentaron crecimiento tumoral. Uno de ellos es uno de los pacientes anteriormente descritos, que tampoco alcanzó la remisión hormonal. Las otras 2 pacientes presentaron crecimiento tumoral en el contexto de una recidiva hormonal de su hipercortisolismo, y serán descritas en un apartado a continuación. Por lo tanto, el control tumoral en esta serie de pacientes, calculada en función del número total, fue del 91,4% (intervalo de confianza del 95%: 76,94-98,20).

Se intentaron identificar factores predictivos de control tumoral en aquellos pacientes con datos disponibles. Ni la edad, ni el sexo, ni el CLU inicial, ni el intervalo de tiempo pasado hasta el inicio de la RT, ni la dosis total recibida, ni el uso de ketoconazol durante el tratamiento mostraron correlación con el resultado. Aunque el número de pacientes en el que se podía evaluar no era muy grande, sí se pudo constatar que la presencia de cualquier tipo de extensión extraselar del tumor en la imagen previa a la RT afectaba negativamente la probabilidad de control tumoral (p 0,004), al igual que la presencia de restos tumorales antes de la RT (p 0,045).

4.1.6 COMPLICACIONES

4.1.6.1 Complicaciones agudas

Hubo 6 pacientes (17,1%) que refirieron complicaciones agudas derivadas del tratamiento, todas ellas acaecidas durante las sesiones de irradiación. En total, 4 pacientes (11,4%) presentaron cefalea; un paciente (2,8%), fotofobia, y otro paciente (2,8%), astenia. Todas las complicaciones agudas fueron de carácter leve, autolimitadas, no precisaron tratamiento, y no interrumpieron ni modificaron el esquema de tratamiento radioterápico.

4.1.6.2 Complicaciones tardías

Hipopituitarismo.-

En el estudio sistemático de la función hipofisaria anterior se detectó un déficit de TSH en 16 (47,1%) de los 34 pacientes con resultados disponibles. El tiempo medio hasta el diagnóstico del déficit de TSH fue de 107 ± 97 meses (rango 4-317), con una mediana de 73 meses.

Se objetivó déficit de gonadotropinas en 20 (62,5%) de los 32 pacientes en riesgo, siendo normal en 11 pacientes y no obteniendo datos en un caso. El tiempo medio hasta la instauración de la deficiencia de gonadotropinas fue de 44 ± 39 meses (rango 4-155), con una mediana de 32 meses.

El déficit de GH se pudo evaluar en 11 pacientes (21 ya lo padecían antes y en 3 no se hizo el test de estímulo). Nueve (81,8%) de los 11 pacientes en riesgo desarrollaron el déficit y en 2 el resultado fue normal. El tiempo medio hasta el diagnóstico del déficit de GH fue de 49 ± 39 meses (rango 13-131) con una mediana de 49 meses.

Un total de 9 pacientes (25,7%) de toda la serie presentaron déficit de ACTH durante el seguimiento. Fue la deficiencia que apareció más tardíamente, siendo la media del diagnóstico a los 115 ± 66 meses, con una mediana de 147 meses. La primera se evidenció a los 20 meses y la más tardía a los 192 meses tras el tratamiento.

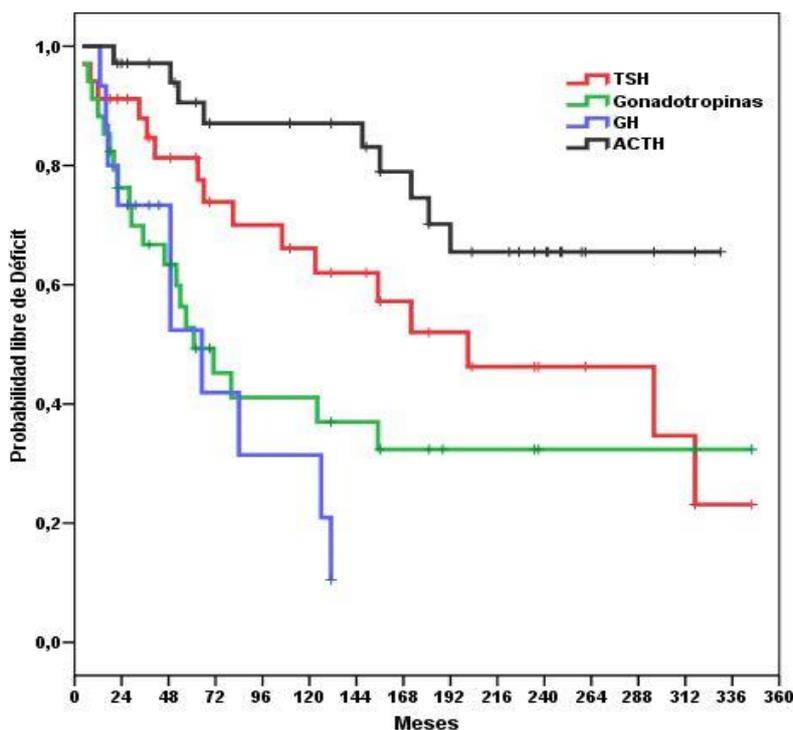


Figura 4.9 Incidencia de los nuevos déficits hipofisarios durante el seguimiento tras el tratamiento con RT convencional.

Globalmente, 13 pacientes (37,1%), 18 pacientes (51,4%), y 22 pacientes (62,8%) presentaron al menos una nueva hormona deficitaria a los 3, 5 y 10 años tras el tratamiento respectivamente. Al final del seguimiento, 25 pacientes (71,4%) (intervalo de confianza del 95%: 55,03-87,82), tenían al menos un déficit hormonal nuevo atribuible al tratamiento con RT, mientras que en 10 pacientes (28,6%) no hubo ningún déficit adicional. En relación con el número de ejes afectados, un solo paciente presentó panhipopituitarismo, 9 pacientes presentaron déficit de 3 ejes hormonales, 8 pacientes tuvieron déficit de 2 hormonas y 7 tuvieron un solo eje deficitario. De los 25 pacientes con nuevos déficits, 16 (64%) ya tenían deficiencias hipofisarias antes de la RT. Al final del seguimiento, 31 pacientes tenían al menos un déficit hormonal producto de los tratamientos para su enfermedad (cirugía y RT); tan solo 3 pacientes no presentaban ningún déficit, y en un caso no hubo datos sobre la situación post-RT, salvo por la secreción de ACTH (figura 4.9).

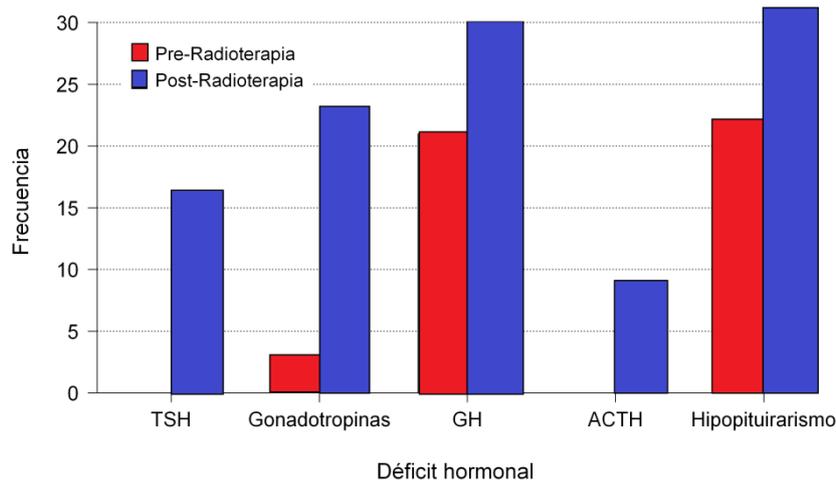


Figura 4.10 Déficits hormonales antes y después del tratamiento con RT convencional.

La probabilidad de desarrollar al menos un déficit hipofisario inducido por la RT convencional fue de 41,2 % a los 3 años, 55% a los 5 años, y 70,3% a los 10 años del tratamiento.

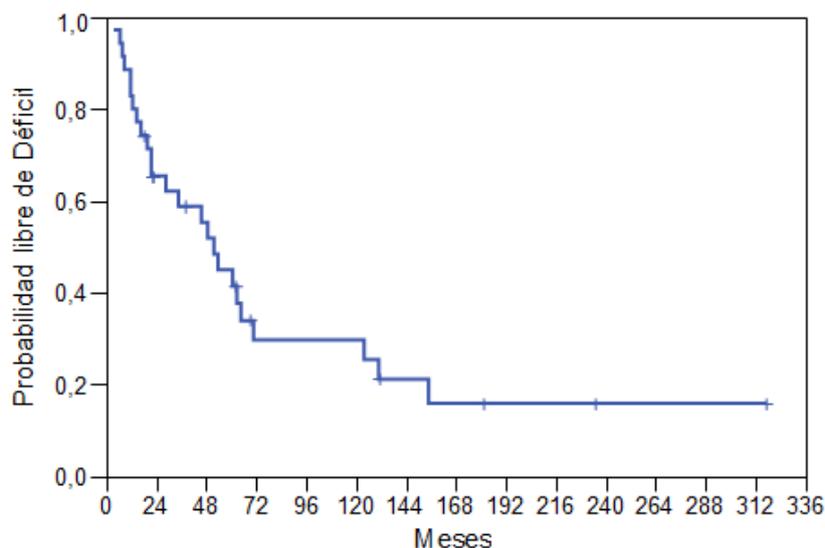


Figura 4.11 Probabilidad de hipopituitarismo tras el tratamiento con RT convencional.

En el análisis de los factores que pudieran predecir el desarrollo de hipopituitarismo tras la RT no se demostró influencia de la edad, el sexo, los hallazgos en la prueba de imagen inicial, el número de intervenciones transesfenoidales previas, los niveles hormonales de CLU antes del tratamiento, el intervalo hasta la realización de la RT, los hallazgos radiológicos o extensión extraselar antes del procedimiento, la indicación que motivaba la RT (persistencia o recidiva), la dosis total utilizada, ni de la presencia de déficits hormonales previos (tabla 4.3). La única diferencia, entre el grupo que desarrolló hipopituitarismo y el que no mantuvo preservada la función hipofisaria, fue el tiempo de seguimiento: el grupo con déficit hipofisario fue seguido por una media de 201 ± 91 meses (mediana 237 meses) mientras que el grupo sin hipopituitarismo tuvo un seguimiento medio de 119 ± 105 meses (mediana 69 meses), diferencia que fue estadísticamente significativa ($p 0,033$).

Variable	Nuevos Déficits		P
	Sí	No	
Edad (años) Media \pm DE (rango)	38 \pm 11 (18-58)	41 \pm 19 (18-63)	0,606
Sexo (N ^o %)			
Mujer	17 (73,9)	6 (26,1)	1,000
Hombre	8 (72,7)	3 (27,3)	
RM hipofisaria inicial			
Microadenoma	11 (84,6)	2 (15,4)	0,205
Macroadenoma	4 (50)	4 (50)	
Normal	10 (76,9)	3 (23,1)	
Intervenciones quirúrgicas			
Mediana	1	1	0,928
Rango	1-3	1-3	
Hallazgos RM pretratamiento (N ^o %)			
No restos tumorales	21 (77,8)	6 (22,2)	0,534
Presencia de restos tumorales	4 (57,1)	3 (42,9)	
Extensión extraselar (N ^o %)			
Sí	2 (50)	2 (50)	0,595
No	23 (76,7)	7 (23,3)	
Intervalo cirugía- radioterapia (meses)	27 \pm 48	16 \pm 17	0,535
CLU inicial (ULN)			
Media	3,36 \pm 3,13	3,00 \pm 1,45	0,800
Rango	1,008-14,86	1,00-5,01	
Tiempo de seguimiento (meses)			
Media (rango)	201 \pm 91 (24-346)	119 \pm 105 (18-137)	0,033
Hipopituitarismo previo (N ^o %)			
Sí	16 (64)	9 (36)	1,000
No	6 (66,7)	3 (33,3)	
Indicación de la radioterapia (N ^o %)			
Persistencia	23 (79,3)	6 (20,7)	0,197
Recidiva	2 (40)	3 (60)	
Uso Ketoconazol (N ^o %)			
Sí	12 (44,4)	15 (55,6)	1,000
No	1 (33,3)	3 (66,6)	
Dosis total (Gy)			
Media (rango)	49,81 (48-50,4)	49,98 (49,5-50,4)	0,485

Tabla 4.3. Posibles factores pronósticos del desarrollo de hipopituitarismo tras la RT convencional. ULN: *upper limit of normal*. P: significación estadística. DE: desviación estándar.

Accidentes cerebrovasculares.-

Durante el seguimiento 5 pacientes padecieron ACV; dos de ellos ocurrieron relativamente pronto después del tratamiento radioterápico, a los 20 y 27 meses después de iniciado el tratamiento, y los restantes ocurrieron a los 13, 18 y 21 años. Solo en un caso se pudo obtener la localización exacta del accidente cerebrovascular y se encontraba fuera del campo teórico de irradiación.

Los 5 pacientes con ACV presentaban factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad cerebrovascular. Todos eran hipertensos, dislipémicos y tenían entre 56 y 67 años en el momento del episodio. Dos de ellos tenían datos de arterioesclerosis generalizada y 2 tenían diabetes mellitus. En cuanto al control del hipercortisolismo, las 2 pacientes que tuvieron el ACV poco después de la irradiación dejaron de acudir al seguimiento, estando en hipercortisolismo en su última revisión, por lo que fueron consideradas como no controladas. Los otros 3 pacientes sí alcanzaron la remisión

hormonal. En estos 3 pacientes con un seguimiento más prolongado se evidenció, además, hipopituitarismo post-RT.

Deterioro neurocognitivo.-

Si bien no se hizo un estudio formal de la función cognitiva, 6 pacientes refirieron quejas relativas a este área, caracterizadas sobre todo por trastornos mnésicos. Estos síntomas se presentaron entre los 2 y los 22 años tras el procedimiento radioterapéutico. Las edades de los pacientes en el momento de presentar los síntomas estaban comprendidas entre los 46 y 71 años. Tres de estos pacientes tuvieron además ACV. Los otros 3 no tenían ninguna otra comorbilidad asociada.

Otros.-

Ninguno de los pacientes desarrolló un segundo tumor intracraneal durante el periodo de seguimiento.

No aparecieron déficits visuales atribuibles a la RT en las revisiones oftalmológicas periódicas realizadas durante el seguimiento. Solo se constató la aparición de un déficit visual nuevo y alteraciones en los pares craneales en 2 pacientes que además presentaron un crecimiento tumoral importante, en ambos casos con invasión del seno cavernoso, atribuibles por lo tanto al tumor y no a la irradiación.

En un paciente se objetivaron datos radiológicos de radionecrosis cerebral localizada a nivel temporal. Este paciente estaba completamente asintomático y el diagnóstico fue casual al realizarle un control radiológico rutinario 7 años después del tratamiento.

Por último, en dos pacientes se constató la presencia de cavernomas, que se diagnosticaron a los 14 y 16 años tras el tratamiento. En ambos casos se trató de lesiones asintomáticas, que se encontraban fuera del campo de irradiación, localizadas, en un caso, en la región frontal izquierda, y, en el otro, en el cerebelo izquierdo, protuberancia, mesencéfalo y tálamo.

4.1.7 ANÁLISIS DE LAS RECIDIVAS

Durante el seguimiento se pudo constatar 2 (6,4%) recidivas al tratamiento con RT tras una remisión confirmada. Las recaídas tuvieron lugar a los 13 y 90 meses tras haber alcanzado la remisión hormonal de la enfermedad. En ambos casos se acompañó de una clínica florida de hipercortisolismo y valores muy elevados de CLU.

En vista del escaso número de recidivas el análisis estadístico de los posibles factores predictores realizado tiene escasa validez. Estudiamos la edad, el sexo, los hallazgos radiológicos en la RM hipofisaria del diagnóstico, la confirmación anatomopatológica de la enfermedad, el intervalo de tiempo entre la cirugía y la RT, la presencia de restos tumorales antes del tratamiento, la extensión extraselar de los restos tumorales, el motivo de indicación de la RT, los niveles de CLU, la presencia de hipopituitarismo antes y después del tratamiento, el uso de ketoconazol durante la irradiación, el tiempo de seguimiento, el tiempo hasta alcanzar la remisión y la dosis total. No encontramos ninguna diferencia en estas variables entre los dos pacientes que recidivaron y el resto de la serie.

Uno de los pacientes que presentó recidiva de la enfermedad era una mujer irradiada por una persistencia de la enfermedad, tras haber estado más de 2 años en normocortisolismo postquirúrgico. No presentaba restos tumorales en el control radiológico previo al tratamiento. Alcanzó la remisión hormonal a los 23 meses tras la RT. Presentó además recuperación de la respuesta a la hipoglucemia insulínica 12 meses después de la remisión y recuperó el ritmo circadiano del cortisol a los 36 meses. La recaída ocurrió 90 meses tras la remisión, sin que se pudiera evidenciar ninguna lesión tumoral en el control radiológico. La paciente desarrolló un hipercortisolismo grave y de difícil control, por lo que fue sometida a una suprarrenalectomía bilateral. Aproximadamente un año después desarrolló un síndrome de Nelson. El tumor era un macroadenoma invasor con extensión extraselar e invasión de ambos cavernosos, que continuó creciendo durante toda la evolución, a pesar de los tratamientos realizados. A lo largo del tiempo, la paciente fue sometida a 4 cirugías transesfenoidales, un nuevo tratamiento con RT, en esta ocasión con RTEF, y tratamiento médico con cabergolina y ketoconazol debido al recrecimiento de los restos adrenales tras la suprarrenalectomía y la reaparición del hipercortisolismo. La paciente falleció por una meningitis bacteriana 8 meses después de su última intervención, mientras estaba en tratamiento por el hipercortisolismo persistente.

El segundo paciente con recidiva de la enfermedad era una mujer que fue irradiada por una recidiva de la enfermedad tras haber permanecido en hipocortisolismo postquirúrgico durante 6 meses. En el control radiológico previo a la RT, presentaba restos tumorales que se extendían hacia el cavernoso derecho. La remisión hormonal tuvo lugar 10 meses después del tratamiento y se acompañó de una disminución del tamaño de los restos tumorales. Aproximadamente 13 meses después, presentó unas cifras muy elevadas de cortisol, acompañadas de un tumor hipofisario que, fundamentalmente, se extendía hacia el seno cavernoso derecho. El tumor presentó un crecimiento progresivo hacia dicha localización, a pesar de los tratamientos realizados, y acabó ocasionando una parálisis de todos los nervios oculomotores, una neuralgia del trigémino, una compresión del lóbulo temporal derecho y una estenosis de la arteria carótida derecha. Este tumor fue tratado mediante una nueva RT, en esta ocasión RTEF, 2 cirugías transcraneales, y tratamiento médico, sin lograr controlarlo, lo que finalmente motivó el fallecimiento de la paciente 69 meses después del tratamiento radioterápico.

4.1.8 MORTALIDAD

Durante el seguimiento se constató el fallecimiento de 3 (8,5%) de los 35 pacientes de la serie. La defunción más precoz ocurrió 5 años tras el tratamiento con RT y la causa fue la progresión de la propia enfermedad, es decir el macroadenoma hipofisario invasor productor de ACTH, caso que ha sido descrito previamente. El segundo fallecimiento ocurrió 20 años tras la irradiación y se trata de la otra paciente con recidiva de la enfermedad. La causa final de muerte fue una meningitis bacteriana, aunque el equipo médico que la atendió durante años estimó que la complicación estuvo condicionada claramente por su patología de base, y que su fallecimiento fue indirectamente debido a la EC. La tercera defunción ocurrió 22 años tras la RT y fue debida a un traumatismo craneoencefálico que ocasionó una hemorragia intracraneal. El paciente llevaba más de 20 años en remisión de su enfermedad.

En esta serie de pacientes la probabilidad de supervivencia global a los 5 y 10 años fue del 96,2%, y a los 20 años de 88% (figura 4.12). La supervivencia por causa específica fue de 96,4% a partir de los 5 años de seguimiento.

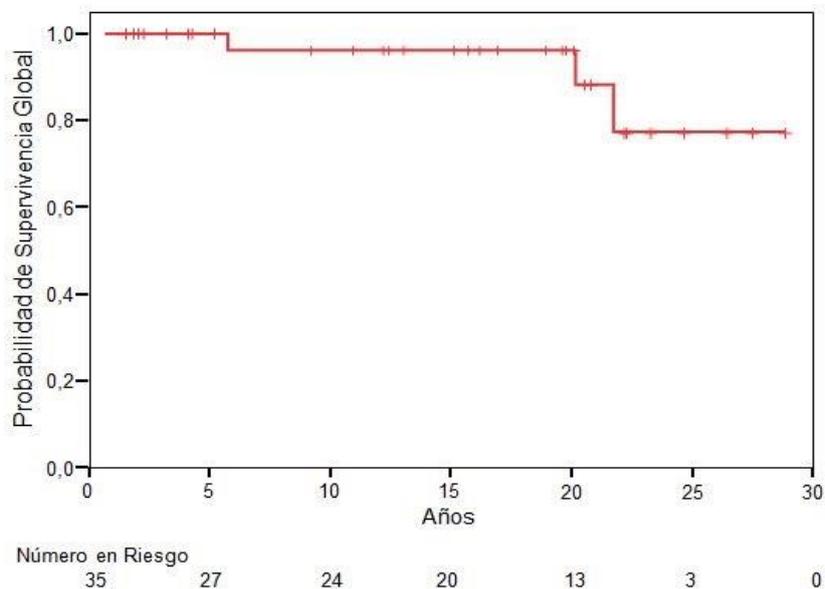


Figura 4.12 Probabilidad de supervivencia global tras el tratamiento con RT convencional. El tiempo de seguimiento se expresa en años.

4.2 RADIOTERAPIA ESTEREOTÁCTICA FRACCIONADA

Un total de 42 pacientes con Enfermedad de Cushing persistente o recidivante tras la cirugía y tratados con RTEF han sido evaluados en nuestro centro. De ellos, se excluyó a 6 pacientes que fueron irradiados en otro hospital durante dos periodos en los que esta técnica no estuvo disponible en el nuestro. Otros 3 pacientes fueron descartados porque habían sido irradiados previamente con RT convencional, tratándose, por lo tanto, de reirradiaciones. Por último, una paciente más fue excluida debido a que la indicación para su tratamiento con RT fue la masa tumoral y se encontraba en hipocortisolismo en el momento de la irradiación. Por ello, en el análisis final se incluyó a 32 pacientes, que fueron tratados en el periodo comprendido entre 2002 y 2012.

4.2.1 DESCRIPCIÓN DE LA SERIE

La serie consta de 32 pacientes de los cuales 24 (75%) son mujeres y 8 (25%) hombres. La edad media en el momento del diagnóstico de la EC fue de 33 ± 13 años (rango 15-65). Los pacientes referían haber padecido sintomatología compatible con la enfermedad por un tiempo medio de 35 meses (rango 4-114) hasta que fueron diagnosticados. La RM hipofisaria realizada al diagnóstico reveló un microadenoma hipofisario en 20 casos (62,5%), un macroadenoma en 7 pacientes (21,9%), y no reflejó ninguna lesión en 5 pacientes (15,6%).

Además de las pruebas hormonales dinámicas diagnósticas de la enfermedad, a 12 pacientes se les había realizado un CSPI. En 9 de ellos se confirmó la EC, en 2 casos el resultado no fue concluyente, y en 1 paciente el resultado fue sugestivo de síndrome de Cushing ACTH dependiente de origen ectópico, pero, retrospectivamente y debido a la evolución del paciente, fue considerado un falso negativo.

Todos los pacientes fueron sometidos a una primera cirugía hipofisaria como tratamiento primario de su enfermedad, en 8 casos se realizó una segunda intervención, y 2 pacientes fueron intervenidos en 3 ocasiones. En total, en esta serie de pacientes se practicó un total de 42 intervenciones quirúrgicas, todas ellas realizadas por vía transfenoidal. De acuerdo con la descripción quirúrgica referida por el neurocirujano, se realizaron 20 extirpaciones totales y selectivas del adenoma, 5 extirpaciones totales no selectivas, 5 exéresis subtotales, 6 hipofisectomías parciales, y 2 exploraciones de la silla turca sin hallazgos. En 4 pacientes no se dispuso de la información relativa a la extensión de la cirugía.

El estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica estuvo disponible en 26 pacientes. En 12 de ellos (46,2%) se confirmó la existencia de adenoma con IHQ positiva para ACTH, en los 14 restantes (53,8%) no se pudo corroborar la presencia de inmunotinción positiva para ACTH.

En la evaluación hormonal postquirúrgica inmediata (después la última intervención en el caso de que hubiera habido varias) 7 pacientes (21,9%) presentaron hipocortisolismo; 9 (28,1%), normocortisolismo, y 16 (50%), hipercortisolismo (figura 4.13).

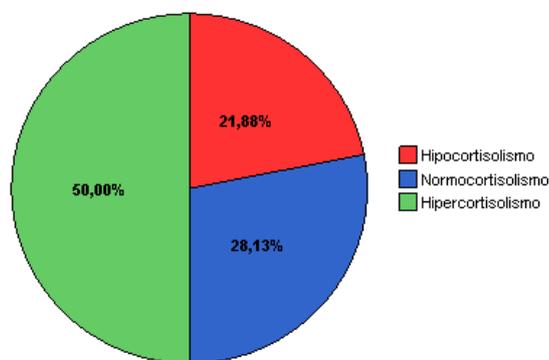


Figura 4.13. Situación del eje en el postoperatorio en los pacientes tratados con RTEF.

Los pacientes con hipocortisolismo postquirúrgico permanecieron en insuficiencia suprarrenal secundaria por un tiempo medio de 12 ± 7 meses (rango 2-27). El tiempo entre la intervención y el desarrollo del hipercortisolismo que motivó la indicación de RT en este grupo fue de 71 ± 38 meses (24-136 meses, mediana 56 meses). En el caso de los 9 pacientes que presentaron normocortisolismo tras la intervención, el tiempo que tardaron en desarrollar hipercortisolismo fue de 41 ± 44 meses (4-119 meses, mediana 17 meses). La mayor parte de pacientes con hipercortisolismo postquirúrgico se irradiaron pocas semanas después de la cirugía.

4.2.2 EVALUACIÓN PREVIA A LA RADIOTERAPIA

Tras el desarrollo del hipercortisolismo, los pacientes fueron reevaluados y remitidos al Servicio de Oncología Radioterápica para el tratamiento. La edad media al momento de iniciar la RT fue de 39 ± 13 años (rango 21-67) (figura 4.14).

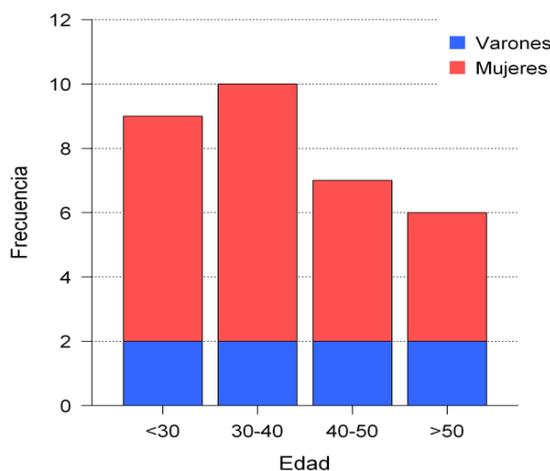


Figura 4.14 Distribución de los pacientes por edad y sexo al inicio de la RTEF.

4.2.2.1 Evaluación hormonal

El CLU medio previo al tratamiento fue de $2,86\pm 2,27$ ULN $\mu\text{g}/\text{día}$ (rango 1,055-9,66 ULN), con una mediana de 2,10 ULN (RI 1,56-3,35 ULN). El cortisol plasmático matutino medio fue de $21,6\pm 7$ $\mu\text{g}/\text{dl}$, y cortisol nocturno de $18\pm 4,8$ $\mu\text{g}/\text{dl}$. Ninguno de los pacientes conservaba el ritmo circadiano normal. La ACTH media fue $48,9\pm 41$ pg/ml (rango 9-228 pg/ml) con una mediana de 43 pg/ml. Diez pacientes tenían resultados de la supresión con 1 mg de dexametasona: el cortisol plasmático matutino medio del día siguiente fue $10,54\pm 5$ $\mu\text{g}/\text{dl}$ (rango 4-18,3 $\mu\text{g}/\text{dl}$), siendo inadecuado en todos los casos. Todas estas las determinaciones fueron realizadas sin tratamiento médico para el hipercortisolismo. Varios de ellos reanudaron la toma de inhibidores de la esteroidogénesis entre esta evaluación y el inicio de la RT.

En la evaluación pretratamiento de la función hipofisaria, 8 pacientes (25%) tenían déficit de TSH; 10 pacientes (31,3%) padecían de déficit de gonadotropinas, y 6 (66,7%) de los 9 pacientes en los que se evaluó la secreción de GH presentaban déficit. En total, 15 pacientes (46,9%) de los 32 de la serie tenían al menos una hormona hipofisaria deficitaria antes de la RT.

4.2.2.2 Evaluación radiológica

En la RM hipofisaria previa al tratamiento con RT en 21 pacientes (65,6%) no se visualizó tumor, mientras que en 11 pacientes (34,4%) se constató la presencia de restos tumorales hipofisarios (figura 4.15).

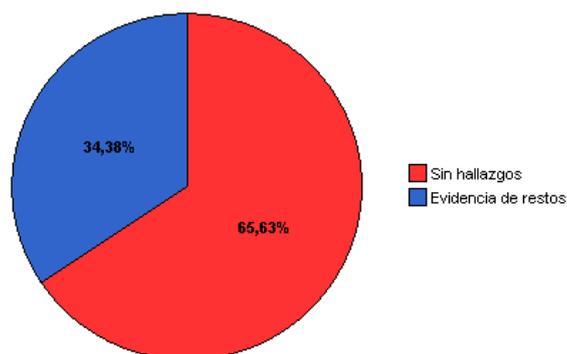


Figura 4.15 Hallazgos en la RM hipofisaria previa al tratamiento con RTEF.

En 7 de los 11 pacientes con resto tumoral se pudo calcular el volumen tumoral, al tener resto que se podían medir en 3 dimensiones. El volumen tumoral medio fue de $1,155 \pm 2,16 \text{ cm}^3$ (rango $0,024\text{-}5,99 \text{ cm}^3$), con una mediana de $0,176$ (RI $0,360\text{-}1,035 \text{ cm}^3$). En 5 pacientes, los restos del adenoma presentaban extensión extraselar, localizada hacia el seno cavernoso en 2 casos, hacia la región supraselar en un paciente, y hacia ambas localizaciones (supraselar y seno cavernoso) en 2 pacientes. En los 6 pacientes restantes los restos era únicamente intraselares.

4.2.3 TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

La principal indicación del tratamiento fue la persistencia de la enfermedad en 25 pacientes (78,1%) mientras que la recidiva lo fue en 7 pacientes (21,9%) (figura 4.16). El tiempo medio entre la cirugía y el inicio del tratamiento radioterápico fue de 44 ± 49 meses (rango $3\text{-}159$) con una mediana de 20 meses. Todos los procedimientos fueron llevados a cabo sin interrupciones mayores, salvo las programadas por los fines de semana y días festivos.

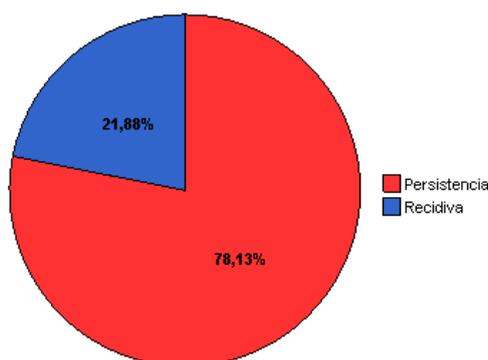


Figura 4.16 Indicación del tratamiento con RTEF.

Los primeros 24 primeros pacientes de esta serie (75%) fueron tratados mediante RTEF, mientras que en la planificación del tratamiento de los últimos 8 pacientes (25%) se añadió además IMRT e IGRT. Ambas modalidades se han descrito en apartados previos de este trabajo. En la práctica, los parámetros de tratamiento son muy similares, difiriendo fundamentalmente en dos de ellos: el número de campos usados y el margen que se añade al CTV para generar el PTV. Con la RTEF, el número mediano de campos usado fue de 6 (rango $6\text{-}8$ campos), mientras que con la RTEF con IMRT e IGRT, la

irradiación se administró mediante múltiples pequeños haces de tratamiento. En cuanto a la generación de PTV, con la RTEF la práctica estándar en esta serie fue añadir un margen de 5 mm, mientras que con la RTEF con IMRT e IGRT se añadió 3 mm de margen en 7 casos y 2 mm en 1 caso.

El PTV medio fue 10,32 cm³ (rango 4,76-35,54 cm³) y con una mediana de 9,47 cm³ (RI 7,2-12,1 cm³). La dosis total media fue 50,2 Gy (rango 48,3-50,9 Gy), con una mediana de 50,4 Gy. Ésta fue, a su vez, la dosis administrada con más frecuencia, a un total de 22 pacientes; 3 pacientes recibieron 50+fracción Gy, 5 pacientes recibieron 49 Gy + fracción, y 2 pacientes, 48 Gy + fracción. La dosis mediana por fracción fue 1,8 Gy (rango 1,80-1,86 Gy). 7 pacientes recibieron un total de 27 fracciones y 25 pacientes un total de 28 fracciones.

La dosis total fue prescrita al isocentro. El porcentaje medio de superficie del PTV cubierto por la isodosis prescrita fue 96,1±1,7% (rango 92,2-99,1%, mediana 96,2%). El índice de conformidad medio fue 1,30 (rango 1,11-1,63, mediana 1,30). La dosis máxima recibida por el tumor fue de 51 Gy (rango 48,9-52,1 Gy, mediana 51,4 Gy), con una dosis máxima por fracción media de 1,83 Gy (rango 1,74-1,87 Gy, mediana 1,84 Gy).

Parámetro	Mediana	Rango
PTV (cm ³)	9,47	4,76-35,54
Dosis total (Gy)	50,4	48,35-50,96
Dosis por fracción (Gy)	1,80	1,80-1,86
Número de fracciones (Gy)	28	27-28
Superficie isodosis prescrita (%)	96,2	92,3-99,1
Índice de conformidad	1,30	1,11-1,63
Dosis máxima en el tumor (Gy)	51,4	48,9-52,1
Dosis total máxima en el quiasma (Gy)	50,4	47,25-51,8
Dosis por fracción máxima en el quiasma (Gy)	1,80	1,70-1,85
Dosis total máxima en el NO izquierdo (Gy)	48,06	22,81-51,52
Dosis por fracción máxima en el NO izquierdo (Gy)	1,78	0,81-1,84
Dosis total máxima en el NO derecho (Gy)	48,60	28,42-51,52
Dosis por fracción máxima en el NO derecho (Gy)	1,78	1,02-1,84
Dosis total máxima en el hipotálamo (Gy)	48,06	14,04-51,52
Dosis por fracción máxima en el hipotálamo (Gy)	1,75	0,52-1,84
Dosis recibida por el 50% del vol del hipotálamo (Gy)	11,94	2,91-22,85

Tabla 4.4 Parámetros de tratamiento en los pacientes sometidos a RTEF. PTV: *Planning target volumen*. NO: nervio óptico.

El quiasma óptico recibió una dosis total máxima media de 50,1±1,2 Gy (rango 47,2-51,8 Gy, mediana 50,4 Gy), en fracciones medias de 1,80 Gy (1,70-1,85 Gy). La dosis máxima media recibida por el nervio óptico izquierdo fue 46,5 Gy (22,8-51,5 Gy) y por el nervio óptico derecho 47 Gy (28,4-51,5 Gy). La dosis máxima por fracción en ambos nervios ópticos fue de 1,84 Gy. El hipotálamo recibió una dosis total máxima media de 45±8,9 Gy (rango 14,0-51,5 Gy, mediana 48 Gy), con fracciones entre 0,52 y 1,84 Gy, para una media por fracción de 1,62 Gy y una mediana de 1,75 Gy. La dosis media recibida por el 50% del volumen del hipotálamo fue 12,34±6,3 Gy (rango 2,91-22,85 Gy, mediana 11,94 Gy).

Durante la RT, 28 pacientes (90,4%) recibieron tratamiento concomitante con ketoconazol y 3 pacientes (9,6%) no lo recibieron. No se pudo recabar este dato en el caso de un paciente. La dosis mediana de ketoconazol en los pacientes tratados fue de 400 mg/día.

4.2.4 RESULTADOS HORMONALES

Durante el seguimiento se constató la remisión hormonal de la enfermedad en 23 pacientes (71,9%) (intervalo de confianza del 95%: 54,73-89,01), mientras que en 9 pacientes (28,1%) no se consiguió el control del hipercortisolismo (figura 4.17).

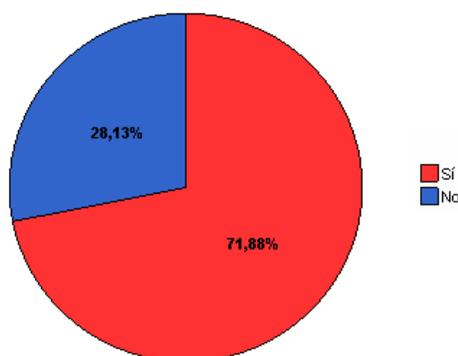


Figura 4.17. Remisión hormonal tras el tratamiento con RTEF.

El tiempo medio de seguimiento en la serie fue 76 ± 34 meses (rango 23-140) con una mediana de 77 meses. Un 68,7% (22 pacientes) fueron seguidos durante más de 5 años.

El tiempo medio hasta obtener la remisión de la enfermedad fue de $23,4 \pm 19$ meses, con una mediana de 19 meses (RI 7-33 meses). La remisión más temprana ocurrió a los 2 meses y la más tardía a los 66 meses de haber iniciado el tratamiento radioterápico. La mitad de pacientes remitió en los primeros dos años; 3 pacientes (9,3%) habían alcanzado la remisión hormonal a los 6 meses; 7 pacientes (21,8%), a los 12 meses; 16 pacientes (50%), a los 24 meses; 18 pacientes (56,2%), a los 36 meses; 19 pacientes (59%), a los 48 meses; 21 pacientes (65%), a los 60 meses, y los 2 pacientes restantes se controlaron a los 66 meses tras el tratamiento.

El CLU medio al inicio del tratamiento fue 2,86 ULN, con una mediana de 2,10 ULN. A los 6 meses la media y mediana de CLU fueron respectivamente 1,46 y 1,37 ULN; a los 12 meses 1,64 y 1,21 ULN; a los 36 meses 1,03 y 0,71 ULN, y a los 5 años 1,18 y 0,65 ULN. La mediana de descenso del CLU a los 6 meses de seguimiento fue del 35%; a los 12 meses, del 42%; a los 18 meses, del 56%; a los 3 años, del 63 %, y a los 5 años, del 69%, descendiendo todavía algo más a lo largo de tiempo en los pacientes que permanecieron en seguimiento (figura 4.18). El descenso fue estadísticamente significativo con respecto al valor de la revisión inmediatamente anterior hasta los 24 meses, y dejó de serlo a partir de entonces.

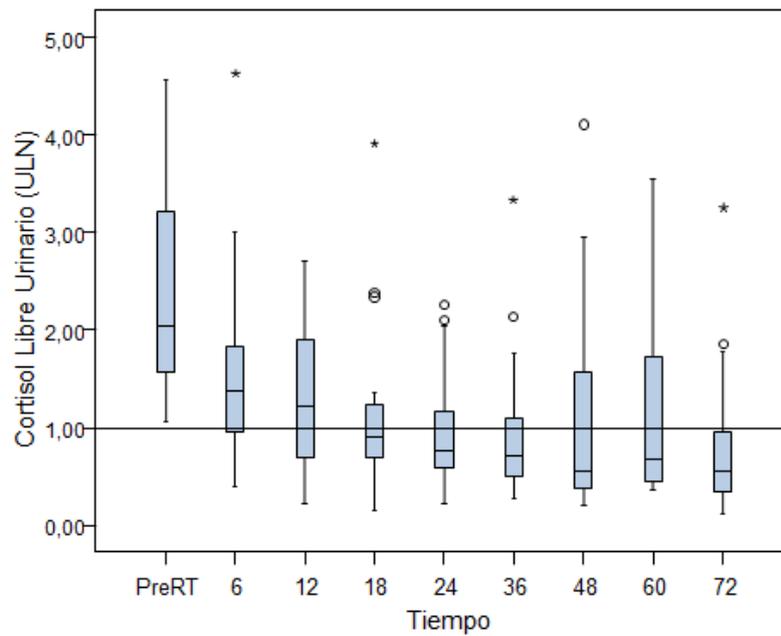


Figura 4.18 Evolución del CLU durante el seguimiento de los pacientes tratados con RTEF. El tiempo se expresa en meses. ULN: *upper limit of normal*.

El cortisol plasmático basal inicial medio fue de $21,6 \pm 7 \mu\text{g/dl}$ (rango 14-37 $\mu\text{g/dl}$). Al año de seguimiento, la media fue $21,5 \pm 7,2 \mu\text{g/dl}$, a los 3 años $19,4 \pm 6 \mu\text{g/dl}$ y a los 5 años $19,2 \pm 8 \mu\text{g/dl}$. En los 3 primeros años de seguimiento se observó un descenso aproximado del 10% con respecto al valor basal, siendo el descenso en la última revisión del 20% con respecto al valor pretratamiento. En la figura 4.19 se recogen los niveles de cortisol plasmático pretratamiento y en la última revisión en los 32 pacientes de la serie.

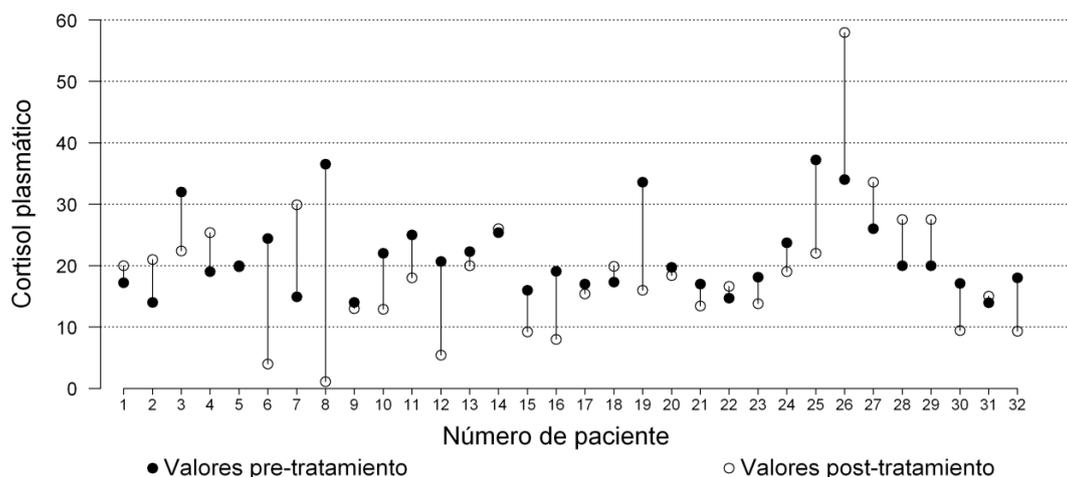


Figura 4.19 Valor del cortisol plasmático al inicio del tratamiento y el valor post-tratamiento más reciente en cada paciente tratado con RTEF.

El valor medio inicial de ACTH fue $48,9 \pm 41 \text{ pg/ml}$, con una mediana de 41,4 pg/ml . A los 12 meses la media fue $33,7 \pm 24 \text{ pg/ml}$, a los 36 meses $43 \pm 29 \text{ pg/ml}$ y a

los 5 años 43 ± 18 pg/ml. En la última revisión, la ACTH media fue 38 ± 29 pg/ml, con una mediana de 27 pg/ml, lo que representa un descenso medio del 20% (mediana 37%) con respecto al valor basal.

En definitiva, la probabilidad de alcanzar la remisión de la enfermedad en este grupo de pacientes tratados con RTEF fue de 50% a los 2 años, 56,3% a los 3 años, y 67% a los 5 años, y 75,2% a los 9,5 años tras la RT (figura 4.20).

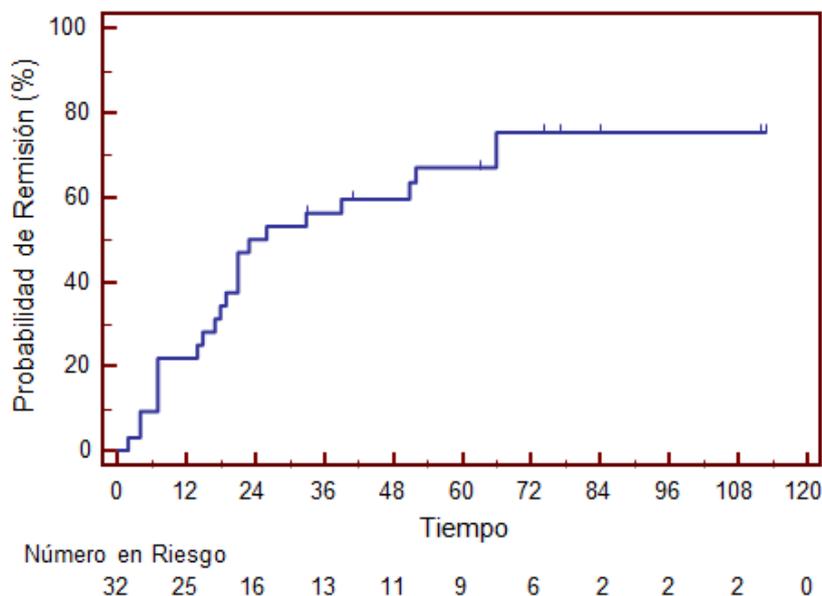


Figura 4.20 Probabilidad de remisión hormonal tras el tratamiento con RTEF. El tiempo de seguimiento se expresa en meses.

4.2.4.1 Análisis de factores predictivos

Se analizaron las diferencias entre los pacientes que alcanzaron la remisión hormonal de la enfermedad y aquellos que no lo hicieron, y los posibles factores que podrían predecir la respuesta al tratamiento con RTEF. Entre los factores basales se estudió la edad, el sexo, los hallazgos radiológicos iniciales, el número de intervenciones quirúrgicas previas, la confirmación anatomopatológica de la enfermedad, los hallazgos en la RM hipofisaria previa al tratamiento, la presencia o no de extensión tumoral supraselar o hacia el seno cavernoso, los valores iniciales de CLU, el intervalo de tiempo entre el hipercortisolismo y la RT, el intervalo de tiempo entre la última intervención quirúrgica y el tratamiento radioterápico, la presencia de hipopituitarismo previo, y el tiempo de seguimiento tras el tratamiento. Ninguno de ellos mostró correlación con la tasa de remisión hormonal de la enfermedad.

En cuanto a los parámetros relativos al tratamiento propiamente dicho, se estudió el motivo de indicación de la RT (persistencia o recidiva), el uso concomitante de ketoconazol durante el tratamiento, el tipo de técnica utilizado, el PTV y la dosis total sin encontrar tampoco que ninguno de estos factores tuviera influencia sobre el resultado final (tabla 4.5).

Variable	Remisión	No Remisión	P
Edad (años) Media \pm DE (rango)	40,17 \pm 13 (21-67)	38,56 \pm 13 (25-67)	0,759
Sexo (N ^o %)			
Mujer	15 (62,5)	9 (37,5)	0,070
Hombre	8 (100)	0 (0)	
RM hipofisaria inicial			
Normal	5 (100)	0	0,270
Microadenoma	15 (75)	5 (25)	
Macroadenoma	3 (42,9)	4 (57,1)	
Intervenciones quirúrgicas			
Mediana	1	1	0,598
Rango	1-3	1-2	
Confirmación anatomopatológica (N ^o %)			
Sí	7 (58,3)	5 (41,7)	0,491
No	11 (78,6)	3 (21,4)	
Hallazgos RM pretratamiento (N ^o %)			
No restos tumorales	16 (76,2)	5 (23,8)	0,737
Presencia de restos tumorales	7 (63,6)	4 (36,4)	
Extensión supraselar (N ^o %)			
Sí	3 (100)	0	0,541
No	20 (69)	9 (31)	
Extensión al seno cavernoso (N ^o %)			
Sí	2 (50)	2 (50)	0,656
No	21 (75)	7 (25)	
CLU inicial (ULN)			
Media	2,84	2,89	0,956
Rango	1,055-9,660	1,066-8,075	
Intervalo hipercortisolismo-radioterapia (meses \pm DE/rango)	16 \pm 13 (3-63)	18,1 \pm 18 (4-57)	0,725
Intervalo cirugía-radioterapia (meses \pm DE/rango)	42 \pm 45 (3-149)	48 \pm 61 (8-159)	0,763
Hipopituitarismo previo (N ^o %)			
Sí	9 (60)	6 (40)	0,313
No	14 (82,4)	3 (17,6)	
Indicación de la radioterapia (N ^o %)			
Persistencia	18 (72)	7 (28)	1,000
Recidiva	5 (71,4)	2 (28,6)	
Uso Ketoconazol (N ^o %)			
Sí	20 (71,4)	8 (28,6)	1,000
No	2 (66,7)	1 (33,3)	
Técnica de radioterapia (N ^o %)			
RTEF	16 (66,7)	8 (33,3)	0,496
RTEF con IMRT+IGRT	7 (87,5)	1 (12,5)	
Dosis total (Gy)			
Media (rango)	50,1 (48,6-50,4)	50,2 (48,35-50,96)	0,789
Tiempo de seguimiento (meses)			
Media \pm DE (rango)	76 \pm 36 (23-140)	\pm 74 \pm 27 (33-113)	0,888
PTV (cm ³)			
Media (rango)	10,61(4,76-35,54)	9,49 (6,70-13,34)	0,633

Tabla 4.5 Posibles factores predictivos de la respuesta al tratamiento con RTEF. P: significación estadística. ULN: *upper limit of normal*. RTEF: radioterapia estereotáctica fraccionada. IMRT (*Intensity modulated radiotherapy*): RT de intensidad modulada. IGRT (*Image guided radiotherapy*): RT guiada por Imagen. DE: desviación estándar. PTV: *Planning target volumen*.

Como potenciales factores predictivos de la velocidad con que se alcanza la remisión se estudiaron las siguientes variables: la edad, el sexo, los resultados de la RM

hipofisaria inicial, los hallazgos radiológicos previos a la RT, la indicación que motivó la RT, el uso de ketoconazol durante la remisión, el tiempo entre la intervención y el inicio del tratamiento, el lapso entre el desarrollo del hipercortisolismo y el inicio de la irradiación, y los niveles hormonales de CLU al inicio del procedimiento. Ninguno de ellos demostró influir sobre la velocidad de control hormonal de la enfermedad (tabla 4.6).

Variable	Razón de Riesgo (HR)	Intervalo de Confianza (95%)	P
Sexo Mujer	0,535	0,225-1,273	0,150
Edad	1,006	0,974-1,038	0,717
RM hipofisaria inicial Microadenoma Macroadenoma	0,447 0,253	0,159-1,255 0,058-1,099	0,170
Imagen pre-radioterapia Presencia de restos	0,909	0,374-2,213	0,833
Indicación de la radioterapia Recidiva	0,841	0,311-2,272	0,728
PTV	1,034	0,892-1,198	0,660
Uso Ketoconazol Sí	0,682	0,156-2,989	0,628
Intervalo hipercortisolismo- radioterapia	0,990	0,960-1,022	0,524
Intervalo cirugía-radioterapia	0,997	0,988-1,005	0,427
CLU inicial	1,032	0,824-1,293	0,787

Tabla 4.6 Posibles factores predictivos del tiempo hasta la remisión en pacientes tratados con RTEF. HR: *hazard ratio*. P: significación estadística. PTV: (*Planning target volume*).

4.2.4.2 Descripción de los fallos

Los 9 pacientes que no alcanzaron la remisión de la enfermedad tuvieron un seguimiento medio de 74 ± 27 meses (33-113 meses), con una mediana de 77 meses, que fue muy similar al de los pacientes que sí remitieron (76 ± 36 meses, mediana 77 meses). Todas las pacientes eran mujeres. A continuación se describen las circunstancias de cada paciente y los tratamientos adicionales utilizados.

En 2 de las pacientes no controladas se observaron siempre valores muy elevados de CLU, no modificados por el efecto de la RT y que requirieron tratamiento permanente con inhibidores de la esteroidogénesis a dosis altas. En ambos casos se añadió tratamiento médico adicional con cabergolina y, posteriormente, pasireótide. Una de ellas trasladó su seguimiento a otro centro y se desconoce la evolución posterior. A la otra paciente se le practicó una nueva cirugía transesfenoidal ante un dudoso resto tumoral que no se había modificado tras la RT. La paciente permaneció en hipercortisolismo tras esa segunda intervención, por lo que 6,5 años tras la RT se le practicó una suprarrenalectomía bilateral.

Otras 2 pacientes también mantuvieron permanentemente valores muy elevados de CLU, tanto antes como después de la RT, y han requerido tratamiento continuado

con inhibidores de la esteroidogénesis. Una de ellas ha completado hasta la actualidad 77 meses de seguimiento; sus últimos CLU sin tratamiento han sido aproximadamente un 20% menores que los iniciales, pero siguen estando por encima de la normalidad. Su RM hipofisaria no detecta ninguna lesión. La otra paciente ha completado también 77 meses de seguimiento. En su última revisión seguía tratamiento con cabergolina además de inhibidores de la esteroidogénesis, a pesar de lo cual mantenía CLU elevado. Sin embargo, radiológicamente ha presentado una mejoría clara de la pequeña lesión residual que tenía al inicio del tratamiento con RT, observándose un descenso del 45% de volumen tumoral.

En una de las pacientes no controladas, en los primeros años tras la RT, se observaron unos niveles de CLU cercanos a la normalidad o incluso dentro de la normalidad (aunque nunca de forma sostenida), pero posteriormente los valores fueron aumentando y requirieron tratamiento con ketaconazol nuevamente. En esta paciente se añadió tratamiento médico con cabergolina y se consiguieron controlar los niveles de CLU durante cerca de un año. Posteriormente se observó un fenómeno de escape con una nueva elevación del CLU. Sus pruebas de imagen siempre fueron normales. Al momento del cierre de la recogida de datos para este estudio, la paciente estaba a la espera de una suprarrenalectomía bilateral.

Otra de las pacientes de este grupo presentó una evolución peculiar. Sus niveles de CLU tras la RT fueron fluctuantes, entre valores altos y casi normales. En el seguimiento, realizado en otro centro, se observó además una disminución progresiva de la ACTH, y se le realizó una TC de suprarrenales en la que se detectó un adenoma izquierdo de 21 x 41 mm, radiológicamente descrito como una hiperplasia macronodular. A los 55 meses de la RT se le realizó una suprarrenalectomía izquierda, tras la cual se normalizaron los niveles de CLU. Tres meses después se evidenció un déficit de ACTH, y desde entonces recibe tratamiento sustitutivo con hidrocortisona. Si bien el hecho de que la paciente tenga ahora un déficit de ACTH es indicativo de que la RT fue exitosa, porque controló la fuente de producción anormal de esta hormona, consideramos a la paciente como no controlada ya que se le realizaron tratamientos adicionales que dificultan la interpretación de su evolución.

Otras dos pacientes sin remisión han sido seguidas en distintos centros hospitalarios. Una de ellas ha acudido al seguimiento médico de forma muy irregular por lo que la mayor parte de sus determinaciones hormonales se han efectuado bajo tratamiento médico. En su última revisión, realizada 63 meses tras la RT, seguía con ketoconazol, a dosis bajas (200 mg). No ha acudido a revisión posteriormente. La segunda paciente fue seguida periódicamente hasta su fallecimiento, acaecido 33 meses tras la RT, a causa de una hepatopatía crónica por VHC y las complicaciones derivadas de ella. En el control hormonal sin tratamiento realizado un mes antes del fallecimiento tenía un CLU mínimamente por encima del rango de normalidad. Al ser ese el primer CLU prácticamente normal y no haber podido confirmarlo posteriormente, debido a las circunstancias, se consideró que la paciente no cumplía los criterios de remisión.

La última paciente que no ha alcanzado el control hormonal ha completado 41 meses de seguimiento tras la RT. Su último valor de CLU había descendido un 30% con respecto al valor inicial, aunque seguía precisando tratamiento con ketoconazol. Si bien su seguimiento ha superado la media del tiempo en que los pacientes de esta serie

consiguen la remisión, se podría especular que esta paciente aún tiene posibilidades de alcanzar la remisión.

4.2.5 RESULTADOS MORFOLÓGICOS

Los datos relativos al seguimiento radiológico estuvieron disponibles en 29 pacientes, reflejando control tumoral de la enfermedad en 28 de ellos (96,5%) (intervalo de confianza del 95%: 82,23-99,91), y crecimiento de la lesión en un solo paciente (3,4%) (figura 4.21). El tiempo medio de seguimiento radiológico fue 52 ± 29 meses (rango 6-102) con una mediana de 55 meses.

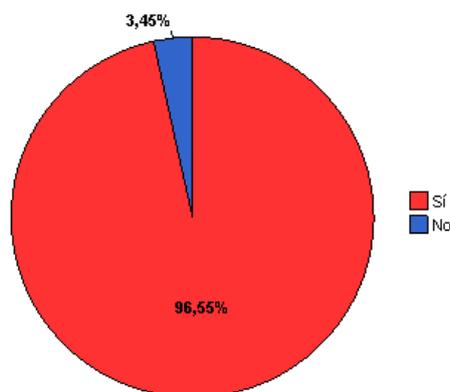


Figura 4.21 Control tumoral al final del seguimiento en los pacientes tratados con RTEF.

En los 11 pacientes que tenían evidencia de restos tumorales en la RM hipofisaria previa a iniciar el tratamiento con RTEF se constataron 2 remisiones completas, 3 remisiones parciales, 4 lesiones estables y 1 progresión importante del tumor. En un paciente no se pudo determinar el volumen tumoral al no disponer de las imágenes de la RM, aunque el informe señalaba explícitamente la ausencia de cambios con respecto al control previo. En los 18 pacientes restantes no se observó ninguna lesión ni antes del tratamiento ni durante el seguimiento radiológico.

Como potenciales factores predictivos de control tumoral se analizaron la edad, el sexo, el número de intervenciones previas, los hallazgos en la RM del diagnóstico, la confirmación histológica del tumor, la evidencia de restos tumorales en la RM previa al tratamiento, la presencia de extensión extraselar, el nivel inicial de CLU, el motivo de indicación de la RT, la dosis total utilizada, el PTV y el uso de ketoconazol durante el tratamiento; no obstante, debido al escaso número de paciente no controlados, los hallazgos no tuvieron suficiente validez estadística.

La probabilidad de control tumoral al final del seguimiento en esta serie de pacientes fue de 95,8% (figura 4.22).

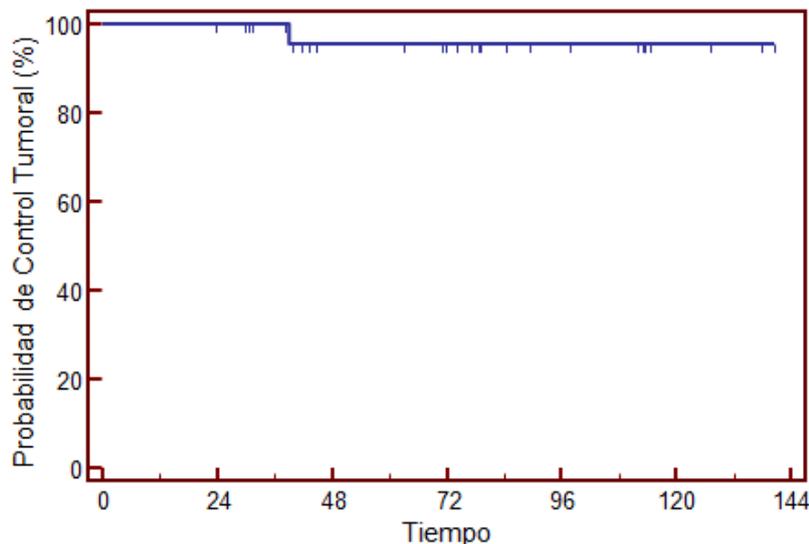


Figura 4.22 Probabilidad de control tumoral tras el tratamiento con RTEF.

4.2.6 COMPLICACIONES

4.2.6.1 Complicaciones agudas

Un total de 16 pacientes (50%) refirieron complicaciones agudas durante el tratamiento con RTEF. Cinco pacientes presentaron pequeñas áreas de alopecia en uno de los puntos de entrada de los haces de irradiación. Otros 5 pacientes describieron astenia en el periodo en el que se llevaban a cabo las sesiones de tratamiento; 4 pacientes presentaron cefalea, un paciente presentó fotofobia de forma puntual y otro paciente refirió náuseas en una ocasión.

Si bien no se hizo una valoración sistemática sobre el grado de las complicaciones, todas ellas fueron de carácter leve, puntuales y autolimitadas. Ninguna de ellas precisó tratamiento ni supuso una interrupción en el esquema preestablecido del tratamiento.

4.2.6.2 Complicaciones tardías

Hipopituitarismo.-

Durante el seguimiento se constató déficit de TSH en 5 (20,8%) de los 24 pacientes en riesgo (8 pacientes ya lo padecían antes del tratamiento). El tiempo medio hasta el diagnóstico del déficit de TSH fue de 45 ± 19 meses (rango 23-63), con una mediana de 56 meses.

Se demostró déficit de gonadotropinas en 6 (28,6%) de los 21 pacientes evaluados que conservaban esta hormona al inicio del tratamiento, siendo normal en los 15 restantes, y no pudiendo evaluarlo en un caso. El tiempo medio hasta su instauración fue 43 ± 34 meses (rango 7-97), con una mediana de 39 meses.

El déficit de GH se pudo evaluar en 6 pacientes (otros 6 pacientes ya presentaban déficit antes del tratamiento y en 20 no se evaluó la secreción de GH). La mitad de los pacientes evaluados (3 pacientes) desarrollaron déficit y en los otros 3 el resultado fue normal. El tiempo medio hasta el diagnóstico del déficit de GH fue de 70 ± 43 meses (rango 26-112) con una mediana de 73 meses. De los 20 pacientes no evaluados, 6 tenían cifras de IGF-1 bajas para su edad y sexo.

Al final del seguimiento, 4 pacientes (12,5%) presentaron déficit de ACTH. El tiempo medio hasta su diagnóstico fue 68 ± 50 meses (rango 2-112) con una mediana de 80 meses.

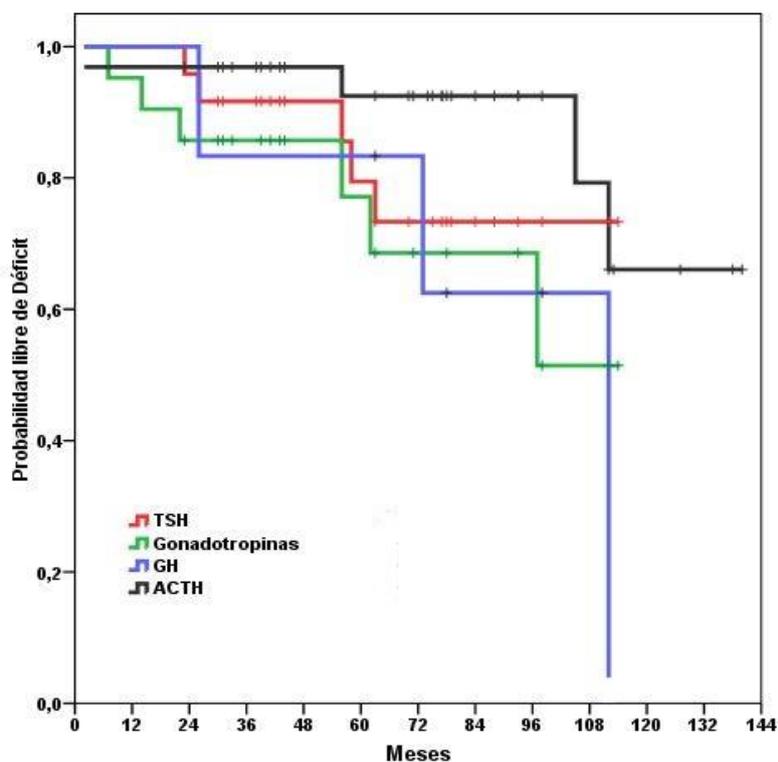


Figura 4.23 Incidencia de los déficits hipofisarios durante el seguimiento de los pacientes tratados con RTEF.

Globalmente, 6 pacientes (18,7%), 10 pacientes (31,2%), y 13 pacientes (40,6%) presentaron al menos una nueva hormona deficitaria a los 3, 5 y 10 años tras el tratamiento, respectivamente. Al final del seguimiento, 13 pacientes (40,6%) (intervalo de confianza del 95%: 22,04-59,20), tenían al menos un déficit hormonal nuevo atribuible al tratamiento con RT, mientras que en 19 pacientes (59,4%) no hubo ningún déficit adicional. En el caso de una paciente solo se pudieron obtener los datos relativos a la secreción de ACTH. En cuanto al número de ejes afectados, 5 pacientes desarrollaron déficit en 2 ejes hormonales y 8 tuvieron deficiencias aisladas de una sola hormona. Ningún paciente desarrolló panhipopituitarismo o afectación de 3 ejes hormonales. De los 13 pacientes con nuevas deficiencias, 7 (53,8%) ya tenían otros déficits hipofisarios previos a la RT. Al cierre de este estudio, 21 pacientes tenían al menos un fallo en la función hipofisaria como consecuencia de todos los tratamientos realizados para su enfermedad (cirugía y RT), 10 pacientes conservaban la función

normal, y en un caso solo se dispuso de información relativa a la secreción de ACTH (figura 4.24).

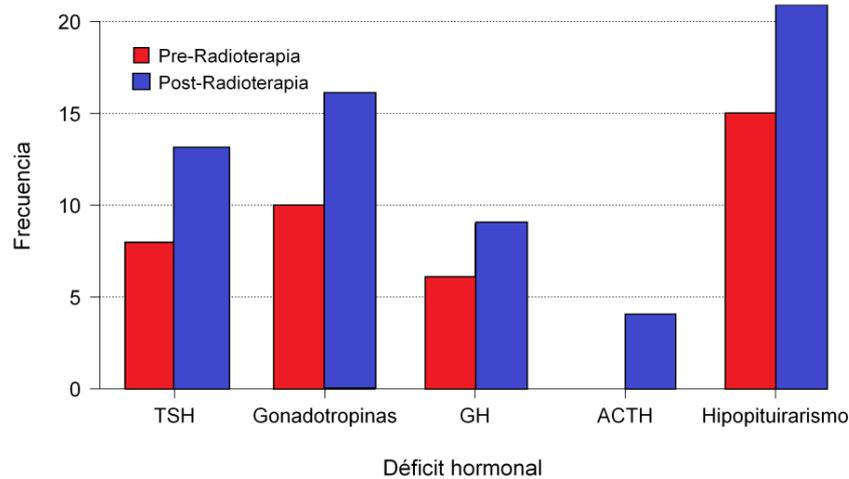


Figura 4.24 Déficits hipofisarios antes y después del tratamiento con RTEF.

La probabilidad de desarrollar al menos un déficit de la función hipofisaria anterior inducido por el tratamiento con RTEF fue del 19,3% a 3 años, 36,3% a 5 años y de 57,3 % a 10 años de seguimiento (figura 4.25).

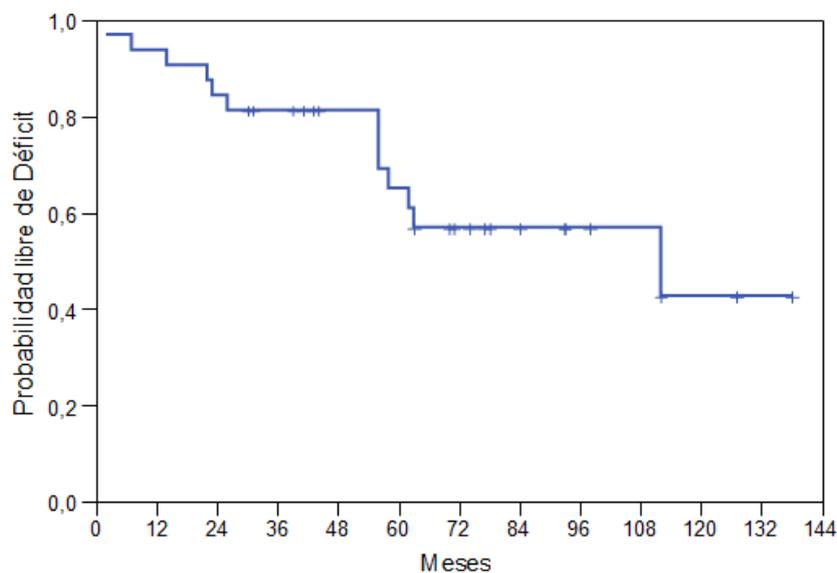


Figura 4.25 Probabilidad de hipopituitarismo tras el tratamiento con RTEF. El tiempo de seguimiento se expresa en meses.

En el análisis de los factores con potencial influencia en el desarrollo de hipopituitarismo tras la RT, se estudió la edad, el sexo, los hallazgos radiológicos en la RM hipofisaria del diagnóstico, el número de cirugías realizadas, la presencia de restos tumorales en la RM antes del tratamiento, la extensión supraselar o hacia el seno cavernoso de los restos tumorales, el motivo de indicación de la RT, los niveles iniciales de CLU, la presencia de hipopituitarismo previo al tratamiento, el uso de ketoconazol

durante el procedimiento, el tiempo de seguimiento, el PTV, la dosis total, el tipo de técnica utilizada, la dosis máxima recibida por el tumor y la dosis recibida por el 50% del volumen del hipotálamo. No se encontró correlación entre ninguno de ellos y el desarrollo del hipopituitarismo (tabla 4.7).

Variable	Nuevos Déficits		P
	Sí	No	
Edad (años) Media±DE (rango)	39±14 (25-67)	38±11 (21-63)	0,838
Sexo (Nº/%)			
Mujer	9 (37,4)	15 (62,5)	0,623
Hombre	4 (57,1)	3 (42,9)	
RM hipofisaria inicial			
Microadenoma	9 (45)	11 (55)	0,443
Macroadenoma	2 (28,6)	5 (71,4)	
Normal	2 (50)	2 (50)	
Intervenciones quirúrgicas Mediana (rango)	1 (1-3)	1 (1-3)	0,632
Hallazgos RM pretratamiento (Nº/%)			
No restos tumorales	10 (50)	10 (50)	0,397
Presencia de restos tumorales	3 (27,3)	8 (72,7)	
Extensión al seno cavernoso (Nº/%)			
Sí	1 (25)	4 (75)	0,847
No	12 (44,4)	15 (55,6)	
Extensión supraselar (Nº/%)			
Sí	0 (0)	3 (100)	0,245
No	13 (46,4)	15 (53,6)	
CLU inicial (ULN) Media Rango	3,00 1,06-9,66	2,80 1,05-7,47	0,800
Tiempo de seguimiento (meses) Media (rango)	82±8 (23-140)	63±30 (30-112)	0,140
Hipopituitarismo previo (Nº/%)			
Sí	7 (46,7)	8 (53,3)	0,879
No	6 (37,5)	10 (62,5)	
Indicación de la radioterapia (Nº/%)			
Persistencia	12 (50)	12 (50)	0,211
Recidiva	1 (14,3)	6 (85,7)	
Uso Ketoconazol (Nº/%)			
Sí	12 (44,4)	15 (55,6)	1,000
No	1 (33,3)	3 (66,6)	
Técnica de radioterapia (Nº/%)			
RTEF	11 (47,8)	12 (52,2)	0,477
RTEF + IMRT + IGRT	2 (25)	6 (75)	
Dosis total (Gy) Media (rango)	50,23 (48,3-50,9)	50,19 (48,6-50,9)	0,884
Dosis total máxima (Gy) Media (rango)	51,16 (49,6-52,1)	50,97 (48,9-51,3)	0,543
Dosis recibida por 50% hipotálamo (Gy) Media (rango)	12,51 (4,06-22,85)	12,24 (2,9-21,6)	0,913
PTV (cm ³) Media (rango)	10,29 (4,98-14,81)	9,91 (4,76-35,54)	0,857

Tabla 4.7 Posibles factores predictivos del desarrollo de hipopituitarismo tras la RTEF. P: significación estadística. ULN: *upper limit of normal*. DE: desviación estándar. RTEF: Radioterapia estereotáctica fraccionada. IMRT (*Intensity Modulated Radiotherapy*): Radioterapia con intensidad modulada. IGRT (*Image Guided Radiotherapy*): Radioterapia guiada por Imagen.

Accidentes cerebrovasculares.-

Durante el seguimiento un solo paciente padeció un accidente cerebrovascular. Se trató de un ACV hemorrágico hemisférico izquierdo masivo tras el cual el paciente permaneció en un estado vegetativo persistente. El evento ocurrió 82 meses tras iniciada la RTEF, mientras el paciente estaba en remisión hormonal y tumoral de la enfermedad. Como comorbilidades padecía HTA y glucemia basal alterada. El paciente falleció 6 meses después del evento debido a una sepsis de origen urinario y respiratorio.

Otros.-

Ninguno de los pacientes ha desarrollado un segundo tumor intracraneal durante el periodo de seguimiento. De igual forma, si bien no se ha hecho un estudio formal de la función cognitiva, no ha habido ninguna queja de los pacientes al respecto. En las revisiones oftalmológicas realizadas a los pacientes no se han detectado problemas asociados al tratamiento radioterápico. El único hallazgo visual ha sido una progresión del déficit campimétrico izquierdo y pérdida visual en el paciente que presentó progresión tumoral importante y que será descrito a continuación. Tampoco se detectaron lesiones cavernomatosas ni estenosis de las arterias carótidas durante el estudio.

4.2.7 ANÁLISIS DE LAS RECIDIVAS

Durante el seguimiento se constató la recidiva de la enfermedad en 2 pacientes (8,6%). Las recaídas tuvieron lugar a los 31 y 44 meses tras haber alcanzado la remisión hormonal de la enfermedad.

Los 2 pacientes que recidivaron eran varones. El primero, con microadenoma hipofisario al diagnóstico, se mantuvo 6 meses en hipocortisolismo tras la cirugía transesfenoidal. Tras el desarrollo de hipercortisolismo postquirúrgico, fue irradiado mediante RTEF 78 meses tras la intervención. La remisión hormonal ocurrió 21 meses tras la irradiación y permaneció en esta situación durante 44 meses. Posteriormente, se constató una elevación clara del CLU acompañada de sintomatología. Radiológicamente tras la CTE se constató un resto tumoral milimétrico, adyacente al seno cavernoso, cuyo volumen no pudo ser calculado debido a su pequeño tamaño y que permaneció estable durante el seguimiento. En vista de la recidiva hormonal se decidió practicar una nueva intervención transesfenoidal sobre el resto tumoral, que se llevó a cabo 78 meses tras la irradiación, a pesar de la cual el paciente ha continuado en hipercortisolismo.

El segundo paciente con recidiva de la enfermedad es un varón con un macroadenoma hipofisario invasor desde el diagnóstico, sobre el que se practicaron 3 cirugías transesfenoidales con resecciones subtotales de la lesión antes de la irradiación. Se trató con RT por persistencia de la enfermedad, y en el momento de la RTEF presentaba restos tumorales con extensión supraselar y hacia el seno cavernoso izquierdo. La remisión hormonal ocurrió 7 meses tras el tratamiento y se mantuvo controlado durante 31 meses. Durante este periodo, la lesión tumoral permaneció estable en los controles radiológicos, tras lo cual se evidenció un crecimiento tumoral paralelo al nuevo desarrollo de hipercortisolismo. El paciente fue reintervenido por vía transesfenoidal 56 meses después del inicio de la RT, tras presentar pérdida visual y parálisis del sexto par craneal izquierdo. Posteriormente, recibió tratamiento con

temozolamida (en total 12 ciclos) y ketoconazol, con lo que se observó control del exceso hormonal, disminución del tamaño tumoral y mejoría del déficit visual. Esta mejoría transitoria duró cerca de 1 año tras lo cual hubo un nuevo crecimiento tumoral y se practicó otra resección parcial de la lesión hipofisaria (quinta cirugía). Unos meses después, se reanudó el tratamiento con temozolamida, obteniendo en esta segunda ocasión un menor beneficio, por lo que 8 años tras su tratamiento radioterápico inicial, se llevó a cabo un segundo tratamiento mediante RTEF con IRMT-IGRT. Al cierre de la recogida de datos para este estudio, el macroadenoma invasor había presentado un leve crecimiento y el paciente seguía precisando tratamiento con ketoconazol.

El escaso número de recidivas disminuye la potencia y la validez del análisis estadístico realizado para establecer posibles factores predictores. Se exploró la influencia de la edad, el sexo, los hallazgos radiológicos en la RM hipofisaria del diagnóstico, la confirmación anatomopatológica de la enfermedad, el intervalo de tiempo entre la cirugía y la RT, la presencia de restos tumorales en la RM antes del tratamiento, la extensión extraselar de los restos tumorales, el motivo de indicación de la RT, los niveles de CLU al inicio del procedimiento, la presencia de hipopituitarismo antes y después del tratamiento, el uso de ketoconazol durante la irradiación, el tiempo de seguimiento, el tiempo hasta alcanzar la remisión, el PTV, y la dosis total. El único factor que se correlacionó con una mayor probabilidad de recidiva fue el PTV (p 0,007). Sin embargo, este resultado se debe a la presencia de un macroadenoma de gran tamaño en uno de los dos pacientes que recidivaron ($35,5 \text{ cm}^3$), mientras que el PTV en el otro paciente fue de $7,6 \text{ cm}^3$. Un factor que se aproximó a la significación estadística fue la presencia de restos tumorales en la RM previa al tratamiento (p 0,083). El resto de variables estudiadas no difirieron entre los pacientes con y sin recidiva de la enfermedad.

4.2.8 MORTALIDAD

Durante el seguimiento se constató el fallecimiento de 3 (9,4 %) de los 32 pacientes el estudio. Todas las causas de fallecimiento fueron ajenas a la EC.

La primera defunción ocurrió 33 meses tras el tratamiento con RT, a causa de las complicaciones derivadas de una hepatopatía crónica por VHC. La paciente no estaba en remisión de la EC en el momento del fallecimiento. El segundo paciente falleció 88 meses tras la RT, a los 60 años de edad, a causa de una sepsis de origen urinario y respiratorio. El paciente, que estaba en remisión hormonal, se encontraba en estado vegetativo persistente a raíz de un ACV hemorrágico masivo sucedido 6 meses antes. La tercera defunción ocurrió 93 meses tras la RT y fue debida a un melanoma mucoso estadio IV. La paciente tenía 64 años y llevaba en remisión hormonal 27 meses.

La probabilidad de supervivencia global fue en esta serie de pacientes fue del 96,4% a los 5 años y del 80,4% a los 10 años del seguimiento (figura 4.26).

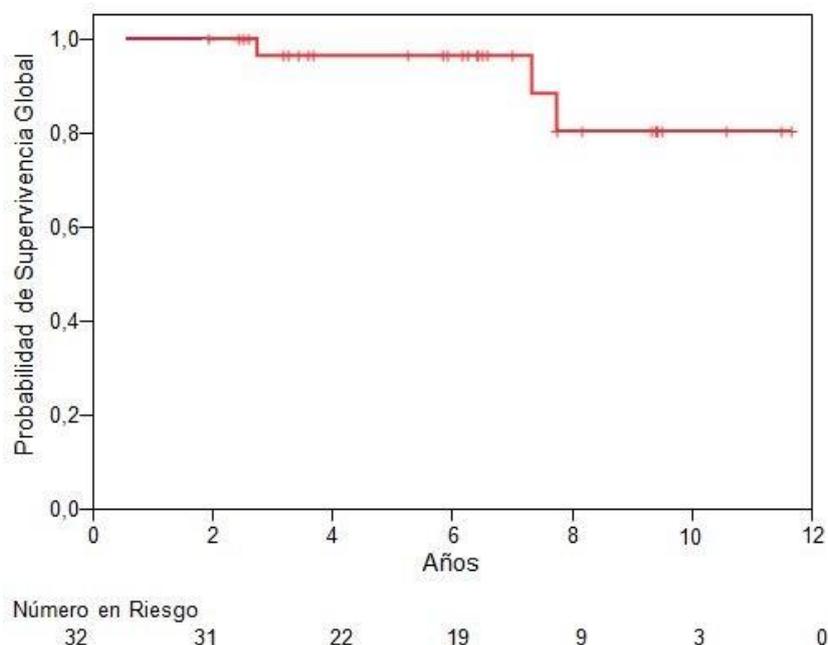


Figura 4.26 Probabilidad de supervivencia global tras el tratamiento con RTEF. El tiempo de seguimiento se expresa en años.

4.3 ESTUDIO COMPARATIVO

Con el fin de evaluar posibles diferencias, tanto en las características basales de cada serie como en los resultados del tratamiento radioterápico, se procedió a realizar un estudio comparativo entre la serie tratada con RT convencional y la tratada con RTEF.

4.3.1 EVALUACION PRE-RADIOTERAPIA

En el estudio comparativo de las características clínicas y de los hallazgos encontrados en la evaluación pre-RT de ambas series se estudió la edad, el sexo, el tiempo de duración de los síntomas hasta el diagnóstico de la enfermedad, los hallazgos radiológicos iniciales, el número de intervenciones quirúrgicas previas, el resultado de la evaluación hormonal tras la última cirugía, la frecuencia de confirmación anatomopatológica de la enfermedad, los niveles hormonales previos al tratamiento, el estado previo de la función hipofisaria, los hallazgos en la RM hipofisaria previa al tratamiento, la presencia o no de extensión tumoral extraselar, el intervalo de tiempo entre la última intervención quirúrgica y el tratamiento radioterápico, la indicación que motivó la RT (persistencia o recidiva) y el uso de ketoconazol durante el tratamiento radioterápico. Los resultados de este análisis se recogen en la tabla 4.8. Los únicos parámetros que mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos fueron: el tiempo de duración de los síntomas hasta el diagnóstico de la enfermedad, que fue mayor en el grupo tratado con RT convencional en comparación con el de RTEF (47 vs 35 meses, respectivamente, p 0,030), la ausencia de lesión

tumoral en la prueba de imagen inicial, que también fue mayor en la serie de RT convencional que en la de RTEF (37% vs 15%, respectivamente, p 0,047), y el uso de ketoconazol durante la irradiación que fue más frecuente en el grupo tratado con RTEF que en el tratado con RT convencional (96,5% vs 44,8%, respectivamente, p 0,000).

	RT convencional	RTEF	p
Número de pacientes	35	32	
Edad (años)			
Media±DE (rango)	39±13 (18-63)	39±13 (21-67)	0,824
Sexo (Nº/%)			
Mujer	24 (68,9)	24 (75)	0,560
Hombre	11 (31,4)	8 (25)	
Tiempo hasta diagnóstico			
Media±DE	47±32	35±13	0,030
RM hipofisaria inicial (Nº/%)			
Microadenoma	14 (40)	20 (62,5)	0,066
Macroadenoma	8 (22,9)	7 (21,9)	0,923
Normal	13 (37,1)	5 (15,6)	0,047
Número de cirugías			
Media±DE (rango)	1,20±0,5 (1-3)	1,31±0,5 (1-3)	0,415
Evaluación PostQx (Nº/%)			
Hipercortisolismo	20 (57)	16 (50)	0,558
Normocortisolismo	10 (29)	9 (28)	0,968
Hipocortisolismo	5 (14)	7 (22)	0,418
Confirmación anatomopatológica			
Sí (Nº/%)	9 (31)	12 (46,2)	0,249
No (Nº/%)	20 (69)	14 (53,8)	
Hallazgos RM pretratamiento (Nº/%)			
No restos tumorales	28 (80)	21 (66)	0,185
Presencia de restos tumorales	7 (20)	11 (34)	
Extensión extraselar (Nº)			
Si	4	5	0,727
No	3	6	
CLU inicial (ULN)			
Media±DE	3,17±2,8	2,86±2,2	0,606
ACTH (pg/ml)			
Media±DE	62±78	48±41	0,452
Cortisol 23 horas (ug/dl)			
Media±DE	21±8	18±4	0,231
Cortisol tras 1 mg DXM (ug/dl)			
Media±DE	10±5	10±5	0,905
Hipopituitarismo previo (Nº/%)			
Sí	22 (62,9)	15 (46,8)	0,189
No	13 (37,1)	17 (53,2)	
Indicación de la radioterapia (Nº/%)			
Persistencia	30 (86)	25 (78)	0,418
Recidiva	5 (14)	7 (22)	
Uso Ketoconazol (Nº/%)			
Sí	13 (44,8)	28 (96,5)	0,000
No	16 (55,2)	3 (3,5)	
Intervalo cirugía-RT (meses)			
(Media±DE)	24±41 (0,5-214)	44±49 (3-159)	0,075

Tabla 4.8 Características clínicas previas al tratamiento con RT. P: significación estadística. ULN: *upper limit of normal*. DE: desviación estándar.

4.3.2 RESULTADOS DEL TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

Se efectuó un análisis comparativo de las siguientes variables relacionadas con la eficacia y seguridad del tratamiento radioterápico: tiempo de seguimiento, tasa de remisión hormonal, tiempo necesario para alcanzar la remisión hormonal, niveles de CLU al final del seguimiento, tasa de control tumoral, tasa de complicaciones agudas, incidencia de hipopituitarismo inducido por la RT, número total de déficits hipofisarios inducidos por la irradiación, tiempo transcurrido hasta la aparición del primer déficit hipofisario, incidencia de ACV, tasa de síntomas neurocognitivos relatados por los paciente, tasa de recidiva después del tratamiento radioterápico, y tasa mortalidad global. Los resultados de recogen en la tabla 4.9.

	RT convencional	RTEF	p
Tiempo de seguimiento (meses) Media±DE (Rango)	175±102 (18-346)	76± 34 (23-140)	0,000
Remisión hormonal (Nº/%) Sí No	31 (88,6) 4 (11,4)	23 (71,9) 9 (28,1)	0,080
Tiempo hasta remisión (meses) Media±DE (Rango)	22,9±19 (5-98)	23,4±19 (2-66)	0,920
CLU al final del seguimiento (ULN) Media±DE	0,46±0,43	0,80±0,78	0,045
Control tumoral (Nº/%) Sí No	32/35 (91,4) 3/35 (8,6)	28/29(96.6) 1/29 (3.4)	0,620
Complicaciones agudas (Nº/%) Sí No	6 (17) 19 (83)	16 (50) 16 (50)	0,004
Hipopituitarismo post-RT (al menos un déficit) (Nº/%) Sí No	25 (71,4) 10 (28,6)	13 (40.6) 19 (59,4)	0,011
Tiempo hasta 1º déficit hormonal Media±DE (meses)	43,8±40	42,8±30	0,939
Número total de déficits post-RT Nº/Total evaluados (%) Sí No	54/112 (48,2) 58/112 (51,8)	18/83 (21,7) 65/83 (78,3)	0,000
ACV (Nº/%)	5 (14,2)	1 (3,1)	0,200
Deterioro neurocognitivo (Nº/%)	6 (17,1)	0/32 (0)	0,025
Recidiva Nº/Total (%)	2/31 (6,4)	2/23 (8,6)	0,909
Mortalidad global (Nº/%)	3 (8,5)	3 (9,4)	1,000

Tabla 4.9 Respuesta al tratamiento con RT convencional o con RTEF. P: significación estadística. ULN: *upper limit of normal*. DE: desviación estándar.

El grupo tratado con RT convencional obtuvo resultados significativamente mayores que el tratado con RTEF en las siguientes variables: tiempo de seguimiento (175 vs 76 meses, respectivamente, $p < 0,000$), tasa de hipopituitarismo post-RT (71,4% vs 40,6% respectivamente, $p < 0,011$), número total de déficits hipofisarios inducidos por la RT (54/112 evaluaciones vs 15/83 evaluaciones respectivamente, $p < 0,000$), y tasa de síntomas neurocognitivos relatados por los pacientes (17% vs 0% respectivamente, $p < 0,025$). El grupo de RTEF presentó un nivel significativamente mayor de CLU al final del seguimiento (0,46 ULN vs 0,80 ULN para el grupo de RT convencional y el de RTEF respectivamente, $p < 0,045$), y una mayor tasa de complicaciones agudas (17% vs 50% para el grupo de RT convencional y el de RTEF, respectivamente, $p < 0,004$). En el resto de variables no hubo diferencias estadísticas entre ambos grupos. No se realizó la comparación de aquellas variables con un número muy pequeño de casos, tales como la presencia de cavernomas o radionecrosis cerebral, dada la escasa validez del mismo en estas circunstancias.

5. DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

La Enfermedad de Cushing es una entidad de baja prevalencia que provoca alteraciones metabólicas importantes y secuelas a largo plazo. El tratamiento de primera línea es la cirugía transesfenoidal, que consigue una remisión inicial en el 65-90 % de los pacientes.²⁹ La recidiva tras un tratamiento quirúrgico exitoso se describe cada vez con más frecuencia, de tal forma que se sitúa en un 10-22%^{29,33} a los 10 años y en cifras todavía mayores cuando el seguimiento es más prolongado.^{35,38} Los pacientes con enfermedad persistente o recidivante tras la cirugía precisan tratamientos que puedan controlar el exceso hormonal y es en este punto donde la RT hipofisaria ha encontrado su lugar.

La utilidad de la RT como tratamiento de segunda línea en la EC ha sido demostrada previamente, principalmente sobre la base de dos series de pacientes tratados con RT convencional,^{176,177} una de las cuales incluía a gran parte de los pacientes de nuestro estudio.¹⁷⁶ Sin embargo, la experiencia con técnicas más nuevas como la RTEF es mucho más escasa^{180,182}, dada su introducción más reciente en la práctica clínica. Este trabajo contribuye al conocimiento del papel de la RT y sus distintas modalidades en la EC, dado que aúna dos virtudes poco habituales en los estudios sobre enfermedades de baja prevalencia: una muestra numerosa de pacientes y un seguimiento prolongado de los mismos.

5.1 CARACTERÍSTICAS DE LAS SERIES

Las características demográficas de los pacientes analizados en este trabajo fueron concordantes con las de otras series publicadas: tanto en la serie de RT convencional como en la de RTEF hubo una preponderancia femenina del 68,9% y 75% respectivamente; y la edad media en el momento del tratamiento fue de 39 años en ambos grupos, con edades comprendidas entre los 18 y 67 años. El tiempo medio de evolución de los síntomas hasta el diagnóstico de la enfermedad fue de 47 meses en la RT convencional y 35 meses en la RTEF, valores significativamente distintos entre sí, pero similares los descritos por otros grupos.^{15,38,44} Este lapso de tiempo resalta el hecho de que, a pesar de ser una enfermedad con una sintomatología clínica florida, la inespecificidad de los síntomas dificulta su identificación y puede provocar un retraso diagnóstico notable.

En la prueba de imagen inicial realizada al diagnóstico de la enfermedad, en ambas series, se detectó un porcentaje similar de macroadenomas hipofisarios: 21,9 % en la RT convencional y 22,9% en la RTEF. Esta proporción de macroadenomas es mayor de lo habitual para las lesiones corticotropas, que suele estar en torno al 10%.³ Este hecho no debe sorprender dado que se trata de una población seleccionada por su deficiente respuesta al tratamiento quirúrgico, para la cual la presencia de un macroadenoma es un factor reconocido de mal pronóstico.⁴¹ Por otra parte, el estudio radiológico inicial reflejó un 40% de microadenomas en el grupo de RT convencional, y un 62,5% en el de RTEF, y no se identificó ninguna lesión en el 37,1% de pacientes tratados con RT convencional, y en el 15,6% de los manejados con RTEF. Esta diferencia en los hallazgos radiológicos entre ambas series fue estadísticamente significativa (tabla 4.8), pero tiene como explicación el hecho de que, a diferencia del grupo tratado con RTEF, el grupo tratado con RT convencional incluyó varios pacientes

a los que se les practicó como prueba de imagen inicial una TC, cuya sensibilidad para la identificación de lesiones hipofisarias es claramente inferior a la de la RM.¹⁹

En ambos grupos se había realizado un total de 42 intervenciones por vía transfenoidal que resultaron no exitosas. El análisis del estudio anatomopatológico solo fue posible en 29 pacientes tratados con RT convencional y 26 de los tratados con RTEF. No conseguimos la información pertinente en el resto de pacientes ya que varios habían sido intervenidos en otros centros y otros tantos fueron operados hace muchos años y sus informes no se pudieron rescatar. La confirmación histológica de que se trataba de una EC (inmunohistoquímica positiva para ACTH) fue del 31% en nuestra primera serie y del 46% en la segunda, en ambos casos inferior a lo comunicado en la literatura (65-90%).^{34,35,43,45,180,216} No hay que olvidar que buena parte de estos estudios anatomopatológicos fueron efectuados antes de que en nuestro centro se realizaran de forma sistemática las tinciones de IHQ en las muestras, y que, de acuerdo a la definición predeterminada de nuestro estudio, se requería una IHQ positiva para ACTH para poder confirmar el diagnóstico. Los hallazgos de adenoma sin IHQ para ACTH, adenomas basofílicos, o tejido hipofisario con cambios hialinos de Crooke, por ejemplo, no fueron considerados diagnósticos, y esto puede justificar parte de la diferencia con las otras series. La diferencia en la tasa de confirmación anatomopatológica entre nuestros grupos no fue significativa (p 0,249). Por otro lado, si bien la confirmación histológica es deseable, ésta no siempre se correlaciona con la evolución del paciente a largo plazo, como sucede tras la cirugía.^{34,37,43,44} Es de notar que el estudio anatomopatológico confirmó la presencia de hiperplasia corticotropa en una paciente (1.4 %), lo cual está acorde con descripciones previas.³

En la evaluación hormonal realizada tras la cirugía, se encontró un mayor número de pacientes con hipercortisolismo postquirúrgico (57,1% en el grupo de RT convencional y 50% en el grupo de RTEF), que pacientes con normocortisolismo (28,6% y 28,1%) o con hipocortisolismo (14,3% y 21,9%). Esta distribución es lógica si consideramos que, en el primer caso los pacientes no se han curado y, por lo tanto, todos precisan otros tratamientos adicionales, como la RT. En caso de normocortisolismo postquirúrgico la frecuencia de recidiva tras la cirugía es del 65% a 3 años y 85% a 10 años,³⁴ mientras que en caso de hipocortisolismo postoperatorio es de 10-15%.^{34,36,38} Tomando en cuenta estas frecuencias, es natural que la distribución de las series sea así (hipercortisolismo > normocortisolismo > hipocortisolismo) y que sea estadísticamente similar entre nuestros dos grupos. Independientemente, la prevalencia de pacientes con hipocortisolismo postquirúrgico en estas series no deja de llamar la atención, y más aun sabiendo que varios de ellos permanecieron en situación de insuficiencia suprarrenal secundaria postquirúrgica durante tiempo prolongado (15 meses en el caso de un paciente del grupo de RT convencional y 27 meses en uno de RTEF). Este hallazgo refuerza el hecho conocido de que el desarrollo de insuficiencia suprarrenal postquirúrgica no asegura la remisión a largo plazo. A lo mejor, como proponen varios grupos, es más importante recuperar íntegramente la función normal del eje H-H-A, caracterizada por un ritmo circadiano normal y unas respuestas adecuadas a estímulos como la hipoglucemia o la administración de dexametasona.^{34,38,45} El tiempo medio que tardaron los pacientes con hipocortisolismo y normocortisolismo postquirúrgicos en desarrollar nuevamente un exceso hormonal, sin embargo, no fue estadísticamente diferente ni en el grupo de RT convencional (35 vs 45 meses, p 0,943) ni en el de RTEF (71 vs 41 meses, p 0,485).

Los niveles hormonales pre-RT en ambos grupos fueron claramente patológicos y confirmatorios de la enfermedad. El CLU inicial en el conjunto tratado con RT convencional fue 3,17 ULN, con una mediana de 2,30 ULN, y en el de RTEF el CLU medio fue 2,86 ULN con una mediana de 2,10 ULN, sin que la diferencia entre estos valores fuera estadísticamente significativa (p 0,606). Ambos grupos mostraron elevaciones leves del cortisol plasmático basal, pero muy altas del cortisol plasmático nocturno, con valores de 21,3 µg/dl en el grupo de RT convencional y 18 µg/dl en el de RTEF (p 0,231). Ningún paciente de las 2 series tenía preservado el ritmo circadiano, y solo un caso tuvo un valor adecuado en la supresión nocturna con 1 mg de dexametasona, pero con todo el resto de parámetros anormales. Las elevaciones de ACTH en ambos grupos fueron moderadas y muy similares (p 0,452), con valores medianos de 40 pg/ml en la serie de RT convencional y 43 pg/ml en la de RTEF.

Ambos grupos tenían déficits en la función hipofisaria anterior antes del inicio de la RT. En el conjunto tratado con RT convencional hubo déficit de gonadotropinas en el 8,6% de los casos, de GH en el 60%, y no se constató ningún déficit de TSH. En total 22 pacientes (62,9%) tenían al menos una deficiencia hormonal. En el grupo sometido a RTEF, hubo déficit de TSH en 25% de casos; de gonadotropinas, en 31,3%, y de GH, en 66,7%. En suma, 15 pacientes (46,9%) estaban deficitarios de al menos una hormona. Esta diferencia en la prevalencia de hipopituitarismo pre-RT entre ambos conjuntos (62,9% vs 46,9%) no fue estadísticamente significativa (p 0,189) y, se produjo fundamentalmente a expensas del déficit de GH, cuya tasa de evaluación fue claramente superior en el grupo sometido a RT convencional (27 de 35 pacientes) que en el grupo sometido a RTEF (9 de 32 pacientes). Aunque es muy difícil establecer comparaciones con otras series debido a los distintos criterios usados para definir los fallos hipofisarios, la prevalencia de hipopituitarismo previo al tratamiento radioterápico comunicada por varios autores ronda el 25-53%,^{177,181,209,215,230} y, por lo tanto, es similar a nuestra serie de RTEF y menor que el grupo tratado mediante RT convencional. Nuevamente, atribuimos esta diferencia al mayor diagnóstico de déficit de GH realizado en esos pacientes antes de la cirugía. Es importante señalar que todos estos fallos hormonales previos a la RT eran deficiencias establecidas y confirmadas de la función, y no deficiencias secundarias al hipercortisolismo, que, como se ha señalado en la introducción, es capaz de producir déficits de la función hipofisaria anterior.^{3,12}

La evaluación radiológica llevada a cabo antes del tratamiento radioterápico reveló la presencia de restos tumorales en el 20% de los pacientes tratados con RT convencional y en el 34,4% de los tratados con RTEF, mientras que los pacientes restantes no mostraban lesión adenomatosa en el momento del tratamiento. Esta diferencia no fue significativa (p 0,185) y, además, como se ha mencionado antes, probablemente no es del todo real, sino más bien debida a la distinta técnica radiológica utilizada. En todo caso, los porcentajes de detección de restos tumorales observados en este estudio son menores que los mencionados en algunas series, donde este porcentaje se sitúa entre el 67 y 100%,^{177,180,210,234} y similares otras, incluyendo trabajos de RC, en las cuales el porcentaje se sitúa entre el 9 al 37%.^{182,186,209,213-216,230}

5.2 TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

En nuestras series, la principal indicación para el tratamiento radioterápico fue la persistencia de la enfermedad (85,7% en la RT convencional y 78,1% en la RTEF),

siendo en el resto de casos la recidiva, sin diferencias entre ambas técnicas (p 0,418). Es difícil hacer comparaciones con otros grupos, fundamentalmente porque en la mayor parte de ellos no se menciona el estatus (persistencia o recidiva) del paciente, y luego, también, porque los criterios de persistencia y recidiva son distintos. Para este trabajo se ha considerado como *recidivas* solo a aquellos casos con hipocortisolismo postquirúrgico mientras que los pacientes con normocortisolismo e hipercortisolismo fueron considerados como *persistencias*, como se ha mencionado previamente. Sin embargo, en la literatura lo más frecuente es considerar como *persistencia* solo a aquellos con hipercortisolismo postoperatorio y como *recidiva* a aquellos con normocortisolismo e hipocortisolismo postquirúrgico, clasificación con la que nosotros discrepamos. El único trabajo en el que se hace referencia a la indicación que motiva la RT convencional es el de Minniti de 2007, en el cual la persistencia fue la indicación en 70% de los pacientes y la recidiva en el 30%.¹⁷⁷ En lo referente al tratamiento con RTEF, en la serie de Colin *et al.*, un 67% de los pacientes fueron tratados por una recidiva y el 33% restante por persistencia postoperatoria de la enfermedad.¹⁸²

La RT convencional se llevó a cabo utilizando 2 campos laterales y opuestos en todos nuestros pacientes. Este abordaje se usó en el 12,5% de los pacientes de la serie más numerosa publicada con esta técnica, mientras que el 87,5% restante fue tratado mediante 3 campos (dos campos laterales y un campo anterior).¹⁷⁷ Es poco probable que esta diferencia en el número de campos impacte en el resultado final del tratamiento, ya que, en definitiva, se trata de la misma técnica de RT. Las dosis total y por fracción utilizadas en este trabajo fueron muy similares a las de otras series al respecto.^{112,176-178}

En nuestro grupo de RTEF, los pacientes recibieron tratamiento con 2 posibles abordajes: un 75% fue tratado mediante RTEF propiamente dicha y el 25% restante mediante RTEF con IMRT e IGRT. Como se ha indicado previamente, en la práctica estos abordajes son muy similares y, por este motivo, se han analizado conjuntamente. Si bien es cierto que la RTEF con IMRT+IGRT es capaz de conformar todavía mejor el campo de tratamiento, y evitar de mayor manera las estructuras críticas, y que esto, en teoría, podría provocar menos morbilidad sin impactar en el control final de la enfermedad, a día de hoy no se sabe con certeza si estas pequeñas desigualdades técnicas pueden ocasionar una variación en el resultado final del tratamiento o en sus efectos secundarios.

Es difícil establecer comparaciones sobre el tratamiento con RTEF entre nuestro grupo y otras series, fundamentalmente porque existe muy poca información al respecto. Solo hay 2 series comparables: una que emplea RT conformada exclusivamente en pacientes con EC persistente o recidivante, que incluye 20 casos,¹⁸⁰ y otra que utiliza RTEF e incluye 12 pacientes.¹⁸² El resto son series muy heterogéneas, que incluyen pacientes con distintos tipos de adenomas (funcionantes y no funcionantes), un número pequeño de pacientes con adenomas corticotropos, distintos tratamientos previos, y estudios de la función adrenal dispares y a veces incompletos, lo cual es un factor limitante a la hora de hacer balances, pero en vista de la escasa información disponible tomaremos estos trabajos como referencia para comparar ciertos aspectos del tratamiento. La dosis total mediana utilizada en nuestros pacientes fue 50,4 Gy, (48,3-50,9 Gy), similar a la mayor parte de grupos.^{181-183,190-194,197,198} Solo un pequeño número de series usaron una dosis total mediana de 45 Gy.^{180,187,188} La dosis mediana por fracción fue 1,80 Gy, con un rango de 1,80 a 1,86 Gy, la cual es una dosis diaria bastante estándar, quizás algo menor que otros grupos que llegan a una dosis por

fracción máxima de 2 Gy.^{181,187} El PTV medio de nuestros pacientes fue 10,32 cm³ (rango 4,76-35,54 cm³), bastante mayor que el de la única serie que lo comunica, la de Colin *et al.*,¹⁸² cuyo PTV fue de 1,5 a 2,1 cm³. La diferencia entre ambos valores probablemente se debe en parte a que el grupo de Colin añadió solo 2 mm al GTV de sus pacientes para generar el PTV, mientras que en nuestra serie el margen añadido fue de 5 mm en 23 pacientes, 3 mm en 8 casos y 2 mm en un solo paciente. A pesar de ello, llama mucho la atención el pequeño volumen irradiado en los pacientes de la serie francesa. En nuestra serie, el índice de conformidad medio de 1,3 refleja que se alcanzó una buena conformación de la dosis prescrita al PTV, y que la dosis fue administrada de una forma muy homogénea. Por otra parte, la superficie media de PTV cubierta por la isodosis prescrita fue 96,1±1,7%, valor que también demuestra la administración correcta del tratamiento.

En la planificación del tratamiento, el quiasma y la vía óptica son estructuras críticas que se intentan evitar, sin embargo, es ineludible que una porción de los OR reciba parte de la dosis prescrita, debido a su cercanía con el objetivo del tratamiento. Esto es más acusado en el caso de la vía óptica cuando se trata de macroadenomas, sobre todo si tienen extensión supraselar. La dosis máxima recibida por el quiasma en nuestros pacientes fue de 50,1±1,27 Gy. No es un parámetro sobre el que se informe siempre, pero los valores máximos administrados al quiasma en otros trabajos rondan cifras entre 44 y 54 Gy,^{181,197} siendo mayores, lógicamente, en la serie con un número mayor de macroadenomas hipofisarios. En nuestra serie de RTEF solo 3 pacientes presentaban extensión supraselar, y no muy cercana al quiasma, motivo por el cual probablemente la dosis máxima recibida por el quiasma fue algo menor.

5.3 RESULTADOS HORMONALES

El tiempo medio de seguimiento de nuestros pacientes tratados con RT convencional fue de 175 ±102 meses (rango 18-346 meses) con una mediana de 194 meses (16 años). Se trata, por lo tanto, de la serie con mayor seguimiento de todas las publicadas, ya que los seguimientos más prolongados de los que se tiene noticia oscilan entre 9-12 años.^{170,173,177} Tan solo un trabajo de RT convencional relata un seguimiento mayor (21 años), pero se trata de pacientes a los que se les realizó un tratamiento combinado con adrenalectomía unilateral con irradiación hipofisaria con 30 Gy y, en consecuencia, no es un grupo claramente comparable con el nuestro.¹⁷⁵ En cuanto a los pacientes tratados mediante RTEF, su seguimiento medio fue de 76±34 meses (rango 23-140 meses) con una mediana de 77 meses, lo que la convierte también en la serie con mayor seguimiento para este tipo de RT, ya que en las otras series comparables, el seguimiento fue de 29 y 49 meses.^{180,182} El resto de trabajos sobre RTEF, que incluyen pacientes con EC, aunque pocos, describen tiempos de seguimiento muy variados, entre 27 y 97 meses (tabla 1.3). Independientemente de los resultados de otros trabajos, el hecho de disponer de un seguimiento tan prolongado como en este trabajo (en RT convencional 25 pacientes fueron seguidos durante más de 10 años y en RTEF 22 pacientes durante más de 5 años) permite una evaluación más precisa de este tipo de tratamiento ya que, en el ámbito de la RT, el tiempo de seguimiento es una variable de importancia crítica.

No hay unanimidad de criterio en cómo definir la remisión tras el tratamiento con RT en pacientes con EC, por lo que los criterios utilizados han sido bastante

diversos. En este trabajo se ha considerado en remisión a aquellos pacientes con resolución de los síntomas y signos de la enfermedad que presentan un CLU persistentemente normal sin tratamiento médico. La normalización del CLU es el criterio más utilizado para definir remisión en todos los tipos de RT utilizados para esta enfermedad (tablas 1.2, 1.3 y 1.5). Otros autores, además de la normalización de los síntomas y el CLU, requieren una respuesta adecuada a la supresión tras 1 mg de dexametasona, con valores de cortisol plasmático $< 1,8 \mu\text{g/dl}$,^{118,177,188,214} $< 3 \mu\text{g/dl}$,¹⁷⁵ o $< 5 \mu\text{g/dl}$.¹⁷⁶ Otros grupos asocian la normalización del CLU con niveles normales de ACTH^{119,181,234} o con niveles normales de cortisol plasmático.^{182,193,213,217,221} Varios autores simplemente requieren una normalización hormonal, aunque no la definen con exactitud,^{183,187,189,190,195,197,226} hecho observado con mayor frecuencia en los trabajos sobre RC, y tan solo un grupo emplea como criterio de remisión exclusivamente a un cortisol plasmático $< 1,8 \mu\text{g/dl}$ tras la administración nocturna de 1 mg de dexametasona.¹⁸⁰

A nuestro parecer, el mejor criterio para evaluar la remisión tras la RT, además de la regresión de la sintomatología clínica, es el CLU, porque refleja de forma integrada los efectos de la producción hipofisaria de ACTH, y, por lo tanto, la producción diaria de cortisol que, en definitiva, es lo que debe normalizarse. Por otra parte, nos parece difícil que estos pacientes recuperen la completa normalidad del eje H-H-A, manifestada, entre otros, por un cortisol plasmático $< 1,8 \mu\text{g/dl}$ tras la supresión con 1 mg de dexametasona. Si bien esta aspiración a la completa normalidad es parte del tratamiento ideal de la enfermedad, la experiencia en la evaluación del eje hormonal tras la cirugía, nos enseña que, para alcanzar valores como el referido, se requiere la ausencia total de células corticotropas tumorales, y esto no siempre se obtiene con la RT. La irradiación consigue reducir el número de células corticotropas tumorales pero, además, logra disminuir su capacidad funcional, y este hecho contribuye a la normalización de los niveles de cortisol, que en definitiva, es el objetivo práctico del tratamiento. La desaparición completa de las corticotropas tumorales podría ser factible con la RT, pero quizás en plazos más largos y no en todos los pacientes, por las propias limitaciones de la técnica y de la enfermedad. Mientras esto ocurre, los pacientes pueden estar en una situación de normalidad hormonal cuantitativamente hablando, caracterizada por una excreción urinaria normal de cortisol, y no requerir tratamiento médico, lo que, a nuestro criterio, significa que el hipercortisolismo está controlado. No obstante, cualitativamente el eje H-H-A puede no recuperarse por completo debido a la persistencia de células tumorales, aunque con capacidad funcional disminuida. Estos argumentos justifican nuestra elección del CLU como parámetro para definir la presencia o ausencia de remisión.

El tratamiento con RT convencional en nuestro centro resultó claramente efectivo, puesto que se consiguió la remisión de la enfermedad en el 88,6% de los pacientes. Estos resultados son comparables con la otra gran serie publicada al respecto que refiere remisión de la enfermedad en 80% de casos,¹⁷⁷ y muy similares a la comunicación de Estrada *et al.* que reportaba los resultados de los primeros 30 pacientes de los 35 actuales, con un seguimiento menor y con una remisión del 83%.¹⁷⁶ Otros trabajos sobre RT convencional en la EC son menos equiparables porque incluían pacientes con RT como tratamiento primario, o pacientes con tratamientos previos además de la cirugía hipofisaria, o usaban dosis totales de irradiación mucho menores. En todos estos casos, la remisión hormonal relatada fue menor, entre 36,8 y 57%,^{112,171-173,178} siendo algo mayor cuando se había usado además mitotane (80,5%)¹⁷⁴ o cuando

se había realizado una adrenalectomía unilateral (64%).¹⁷⁵ En la serie que hace referencia exclusivamente a pacientes con EC por macroadenomas hipofisarios, la remisión también fue menor que en nuestro grupo: un 57%.¹⁷⁹ En nuestro grupo, la probabilidad actuarial de remisión a los 3 años fue del 72,6%, a 5 años del 85,5% y a los 10 años del 95,3%, muy similar a las descritas en otras series.¹⁷⁷

En lo referente a la RTEF, el tratamiento con esta técnica también resultó altamente efectivo, induciendo remisión de la enfermedad en 71,9% de los casos, y con una probabilidad actuarial de remisión del 56,3% a los 3 años, 67% a los 5 años y 75,2% a los 9,5 años tras el tratamiento. Las únicas series equiparables a la nuestra, que trataron solo a pacientes con EC, una de ellas con RT conformada¹⁸⁰ y otra con RTEF¹⁸², consiguieron la remisión en un porcentaje muy similar de pacientes, un 75%. Otros trabajos que han utilizado la misma técnica de RT han incluido a pacientes con adenomas hipofisarios de distintas estirpes, además de tumores productores de ACTH, por lo que el número de pacientes con adenomas corticotropos en estos casos es menor y, por lo tanto, la información estadística que se puede obtener de ellos es más limitada. Tomando en cuenta estas limitaciones, las tasas de remisión para la EC en estos grupos han sido muy variables, entre 20 y 77%,^{181,184-187,189,190,195} salvo en un trabajo que incluyó 10 pacientes con tumores productores de ACTH de los cuales el 100% entró en remisión tras un seguimiento medio de 80 meses.¹⁸³ Este dato es llamativo, sobre todo si se toma en cuenta además que los mismos autores publicaron 3 años antes una serie de 12 pacientes con EC tratados mediante la misma técnica, de los cuales remitió el 75%. Es posible suponer que exista un solapamiento en la muestra de pacientes analizada en ambos trabajos, aunque este dato no queda claro tras su lectura. Por lo tanto, nuestra serie, que a día de hoy es la serie más numerosa y con mayor seguimiento, confirma a esta nueva técnica de RT como una opción efectiva y válida en el tratamiento de pacientes con EC persistente o recidivante.

Hacer una comparación directa de la efectividad de las dos modalidades de RT evaluadas era parte del objetivo de esta tesis doctoral. Si bien somos conscientes de la dificultad para realizar esta comparación (dado que cada modalidad de RT se empleó en un periodo temporal diferente), consideramos también que no hay un mejor escenario para hacerla, ya que los pacientes de ambas series han sido tratados siguiendo los mismos principios, con criterios estandarizados y en general por el mismo facultativo, circunstancias que reducen notablemente los sesgos. De hecho, el análisis de los datos ha sido más dificultoso en los pacientes seguidos en otros centros, porque el manejo clínico del paciente puede ser distinto. A nuestro criterio, esta uniformidad en el tratamiento y seguimiento en la mayor parte de pacientes es un aspecto altamente relevante a la hora de establecer comparaciones, y es uno de los puntos fuertes de este trabajo. Como se ha mencionado previamente, la RT convencional consiguió la remisión hormonal en un 88,6% de pacientes y la RTEF en el 71,9%; si bien parece que *a priori* la efectividad del tratamiento es ligeramente inferior con ésta última técnica esta diferencia no alcanzó significación estadística (p 0,084).

No obstante, este resultado podría haber estado condicionado por varios factores, que merece la pena considerar. Uno de estos factores es el tiempo de seguimiento, que fue significativamente inferior (p 0,000) en el grupo de RTEF. Sin embargo, cuando se analizan los fallos en el tratamiento del grupo tratado con RTEF (en total 9 casos) se observa que el tiempo medio de seguimiento fue muy similar en los pacientes que lograron el control hormonal y en aquellos que no lo consiguieron (74+-27 meses vs

76+-36 meses, respectivamente), presentando de hecho la misma mediana (77 meses). Por lo tanto, el tiempo de seguimiento no parece haber condicionado el resultado.

Por otra parte, 4 de estos 9 casos presentan ciertas particularidades que conviene hacer notar. El primer caso es una paciente que, al cierre del estudio, había completado solo 41 meses de seguimiento y, aunque se consideró como fallo de la RT por precisar todavía tratamiento farmacológico, es bastante probable, dada su evolución, que no tarde en alcanzar la remisión. El segundo caso es otra paciente que solo pudo completar un seguimiento post-RT de 33 meses debido a su fallecimiento por causas ajenas a su patología hipofisaria. En esta paciente, la última determinación de CLU sin tratamiento fue prácticamente normal (1,025 ULN), pero al no poder constatar la persistencia de normalización a lo largo del tiempo, fue catalogada como un fracaso del tratamiento. También en este caso es probable que, de haber podido continuar el seguimiento, se hubiera constatado remisión de la enfermedad.

Otras dos pacientes catalogadas como fracaso del tratamiento hicieron su seguimiento tras la RT fuera de nuestro centro. Una de ellas fue clasificada como tal debido a que todas sus determinaciones hormonales fueron realizadas siempre bajo tratamiento con inhibidores de la esteroidogénesis, con lo cual, no podía cumplir nuestro criterio de curación que requería CLU persistentemente normales sin tratamiento. Nuestro protocolo es suspender el tratamiento médico tras la RT de forma periódica para poder evaluar el resultado, pero esto no se hace así en todos los centros. Es de notar que en el caso de esta paciente, los valores de CLU con una dosis baja de ketoconazol (200 mg) estaban en la mitad inferior de los rangos de normalidad y que, en su última revisión, tenía un cortisol plasmático tras supresión con 1 mg de DXM de 0,50 µg/dl. Todo ello hace presumir que los valores hormonales probablemente hubieran permanecido dentro de la normalidad incluso tras la retirada del tratamiento, y que, por lo tanto, se hubiera podido considerar a la paciente controlada. La otra paciente con seguimiento en otro centro tuvo un curso clínico particular. Un tiempo después de la irradiación, y mientras estaba todavía en hipercortisolismo, fue diagnosticada de un adenoma suprarrenal izquierdo, que a criterio de sus médicos, podía estar causando una hipersecreción adrenal autónoma de cortisol desarrollada como consecuencia de una hiperestimulación constante de la ACTH a lo largo del tiempo. Si bien ellos mismos consideran que este hecho no se pudo demostrar con solidez,²⁴⁴ a la paciente se le practicó una suprarrenalectomía izquierda tras la cual se normalizaron los niveles de CLU. Tres meses después, la paciente desarrolló un déficit de ACTH por lo que en la actualidad está en tratamiento sustitutivo con hidrocortisona. El hecho de que la paciente tenga un déficit de ACTH quiere decir que la RTEF no solo inactivó las células corticotropas tumorales sino que también actuó sobre las células sanas, y que, por lo tanto, la irradiación finalmente controló la enfermedad. Sin embargo, no la hemos podido considerar como controlada ya que se le practicó un tratamiento adicional que podría dificultar la interpretación de sus datos, y, ciñéndonos a nuestro criterio de curación, hemos preferido clasificarla como no controlada, si bien sabemos que la RT sí fue efectiva en ella.

En nuestra opinión, las 4 pacientes que se acaban de describir, podrían haberse considerado como controladas de no haber sido por las circunstancias mencionadas. De ser así, el porcentaje de control hormonal tras la RTEF ascendería a un 84% (27 pacientes de un total de 32), porcentaje muy similar al control alcanzado en la serie de RT convencional (88,6%) (p 0,614). Somos conscientes de que las conjeturas

relacionadas con los 4 casos son simples especulaciones. No obstante, hemos creído conveniente dejar constancia de las mismas dado que la consideración de estas circunstancias reduce todavía más la diferencia entre ambos procedimientos en lo a que a inducción de remisión se refiere.

En los últimos años ha habido un gran entusiasmo con el uso de la RC para el tratamiento de pacientes con EC, de tal forma que hemos encontrado 47 publicaciones al respecto, que están resumidas en la introducción (tabla 1.5). No obstante, la heterogeneidad en estos trabajos es grande en muchos aspectos (número de pacientes, tiempo de seguimiento, entre otros). Por ello, con el fin de poder establecer comparaciones, hemos escogido las series que incluyen al menos 20 pacientes y al menos 2 años de seguimiento. En este grupo de series, la tasa de remisión de la enfermedad está entre un 22,2 y 80,7%, con una media de 52,02%.^{193,207,209-212,214-219,221-223} Hacer una comparación entre los resultados de nuestras series y los publicados sobre la RC es complicado. Una dificultad importante es cómo se expresan los resultados (remisión, respuesta parcial, no progresión, entre otros), y otra, la gran diversidad en las series de RC. Como se ha señalado previamente, estos trabajos incluyen en el mismo grupo pacientes con y sin cirugía previa, aquellos con enfermedad persistente o recidivante, pacientes que han sido irradiados previamente, pacientes con lesión tumoral pero sin hipercortisolismo, etc. De acuerdo con nuestro punto de vista, todos estos son pacientes muy distintos unos a otros, por lo que evaluarlos conjuntamente puede conllevar un cierto grado de error. No obstante, hay una corriente muy extendida en la actualidad que promueve el uso de la RC en la EC en detrimento de otras modalidades, a pesar de que globalmente no ha demostrado mejores resultados.

Los que abogan por el uso de esta técnica se basan en el hecho de que, debido a su gran precisión técnica, es capaz de proporcionar una irradiación altamente selectiva, gracias a la creación de un gradiente muy marcado entre la dosis que recibe el tumor y la dosis que reciben los tejidos sanos. Esto permite administrar una dosis muy elevada de irradiación sobre las células tumorales mientras que las células sanas reciben solo una parte de la misma. Las ventajas radiobiológicas de recibir una sola dosis elevada de irradiación han sido motivo de muchos análisis. Parece claro que una dosis única y alta de irradiación produce mayor muerte celular que la misma dosis administrada en fracciones pequeñas. De hecho, se calcula que una dosis única de 12-20 Gy sería equivalente a unos 100-150 Gy administrados utilizando un fraccionamiento normal.⁹³ Esto tiene además una correlación a nivel histológico, puesto que los cambios tisulares, caracterizados por un depósito hialino grueso y fibrosis, son más intensos y evidentes tras la RC que tras la RT fraccionada.²⁴⁵ Sin embargo, la eficacia de un tratamiento no se puede medir solo en función de la muerte celular, sino del balance entre los efectos sobre el tumor y sobre los tejidos sanos, englobado en el concepto de índice terapéutico. Hay que recordar que los tejidos sanos tienen una tolerancia menor a las dosis únicas de irradiación que a las dosis fraccionadas²⁴⁶ y que, si bien con la RC hay una drástica reducción de la dosis en los milímetros inmediatos a la lesión, parte del tejido sano recibe una dosis elevada y este hecho puede favorecer la toxicidad.⁹³

Por lo comentado anteriormente, las indicaciones para el tratamiento con RC a nivel hipofisario se limitan a tumores no muy grandes (menores de 3 cm), bien definidos radiológicamente y que se encuentren a más de 3-5 mm de la vía óptica, que es el tejido sano cercano más sensible, y cuya tolerancia a una dosis única de irradiación no supera los 8 Gy.^{30,102,107} Estas restricciones en las indicaciones de la RC dificultan la

comparación de nuestros resultados con los obtenidos mediante este procedimiento y consideramos, además, que suponen una limitación importante para la indicación y el uso de la RC en la EC. Como ponen de manifiesto nuestras series, a diferencia de otros adenomas hipofisarios, en la EC el adenoma no es visible en gran número de casos, ni antes de la cirugía ni antes de la RT. En nuestro grupo de RTEF, que es más reciente y ha usado siempre la RM hipofisaria como método de detección de la lesión previa al tratamiento radioterápico, los restos tumorales fueron visibles en solo el 34,4% de casos, mientras que en los demás no se objetivó lesión. En las series de RC no siempre se hace mención a la prevalencia de restos tumorales antes del tratamiento, pero en la mayor parte de series grandes hay una proporción de lesiones que no son visibles.^{186,209,214–216,230} En estos casos en los que la lesión no se puede definir con claridad, la ventaja teórica y real que supone la gran precisión de la RC para conformar el campo sobre la lesión tumoral, se diluye, ya que cuando no hay lesión visible que tratar muchos autores optan por hacer un irradiación “totoselar” o de toda la silla. Este abordaje conlleva que tanto la hipófisis sana como los tejidos sanos circundantes acaben recibiendo una dosis elevada y única de irradiación, lo que puede incrementar los efectos secundarios, en lugar de disminuirlos, que es a lo que deben aspirar las técnicas nuevas. En otras ocasiones, cuando no hay tumor visible el campo se conforma, por ejemplo, en función de la localización de la lesión antes de la cirugía. En estos casos se corre el riesgo de dejar enfermedad fuera del área de irradiación, ya que, como se describe en la literatura relativa a las recidivas postquirúrgicas, podría haber enfermedad por siembras microscópicas en la pared medial de los cavernosos o por invasión dural, áreas que quizá no se incluyen cuando se conforma un campo pequeño de irradiación.²¹⁶ Consideramos, por todo ello, que las características específicas de los adenomas corticotropos hacen cuestionable el uso generalizado de la RC para el tratamiento de la EC.

Otro de los argumentos usados para priorizar el uso de la RC sobre las otras formas de RT en la EC es la velocidad de control hormonal. El concepto de que se consigue la remisión del hipercortisolismo con mayor rapidez usando la RC que con las técnicas fraccionadas está muy extendido. En los trabajos que hacen referencia a ello, incluyendo series pequeñas con menos de 10 pacientes, la velocidad de control es muy variable, con una media de 19,9 meses.^{118,186,191,193,195,206,207,209,212–216,220–227} El rango de tiempo en el que se consigue la remisión es muy amplio, habiéndose visto remisiones tan tempranas como al mes²²¹ del tratamiento y tan tardías como a los 67 meses²¹⁵ e incluso se ha descrito una a los 165 meses.²²¹ Si nuevamente solo tomamos en cuenta los trabajos de RC solo con 20 o más pacientes y más de 2 años de seguimiento, la velocidad media de control hormonal es de 21 meses. Estos valores son muy similares a los obtenidos en nuestros pacientes, en quienes la remisión del hipercortisolismo se obtuvo a los 22,9 meses de media en los tratados con RT convencional, y a los 23,4 meses en los sometidos a RTEF, ambas cifras muy similares (p 0,920).

Nuestros datos sobre la velocidad de control no son solo comparables a las series de RC sino también a las de RT convencional, donde el control del hipercortisolismo se alcanza entre los 18 y 24 meses,^{176,177} y a los principales trabajos de RTEF que consiguen controlar la secreción hormonal en 20, 39 y 29 meses de media respectivamente.^{180–182} En RT convencional se han descrito remisiones tan tempranas como a los 2 meses y tan tardías como a los 60 meses, esta última ocurrida en una de las pacientes incluida en este trabajo y publicada con anterioridad. En nuestra serie actual hay una remisión todavía posterior a aquella, ocurrida a los 98 meses, y, en el otro

extremo, la más precoz ocurrió a los 5 meses. En cuanto a la RTEF, los estudios han constatado remisiones entre los 3 y 123 meses tras el tratamiento.^{181,187} En nuestro grupo hubo una paciente que entró en remisión en el primer mes tras finalizada la irradiación (menos de 2 meses desde el inicio del tratamiento) y las últimas ocurrieron 66 meses tras iniciar la irradiación.

El hecho de que haya remisiones tan tardías tras cualquier modo de RT sugiere que, en ocasiones, hay que esperar un tiempo muy prolongado antes de considerar al tratamiento como no efectivo. Esto se refleja con claridad en las gráficas de remisión de nuestras dos series, donde se comienza a observar una meseta a partir de los 60-70 meses en el caso de RTEF y todavía más tarde en la RT convencional (figuras 4.8 y 4.20). En la publicación de Estrada *et al.* sobre RT convencional¹⁷⁶ se sugirió esperar al menos 5 años antes de considerar que el tratamiento había fallado. Con los resultados actuales, esta afirmación se confirma y de hecho, se podría incluso extender algo más el tiempo.

Por lo tanto, a la luz de los datos publicados, no se puede afirmar que el control del hipercortisolismo se alcance más rápidamente con la RC que con la RT convencional o la RTEF. El motivo por el cual no existe mucha diferencia en el tiempo en que se induce la remisión hormonal en la EC entre las tres modalidades de RT, es que la radiación actúa produciendo la ‘muerte celular’ fundamentalmente por muerte celular reproductiva y por apoptosis. Por lo tanto, el tiempo para que se manifiesten estos efectos es proporcional a la tasa de proliferación del tejido. El adenoma corticotropo habitual es un tejido con una proliferación celular lenta, por lo que, independientemente de cómo se administre el tratamiento, la depleción celular del tumor será de la misma forma, lenta, ya que no depende tanto de las características del tratamiento aplicado sino fundamentalmente de la propia biología celular. Es verdad que la radiación ionizante no actúa solo sobre las células parenquimatosas de la lesión, sino también sobre los vasos, el endotelio y el tejido conectivo de un tumor y es ahí donde la RC podría suponer una ventaja, pero esta no sería muy evidente en lesiones del tipo de los adenomas corticotropos, debido a su pequeño tamaño. Por otro lado, dada la disponibilidad de tratamientos tan eficaces para controlar la secreción hormonal como los inhibidores de la esteroidogénesis, la importancia de la velocidad con la que se consigue el control del hipercortisolismo pasa a un segundo plano frente a la capacidad de inducir remisión de la enfermedad y de minimizar los efectos secundarios derivados de la irradiación.

En comparación con adenomas hipofisarios de otra estirpe, como los productores de GH y los prolactinomas, los adenomas corticotropos muestran en general un control más rápido de la hipersecreción hormonal. Este hecho ha sido descrito tanto con las técnicas fraccionadas de RT como con la RC.^{102,118,182,183,214,247} Esta mayor velocidad de control va acompañada de una mayor tasa de remisión. La explicación para este distinto comportamiento no está clara pero tendría que ver con aspectos radiobiológicos y con la radiosensibilidad específica de las células corticotropas tumorales.^{102,182,183,213,230,248} Un grupo ha propuesto, como explicación adicional, que la acción conjunta de la RT y el efecto deletéreo de la sobreexposición a corticoides sobre el endotelio capilar podrían justificar la diferente respuesta de estos adenomas hipofisarios a la RT.¹⁸²

El ritmo de descenso en la excreción urinaria de cortisol fue diferente en nuestros 2 grupos de pacientes. En la RT convencional, a los 6 meses del tratamiento el

CLU había descendido un 63% con respecto al valor basal, a los 3 años un 74% y a los 5 años un 84%. El tiempo para disminuir las cifras basales en un 50% fue, por lo tanto, menor a 6 meses. Este es el parámetro que varios autores sugieren para evaluar la eficacia del tratamiento, ya que de esta forma se compara a los pacientes con sus propios valores hormonales iniciales, disminuyendo otras influencias.²⁴⁶ En el grupo tratado con RTEF, el CLU había descendido un 35% a los 6 meses, un 63% a los 3 años, y un 69% a los 5 años. El tiempo para la reducción del 50% con respecto al valor inicial fue algo menor a 18 meses. Por lo tanto, el descenso proporcional del CLU fue mayor y más rápido en la serie de RT convencional que en la de RTEF, aunque al final del seguimiento el CLU medio de los pacientes estuvo dentro de la normalidad en ambas series. No disponemos de una explicación para esta diferencia. Es verdad que los valores iniciales de CLU fueron mayores (aunque no estadísticamente diferentes) en los pacientes tratados con RT convencional que en los tratados con RTEF (3,17 vs 2,86 ULN, p 0,606), por lo cual se podría interpretar que había más posibilidad de descenso a partir de valores mayores. Sin embargo, el CLU en la última revisión de cada paciente fue menor en el grupo de RT convencional que en el de RTEF (0,46 vs 0,80 ULN, p 0,045), con lo cual este mayor descenso se confirma de todas maneras. La literatura aporta poca información al respecto ya que los artículos que describen el descenso hormonal en estos términos son excepcionales. Uno de ellos es el publicado previamente por nuestro centro sobre RT convencional,¹⁷⁶ con 30 de los 35 pacientes actuales, con lo cual los resultados son prácticamente los mismos (disminución del 61% con respecto al CLU inicial a los 6 meses y de 72% al año). El otro también es un trabajo de RT convencional,¹⁷⁷ en el cual se describe un descenso del CLU con respecto al valor inicial de 39% al año del tratamiento, del 64% a los 3 años y del 72% a 5 años, es decir unos valores muy similares a los nuestros. En ninguno de los trabajos sobre RTEF ni RC se hace referencia a estos parámetros. El único autor que toma en cuenta la distinta cinética en el control de la hipersecreción hormonal entre ambas técnicas es Colin.¹⁸² En su publicación de 2002 resalta que los pacientes del estudio de Estrada *et al.*¹⁷⁶ con RT convencional tienen una respuesta hormonal más rápida al año y a los 3 años que los de su serie (66 vs 12%, y 83 vs 56% respectivamente), si bien el control final de la enfermedad es similar. El autor justifica la diferencia por la realización menos frecuente de test de evaluación y por un tratamiento más prologando con mitotane en su grupo.

Al igual que lo sucedido con la excreción urinaria de cortisol, el descenso del cortisol plasmático y del ACTH fue mayor y más precoz en del grupo de RT convencional que en el de RTEF. En la serie de RT convencional, el cortisol plasmático descendió un 39% a los 3 años y al final del seguimiento había bajado más de un 50% con respecto al valor basal; en cambio, en el grupo de RTEF el descenso a los 3 años fue del 10% y al final del seguimiento de un 20%. La ACTH se comportó de manera similar, a los 5 años había descendido un 20% en el grupo de RT convencional y más del 50% a los 10 años, mientras que en el grupo de RTEF a los 5 años el descenso fue de 12% y al final del seguimiento de en torno al 20%. Desde el punto de vista radiobiológico, no encontramos una clara explicación para esta diferencia. Como se ha mencionado antes, la RT convencional y la RTEF son técnicas muy similares en lo referente al tumor, tanto en la dosis como el esquema de fraccionamiento. Su diferencia es la capacidad localizar mejor la lesión, conformar el campo de irradiación con mayor exactitud, y abarcar menos tejido sano circundante, lo que no tendría por qué afectar la velocidad de descenso de los parámetros hormonales.

La evaluación del eje H-H-A realizada a los pacientes tratados con RT convencional una vez alcanzada la remisión del hipercortisolismo arrojó los resultados esperados. Antes del tratamiento radioterápico, las propiedades que caracterizan el eje H-H-A, como por ejemplo, el ritmo circadiano, estaban ausentes en todos los pacientes. Los pacientes que no se controlaron persistieron igual. De los 31 paciente en remisión 26 tenían datos completos de la reevaluación del eje H-H-A; de ellos tan solo 4 pacientes recuperaron un ritmo circadiano normal de secreción de cortisol, mientras que los 22 restantes continuaron sin recuperar esta característica. Estos 4 pacientes tuvieron, además, una adecuada respuesta del cortisol tras una hipoglucemia insulínica, y un cortisol plasmático tras supresión nocturna con 1 mg de dexametasona menor de 1,8 µg/dl, es decir, habían recuperado todas las características de normalidad del eje. La normalización de toda la función hipotálamo-hipofisaria-adrenal en estos 4 pacientes significa que el control de todo el eje está nuevamente bajo el mando del hipotálamo, a través del CRH y otros factores, y que todas las corticotropas tumorales se han inactivado o muerto. La ausencia de estas características en el resto de pacientes probablemente refleja la persistencia de un cierto número de corticotropas tumorales cuya capacidad funcional está disminuida, por lo que no son capaces de generar un exceso de cortisol, pero que se escapan del control fisiológico del hipotálamo y, por lo tanto, segregan ACTH con un patrón anormal. Esto no es de extrañar, porque, como se mencionó en la introducción, el tratamiento con RT no persigue la vuelta a la normalidad de todo el eje H-H-A, aunque es deseable que esto ocurra, sino que persigue fundamentalmente una disminución en la capacidad funcional y la muerte de las células tumorales. Radiobiológicamente esto significa que la célula pierde su capacidad reproductiva, aunque no necesariamente implica su muerte física inmediata.

Estrada *et al.* describieron en su trabajo sobre con RT convencional¹⁷⁶ una secuencia temporal característica en la recuperación de las propiedades del eje H-H-A tras la RT. Así, el primer evento que se registra es la remisión del hipercortisolismo, seguido de la recuperación de la respuesta del cortisol a la hipoglucemia insulínica y finalmente de la restauración del ritmo circadiano. Es posible que esta recuperación progresiva del eje H-H-A refleje una disminución continuada de células corticotropas tumorales, hasta llegar a su desaparición total en algunos pacientes, hecho que se asociaría con la restitución *ad integrum* de todo el eje H-H-A.

En cierta medida, la ausencia de normalidad en la función del eje H-H-A en la mayor parte de pacientes tras el tratamiento con RT recuerda un poco a aquellos pacientes que tras la cirugía hipofisaria presentan normocortisolismo. Por otro lado, e igual que ocurre tras la cirugía, recuperar toda la normalidad del eje H-H-A no implica la curación definitiva. En nuestra serie, una paciente que presentó remisión del hipercortisolismo 23 meses tras la RT, recuperó la respuesta a la hipoglucemia insulínica 18 meses después, y presentó un ritmo circadiano normal 3 años después, tuvo una recidiva de la enfermedad tras permanecer en remisión más de 7 años. Los otros 4 pacientes que recuperaron todas las características normales del eje H-H-A permanecieron en remisión. En la literatura sobre RT en la EC en adultos no hemos encontrado datos sobre la reevaluación del eje tras el tratamiento radioterápico; tan solo un trabajo realizado en edad pediátrica se hace referencia a esta evaluación.²⁴⁹ En este estudio, los 7 niños irradiados alcanzaron el control de la enfermedad y, sobre todo, todos ellos recuperaron el funcionamiento normal del eje H-H-A y además lo hicieron de manera muy precoz, a una media de 1,16 años (0,4-2,86 años) tras el tratamiento. Esta es una diferencia notable con respecto a la enfermedad en los adultos y se suma a

la mayor efectividad de la RT en niños con EC que en adultos, como de forma repetida han sugerido los estudios realizados en edad pediátrica.²⁴⁹⁻²⁵²

5.4 ANÁLISIS DE FACTORES PREDICTIVOS

5.4.1 FACTORES PREDICTIVOS DE REMISIÓN

Al igual que sucede con otras modalidades de tratamiento, la RT no es capaz de inducir remisión en todos los pacientes. Uno de los objetivos de este trabajo era identificar factores pronósticos que ayudaran a predecir el beneficio de la RT con el fin de individualizar el seguimiento de los pacientes y guiar la elección entre las distintas opciones terapéuticas. El importante número de pacientes de este trabajo y su largo seguimiento, en una enfermedad tan poco frecuente, nos hacía pensar que esto iba a ser posible, sin embargo, no pudimos identificar ningún factor o grupo de factores que predijera la probabilidad de control hormonal de la enfermedad. Para cada modalidad de RT estudiamos los factores relevantes y los descritos por otros autores, sin hallar diferencias, como demuestran las tablas 4.1 y 4.5.

El sexo del paciente no ha sido señalado como factor de influencia en ninguna serie ni tampoco en las nuestras. Lo mismo ha sucedido con la edad. En todos los trabajos sobre RT en adultos, tanto con RT convencional, como con RTEF y RC, la edad del paciente no ha repercutido sobre el resultado final, como tampoco lo ha hecho en nuestro trabajo. Sin embargo, esto contrasta notablemente con los resultados hallados en los trabajos sobre RT realizados en edad pediátrica. Si bien no hay muchos datos al respecto, y varios de ellos son del mismo grupo a lo largo de los años, el porcentaje de control de la enfermedad en este grupo de edad se sitúa entre el 80 y el 100%,²⁴⁹⁻²⁵² cifra bastante superior a las registradas en los adultos. Basándonos en esta gran efectividad de la RT a edades tempranas se podría pensar en la edad como un factor predictor de respuesta al tratamiento en adultos pero de momento los datos no lo refrendan. En nuestros dos grupos, la diferencia de edad entre los pacientes controlados y los no controlados se quedó muy lejos de la significación estadística.

La concentración hormonal previa al tratamiento radioterápico ha sido estudiada en pocos trabajos. En las dos series grandes de RT convencional^{176,177} no hubo ninguna diferencia entre pacientes controlados y no controlados, ni tampoco la hallaron los únicos trabajos de RTEF que hacen referencia a este aspecto.^{182,187} En RC un trabajo¹¹⁸ encontró una clara diferencia en los valores pre-RT de CLU entre los pacientes que se controlaron y los que no, con una amplia significación estadística ($p < 0,05$) mientras que otros grupos no encontraron diferencias^{214,216}. En nuestras series los valores iniciales medios de CLU fueron muy similares tanto en los pacientes en remisión como en los que no remitieron (3.00 vs 4.41 ULN en la RT convencional, y 2.84 vs 2.89 ULN en la RTEF, respectivamente). Por lo tanto, en la mayor parte de los casos los datos parecen no apoyar al valor de la concentración hormonal inicial como factor pronóstico a diferencia de lo que ocurre en adenomas hipofisarios de otra estirpe, como los secretores de GH, donde la mayor parte de estudios demuestra un fuerte impacto del nivel de GH en la tasa de remisión inducida por la RT.^{102,247,253}

Otro factor que consideramos importante analizar fue el tiempo transcurrido entre la intervención quirúrgica y el inicio de la RT. Encontrar una correlación entre este factor y la probabilidad de curación podría conducir a un cambio en la terapéutica y a que sometamos a los pacientes al tratamiento radioterápico más precozmente. Esto es lo que algunos autores sugirieron hace años, recomendando la irradiación temprana, incluso antes de que los pacientes con normocortisolismo postquirúrgico desarrollaran hipercortisolismo nuevamente.²⁵⁴ En esta línea, un estudio halló una tendencia a un mejor control del adenoma cuando la RT se administraba poco tiempo después de la intervención, pero debido al pequeño número de pacientes no se alcanzó la significación estadística.¹⁹⁴ En cambio, en el trabajo de Estrada *et al.* no se encontró una correlación entre dicho intervalo y el resultado del tratamiento con RT, por lo que los autores recomendaron esperar a que el paciente desarrollara hipercortisolismo postoperatorio para proceder a la irradiación.¹⁷⁶ Los resultados del presente trabajo refuerzan dicha recomendación, ya que ni en la RT convencional ni en la RTEF encontramos diferencias en términos de control hormonal de la enfermedad relacionadas con el tiempo transcurrido entre la cirugía y la RT.

Dado que hay pacientes que por motivos no médicos difieren prolongadamente el tratamiento con RT, se analizó si el tiempo transcurrido entre el desarrollo del hipercortisolismo postquirúrgico y la irradiación ejerció alguna influencia sobre el resultado final, pero tampoco apreciamos diferencias en este parámetro entre los pacientes que lograron la remisión y aquellos que lo hicieron

El tamaño del adenoma y su visualización en las pruebas de imagen antes de la intervención son un claro factor predictor del éxito de la cirugía transesfenoidal, siendo los resultados peores cuando se trata de un macroadenoma⁴¹ o cuando no se visualiza el microadenoma.^{42,43} Estos hallazgos no se pueden extrapolar tan claramente al tratamiento con RT. En RT convencional ninguna de las 2 series grandes de la literatura encontró diferencias en la curación en función de la presencia de micro o macroadenoma.^{176,177} En RTEF, el único trabajo que lo ha estudiado encuentra una tendencia a un control más rápido en los microadenomas, si bien el resultado final fue similar.¹⁸⁰ En los trabajos de RC no se hace referencia a micro o macroadenomas como tal. En las dos series del presente trabajo no hubo diferencias en el control hormonal al final del seguimiento en función de los hallazgos radiológicos iniciales (lesión no visible, microadenoma o macroadenoma). La única diferencia se encontró al hacer un subanálisis en el grupo sometido a RTEF, en el cual se evidenció una menor tasa de remisión en los pacientes con un macroadenoma inicial en comparación con aquellos sin lesión visible en la RM inicial (p 0,008). Esta misma comparación en el grupo de RT convencional no obtuvo significación estadística (p 0,178). Por lo tanto, con estos datos y los publicados a día de hoy, parece correcto afirmar que los hallazgos radiológicos iniciales, salvo en la comparación de macroadenoma con la ausencia de lesión, no tienen un impacto importante en el resultado de la RT. En esta misma línea, en este trabajo la presencia de resto tumoral en la RM previa al tratamiento radioterápico no influyó sobre el resultado final ni en la RT convencional (p 0,353) ni en la RTEF (p 0,737). También se ha analizado la extensión extraselar de los adenomas y su repercusión sobre la tasa de remisión. Ningún trabajo ha hallado una correlación entre la presencia de extensión extraselar y la probabilidad de control hormonal, ni en RTEF¹⁸³ ni en RC.^{213,215,216,219} Nuestro trabajo corrobora estos hallazgos: la extensión extraselar del tumor no tuvo un impacto sobre la remisión ni en el grupo de RT convencional (p 0,943) ni en el de RTEF (extensión supraselar p 0,541 y extensión hacia el seno

cavernoso p 0,656). Este hecho pudiera deberse a que en ambas modalidades de RT se efectúa una apropiada conformación del campo de irradiación, que abarca adecuadamente al tumor y el área peritumoral con riesgo de tener enfermedad.

Las modalidades más recientes de RT hacen posible el estudio del PTV como factor predictor de respuesta al tratamiento. En las series de RTEF, este volumen no ha demostrado influencia en la remisión hormonal, lo que coincide con nuestros resultados. El PTV en los pacientes que entraron en remisión en nuestra serie de RTEF fue de 10,61 cm³ mientras que en aquellos que no se controlaron fue de 9,49 cm³ (p 0,633). En cambio, los resultados a este respecto en los trabajos de RC son muy discrepantes. Hay grupos que han encontrado menor control hormonal cuanto mayor es el tamaño del PTV,^{118,210,214,215,219} mientras que otros no han observado ninguna influencia.^{213,216,221,225,231} Es posible que esta notable discordancia en los trabajos de RC tenga que ver con la gran heterogeneidad de pacientes tratados y en cómo se selecciona el área a irradiar. Como se ha mencionado, en la EC es muy frecuente no encontrar una lesión visible a la hora de planificar el tratamiento. La actitud entonces depende de cada centro: algunos optan por realizar una irradiación de toda la silla turca, mientras que otros enfocan el campo sobre el lugar en el que originalmente se encontraba el tumor antes de la intervención. Esto podría ocasionar las comentadas diferencias. En cambio, en la mayor parte de centros que usan RTEF para la EC, el PTV incluye todo el contenido selar, (y en nuestro centro, además la pared interna de ambos cavernosos) lo que hace que el volumen sea algo más uniforme. Las únicas diferencias importantes en RTEF vendrán en los casos de macroadenomas, en los que el PTV será obviamente mayor.

La dosis total administrada al tumor no ha sido identificada como factor predictor de respuesta en los trabajos actuales de RT convencional^{176,177} ni en los realizados con RTEF.^{187,188} Las dosis claramente inferiores usadas en algunas series iniciales de RT convencional (en torno a 20 Gy) demostraron un peor control de la enfermedad y hace muchos años que se dejaron de administrar.^{171,172} Los protocolos actuales suelen recomendar una dosis total en torno a 50 Gy, que es lo que recibieron nuestros pacientes tanto en una como en otra modalidad. En consecuencia, tampoco nuestro trabajo encontró asociación entre la dosis total recibida y la tasa de remisión, como ha sucedido con el resto de grupos. En cambio, en las series de RC la dosis total o la administrada al margen de la lesión sí han sido identificadas como factor pronóstico por algunos grupos^{210,219,220,226} pero no todos.^{209,213-216} Nuevamente, y como sucede con el PTV, es probable que la gran variedad de protocolos de tratamiento en RC para la EC sea responsable, al menos parcialmente de estas discordancias.

Un elemento que consideramos relevante examinar fue si el empleo de tratamiento médico durante la RT afectaba el resultado de la misma, ya que, una respuesta afirmativa podría modificar nuestra práctica clínica habitual. La primera referencia al respecto en la EC viene de un trabajo sobre RC de 2007 en el que su autor relaciona el uso del ketoconazol con un menor porcentaje de remisión de la enfermedad (20% en el grupo tratado vs 48% en el grupo sin tratamiento).²¹⁴ El tratamiento médico había sido estudiado previamente en otros tipos de adenomas hipofisarios, especialmente en acromegalia^{229,232} y en prolactinomas,²³³ encontrando peores resultados en aquellos pacientes en tratamiento con análogos de somatostatina (octreótido) o agonistas dopaminérgicos, respectivamente. Trabajos posteriores no pudieron ratificar estos resultados en acromegalia, a pesar de lo cual es una práctica

clínica habitual suspender los análogos de somatostatina antes del tratamiento radioterápico. Hay que recordar que los adenomas hipofisarios expresan receptores sobre los que pueden actuar tanto los agonistas dopaminérgicos como los análogos de somatostatina, y por tanto cabe la posibilidad de que estos fármacos ejerzan una influencia radioprotectora sobre las células adenomatosas, si bien es evidente que hacen falta estudios prospectivos para aclarar este punto. Sin embargo, la situación con el ketoconazol podría ser distinta, ya que sus efectos son fundamentalmente periféricos. No obstante, hay trabajos aislados que describen un posible efecto central del ketoconazol sobre la secreción de ACTH. Así, estudios *in vitro* en cultivos celulares han demostrado que el ketoconazol disminuye de una forma dosis dependiente la liberación y biosíntesis de ACTH estimulada por CRH, al parecer por un efecto mediado por AMP cíclico.^{255,256} En cambio, los estudios clínicos al respecto han sido menos claros. Es cierto que, salvo en un pequeño porcentaje de pacientes, el uso de ketoconazol en la EC no produce el esperado fenómeno de escape (secundario al aumento de ACTH inducido por la inhibición del cortisol), lo que se podría explicar por un teórico efecto a nivel central sobre la secreción de ACTH. No obstante, esta ausencia de escape ha sido acreditada en un estudio con muy pocos pacientes,²⁵⁷ pero hay trabajos que disputan claramente este hecho y en los que sí se ha evidenciado ascensos del ACTH en pacientes tratados con ketoconazol.²⁵⁸ El efecto central del ketoconazol sigue siendo, por tanto, un tema controvertido.

A partir del trabajo de Castinetti *et al.*,²¹⁴ que señalaba una posible influencia del ketoconazol en la respuesta al tratamiento radioterápico en la EC, otros grupos han evaluado este aspecto sin encontrar que dicho tratamiento repercuta sobre la tasa de remisión de la enfermedad.^{118,187,216,221} Nuestros hallazgos se enmarcan también en esta línea. Ni en el grupo tratado con RT convencional ni en el de RTEF encontramos diferencias significativas en el uso del ketoconazol entre los pacientes controlados y los que no alcanzaron el control hormonal. Cabe mencionar que un número importante de pacientes en ambos grupos estaban en tratamiento con ketoconazol durante la RT, sobre todo en el grupo tratado con RTEF, porque nuestra práctica clínica habitual es mantener el tratamiento en aquellos que lo precisen y creemos que los datos aportados por este estudio avalan esta dicha práctica.

Por último, en el grupo tratado con RTEF indagamos si había diferencias en el control hormonal entre el grupo tratado con RTEF propiamente dicha y el tratado, de forma más reciente, con RTEF con IMRT e IGRT sin que pudiéramos hallar ninguna diferencia entre ambos grupos. Esta similitud no debe sorprender, dado que en líneas generales, estas modalidades de RT ejercen el mismo efecto sobre el tumor, ya que la dosis y el fraccionamiento son los mismos. Es decir, en lo que respecta al tumor la irradiación es la misma, y por lo tanto no es esperable que haya gran diferencia en cuanto a la efectividad del tratamiento. En donde estas modalidades de RT podrían diferir es en la tasa de efectos tardíos, porque es en la capacidad cada vez mayor de conformar el campo de irradiación y evitar las estructuras críticas (disminuyendo así la afectación del tejido sano) donde radica la diferencia entre ambas.

Por otro lado, será interesante ver qué consecuencias tiene a largo plazo el hecho de empequeñecer y ajustar cada vez más el campo a irradiar. Como se ha mencionado en varias ocasiones, las técnicas nuevas tienen una gran capacidad de localizar la lesión, conformar el campo, y disminuir las incertidumbres propias del tratamiento, por lo cual cada vez se añade un margen menor para generar el PTV. De hecho, en nuestros

pacientes hubo una diferencia significativa en el tamaño del PTV entre los tratados con RTEF con IMRT e IGRT y los tratados con RTEF (6,96 cm³ vs 11,50 cm³, p 0,04). Sin embargo, al ser esta una enfermedad en la que puede haber siembras microscópicas alejadas, cabe la posibilidad de que al estrechar cada vez más el campo haya ocasiones en que algunas células tumorales queden excluidas y este hecho afecte la respuesta largo plazo. Por el contrario, este menor tamaño del campo puede conllevar un menor desarrollo de secuelas a largo plazo. El seguimiento de los pacientes en el tiempo despejará estos interrogantes.

5.4.2 FACTORES PREDICTIVOS DEL TIEMPO HASTA LA REMISIÓN

Otra área que consideramos importante analizar era si, en esta serie de pacientes, se podían identificar factores que modificaran la velocidad con la que se alcanza la remisión hormonal de la enfermedad. Para ello estudiamos en cada una de nuestras series todos los factores potencialmente relevantes, recopilados en las tablas 4.2 y 4.6. Sin embargo, al igual que sucedió al estudiar la remisión, tampoco en esta ninguna de las variables analizadas mostró influir sobre la velocidad de control del hipercortisolismo.

En la literatura no hay muchos datos sobre factores que modifiquen la rapidez con la que los pacientes entran en remisión tras la RT. Entre los analizados se encuentra el tamaño del adenoma al inicio de la enfermedad. Una de las dos series de RTEF exclusivamente para adenomas corticotropos encontró que, si bien al final el porcentaje de curación era similar, los microadenomas tenían una tendencia a controlarse más pronto.¹⁸⁰ En ninguna de nuestras series el hallazgo inicial de un micro o macroadenoma se asoció con el intervalo hasta la remisión, así como tampoco lo hicieron la presencia radiológica de resto tumoral en el momento de la irradiación (HR 1,003 en el grupo de RT convencional y HR 0,909 en el de RTEF). El PTV en la serie de RTEF, que ofreció una información indirecta sobre el tamaño del tumor, tampoco modificó la cinética de remisión (HR 1,024).

Una sola publicación describió un control más rápido de la enfermedad cuando la RT se administraba poco tiempo después de la cirugía.¹⁹⁴ Por ello, estudiamos la influencia del intervalo de tiempo entre la cirugía y el inicio de la RT, y, adicionalmente, del intervalo entre el desarrollo postoperatorio de hipercortisolismo y el inicio del tratamiento sobre la cinética de remisión. Hallar una correlación entre estos lapsos de tiempo y la velocidad de control del hipercortisolismo podría hacer que modificáramos nuestra práctica clínica habitual al conducir a una indicación más precoz de la RT. Sin embargo, ninguna de estas variables se asoció con el tiempo transcurrido hasta la remisión ni en la serie de RTEF ni en la de RT convencional. Estos datos refrendan lo propuesto por Estrada *et al.*¹⁷⁶ en relación con los pacientes con normocortisolismo postquirúrgico: en este grupo de pacientes el hecho de administrar la RT en el periodo postquirúrgico inmediato no aporta ninguna ventaja, por tanto la RT se puede demorar hasta que los paciente desarrollen hipercortisolismo nuevamente, ya que esto no modificará ni su probabilidad de control (como se ha señalado previamente) ni la velocidad con la que lo conseguirán. Además, no hay que olvidar que un subgrupo de estos pacientes con normocortisolismo postoperatorio mantendrá de forma indefinida un nivel de cortisol normal y por tanto no requerirá ningún tratamiento adicional. Otros autores han manifestado lo mismo en base a sus trabajos con RTEF.¹⁸²

La relación entre los niveles hormonales de cortisol urinario al inicio de la irradiación y la velocidad de control del hipercortisolismo tras el tratamiento ha sido poco estudiada. El grupo de Minniti *et al.* sí encontró una normalización bioquímica más rápida en aquellos pacientes con menores niveles de CLU en su serie de pacientes tratados con RT convencional.¹⁷⁷ Este hallazgo tiene cierta lógica: si los niveles iniciales son menores, a igual velocidad de descenso, el tiempo hasta alcanzar valores normales será más corto. No obstante, en nuestros dos grupos el valor inicial de CLU no influyó sobre la rapidez del control (HR 0,958 en el grupo de RT convencional y 1,032 en el de RTEF). De hecho, en la serie de RT convencional, donde el nivel medio de CLU pre-tratamiento fue mayor, el descenso hacia valores de normalidad fue notablemente más rápido que en la de RTEF (63% y 35% a los 6 meses del tratamiento respectivamente) sin que esto repercutiera sobre la velocidad media final del control de la enfermedad.

El uso de tratamiento médico con ketoconazol durante la irradiación fue identificado como un factor que ocasionaba un control hormonal más tardío en una serie de pacientes tratados con RC.²²¹ En dicho trabajo los pacientes sin tratamiento se controlaban a los 12,6 meses de media mientras que los que habían recibido tratamiento lo hacían a los 21,8 meses. Los autores no ofrecen una explicación para esta diferencia. Ni en nuestro grupo de RT convencional ni en el de RTEF el ketoconazol modificó la rapidez con la que los pacientes alcanzaron el normocortisolismo. De nuevo hay que mencionar que un número importante de nuestros pacientes, sobre todo en el grupo de RTEF, recibieron tratamiento con ketoconazol durante la administración del tratamiento, por lo que este resultado no debe sorprender. Por otro lado, y como se mencionó al comentar la relación entre la tasa de remisión de la enfermedad y el uso de ketoconazol, no encontramos una razón por la cual este medicamento podría influir ni en la tasa de control ni en la rapidez con la que se logra.

Un factor que ha sido poco estudiado por otros grupos pero que nos parecía relevante es la edad. La experiencia en el tratamiento con RT de EC pediátrica señala que los niños responden más rápidamente al tratamiento que los adultos. Ya en la serie de 1977 de Jennings *et al.*²⁵¹, probablemente la más antigua sobre el tema, se puso en evidencia esta mayor velocidad en el control: en los primeros 9 meses tras el tratamiento 10 niños entraron en remisión, mientras que los 2 restantes lo hicieron antes de los 18 meses. En los trabajos publicados posteriormente por autores como Storr y Chan,^{249,259} la velocidad de control en edad pediátrica se ha situado de media por debajo del año, con un intervalo de remisión entre los 0,13 y 2,86 años tras la administración de tratamiento. De igual forma, en una serie más reciente Acharya *et al.* encuentran una velocidad media de control hormonal de 14 meses en sus pacientes en edad pediátrica.²⁶⁰ Como puede apreciarse, en todas estas publicaciones el hipercortisolismo remite de forma notablemente más rápida que en las series de adultos, incluyendo por supuesto las del presente trabajo (control medio a los 22,9 meses en el grupo de RT convencional y 23,4 meses en el de RTEF). Sin embargo, al estudiar la influencia de la edad en la velocidad de control de cada una de nuestras series no hallamos que los pacientes más jóvenes se contralaran con mayor rapidez (HR 1,002 en el grupo de RT convencional y de 1,006 en el de RTEF). Así pues, la literatura relata una mayor tasa de remisión y una mayor velocidad de control en los pacientes pediátricos, pero la edad no ha mostrado influencia en ninguna de estas dos variables ni en el presente trabajo ni en otros trabajos llevados a cabo en adultos con distintas modalidades de RT.^{118,176,177,182,184,187,191,214,216,226}

5.5 RESULTADOS MORFOLÓGICOS

El control del tumor también es un objetivo importante del tratamiento radioterápico para la EC, si bien, dada la naturaleza de las lesiones que generan esta enfermedad, el control tumoral suele ser más factible que en otro tipo de adenomas hipofisarios. La mayor parte de trabajos definen el control tumoral como *ausencia de crecimiento*. En nuestro estudio la definición es similar, ya que se consideró ausencia de control un crecimiento significativo del tumor o un incremento del volumen superior a un 25%.

En nuestra serie tratada con RT convencional se constató crecimiento significativo del tumor en 3 de los 35 pacientes tratados con esta técnica, si bien no disponemos de seguimiento radiológico de todos ellos. En este tipo de RT, la evaluación del crecimiento se hizo de una manera cualitativa, ya que con las pruebas de imagen efectuadas, sobre todo al inicio del seguimiento, no fue posible calcular el volumen tumoral. Teniendo presente esta limitación, el control tumoral al final del seguimiento en esta serie, calculado a partir del número total de pacientes, fue del 91,4%. En el grupo tratado con RTEF, obtuvimos datos de seguimiento radiológico en 29 de los 32 pacientes, en los que constatamos un control tumoral del 96,6%, (tan solo en un paciente se evidenció un crecimiento tumoral superior al 25% con respecto a su volumen pretratamiento). Por lo tanto, la tasa de control tumoral con esta técnica al final del seguimiento en nuestra serie es muy elevada, demostrando que la RTEF es una técnica muy efectiva también en el control morfológico de la lesión. No hubo diferencias significativas en la tasa de control tumoral inducida por ambas técnicas (p 0,620).

Nuestros resultados son comparables a los obtenidos por otros grupos, tanto en la RT convencional, en donde el porcentaje de control tumoral en las series numerosas se sitúa entre el 93 y 96%^{112,177}, como en las series grandes de RTEF que obtienen el control tumoral en el 93 al 100% de los casos.¹⁸⁰⁻¹⁸³ En los trabajos de RC, también se ha observado un control tumoral adecuado; las series grandes describen el control morfológico de la lesión entre el 91 y 100% de los casos (tabla 1.5). En los tres tipos de RT hay series de pocos pacientes con resultados peores en términos de control tumoral, que hay que interpretar con cautela, precisamente debido al escaso número de casos.

En total, de los 67 pacientes analizados en el presente estudio, 4 presentaron crecimiento de la lesión y, por lo tanto, fueron considerados como fallos del tratamiento. En uno de ellos, irradiado con RT convencional, tampoco se consiguió la remisión hormonal y el tumor continuó creciendo a pesar de los múltiples tratamientos utilizados, entre ellos la adrenalectomía bilateral, y acabó desarrollando un síndrome de Nelson. Desconocemos el desenlace final de este paciente, pero, dado el estado avanzado en que se encontraba su tumor en el último contacto que se tuvo con él y el agotamiento de todas las opciones terapéuticas disponibles en la época, es probable que haya fallecido como consecuencia de la EC. Los otros 3 pacientes (2 tratados con RT convencional y 1 con RTEF) inicialmente presentaron tanto remisión hormonal de la enfermedad como control tumoral, pero con el tiempo desarrollaron una recidiva bioquímica y radiológica. En los 3 casos el tumor continuó activo y creciendo a pesar de todos los tratamientos utilizados. Dos pacientes acabaron falleciendo, ya sea de forma directa por el tumor, o en un momento en el que ya habían sido tratados con todas las

modalidades terapéuticas disponibles, y el paciente restante también ha agotado todas las opciones terapéuticas. Las características de estos 4 casos nos hacen sospechar que el fallo en el control tumoral no se debe tanto a un fracaso de la RT, sino más bien a una particular agresividad de los tumores, con marcada tendencia a la progresión independientemente del tratamiento administrado, hecho descrito también por otros grupos.^{180,184}

Tratar de identificar factores que determinen la probabilidad de control tumoral es difícil cuando el número de casos es tan pequeño. En la serie de RT convencional, los únicos factores que demostraron influir negativamente en el resultado final fueron la extensión tumoral extraselar (p 0,004), y la presencia de restos tumorales (p 0,045) en la prueba de imagen realizada antes de iniciar el tratamiento. El resto (edad, sexo, niveles iniciales de CLU, el intervalo de tiempo pasado hasta el inicio de la RT, la dosis total, y el uso de ketoconazol durante el tratamiento) no influyeron sobre el control tumoral. En el grupo tratado con RTEF no se pudo efectuar este análisis dado que solo se demostró un caso de crecimiento tumoral. Un detalle a resaltar es que 3 de los 4 tumores eran inicialmente macroadenomas hipofisarios. En la literatura sí se ha señalado a la presencia de extensión supraselar como un factor que empeora el control tumoral¹⁸³ aunque otros trabajos no han confirmado este hallazgo.^{184,213,215,216,219} Otros factores estudiados por distintos grupos han sido el tamaño tumoral^{215,219,231}, el PTV,^{183,184} y la localización del adenoma²¹⁴ sin encontrar una correlación con el resultado final. El estudio de la dosis total, sobre todo en las series de RC, ha arrojado resultados discordantes pues algunos trabajos han hallado relación con el control tumoral^{210,219,220,226} y otros no han encontrado esta relación.^{187,188,209,213-216}

Una de las pacientes tratadas con RTEF destaca entre los demás. Su control tumoral ha sido muy bueno, con una reducción del 45% del volumen tumoral en su último control radiológico con respecto al inicial, y sin embargo, no ha alcanzado el control hormonal. De hecho, sus cifras de CLU en los controles tras la irradiación han sido muy superiores a las iniciales, y han requerido varios fármacos para su normalización. Es un hecho conocido que en la EC los hallazgos radiológicos no se relacionan con el nivel hormonal, es más, es muy usual la presencia de hipercortisolismo importante en ausencia de lesión visible radiológicamente. Sin embargo, la discordancia bioquímica-radiológica de esta paciente no es muy frecuente. Comúnmente, tras la irradiación, los dos parámetros evolucionan de forma paralela, si bien algunos grupos han descrito esta discrepancia entre la mejoría radiológica y la persistencia bioquímica de la enfermedad.^{208,215,240} En términos prácticos, esta disociación no modifica la actitud terapéutica. En el caso de nuestra paciente, han pasado 77 meses tras la RTEF, tiempo suficiente como para considerarla un fallo del tratamiento radioterápico y obligar a buscar alternativas terapéuticas. En vista de la mejoría radiológica continuada que ha tenido en el seguimiento, cabe la posibilidad de que con más tiempo los niveles hormonales mejoren. Mientras tanto, se ha intensificado el tratamiento médico para el control del hipercortisolismo dado que no se contempla la suprarrenalectomía bilateral por el riesgo de desarrollo de síndrome de Nelson que supone la persistencia de tejido tumoral.

5.6 COMPLICACIONES

5.6.1 COMPLICACIONES AGUDAS

Las complicaciones agudas halladas tanto en el grupo tratado con RT convencional como el de RTEF fueron todas de carácter leve y temporal, y en general consistieron en cefalea y astenia. En el grupo de RTEF cinco pacientes presentaron pequeñas placas temporales de alopecia en uno de los puntos de entrada del haz de irradiación, que es un efecto agudo característico también descrito en otras series con esta técnica.^{187,188,199,200} La tasa de complicaciones agudas fue significativamente mayor en el grupo tratado con RTEF en comparación con el tratado con RT convencional (50% vs 17% respectivamente, $p = 0,004$); sin embargo, este es un dato de escasa relevancia clínica ya que ninguna de estas complicaciones precisó tratamiento ni modificó el esquema planificado de irradiación.

Es importante señalar que no encontramos complicaciones agudas serias como las alteraciones visuales campimétricas y de agudeza descritas en algunos trabajos de RT convencional¹⁷⁷ y de RTEF.^{188,200} Si bien no realizamos determinaciones hormonales sistemáticas a lo largo de las sesiones de RT, ninguno de los 67 pacientes presentó síntomas clínicos compatibles con una liberación aguda de cortisol, situación muy poco frecuente pero descrita en dos pacientes con macroadenomas hipofisarios productores de ACTH sometidos a RTEF.^{261,262} Hasta donde sabemos, en la práctica clínica ningún grupo realiza mediciones hormonales seriadas en los pacientes con adenomas productores durante la realización de la RT, pero quizás, tomando en consideración estos dos casos, fuera recomendable una monitorización clínica más estrecha en los pacientes con macroadenomas productores de ACTH.

5.6.2 COMPLICACIONES TARDÍAS

5.6.2.1 Hipopituitarismo

La complicación tardía más frecuente de la RT hipofisaria es el desarrollo de hipopituitarismo y así ha sido también en nuestro trabajo. Al finalizar el seguimiento, un 71,4% de los pacientes tratados mediante RT convencional y un 40,6% de los pacientes tratados con RTEF habían desarrollado al menos un déficit hipofisario secundario a la irradiación, diferencia que fue estadísticamente significativa ($p = 0,011$). Dado que la frecuencia de hipopituitarismo es tiempo-dependiente esta diferencia podría resultar simplemente de la diferencia en el tiempo de seguimiento de cada serie, lógicamente más reducido en el caso de la RTEF por tratarse de una modalidad de reciente introducción. El factor “tiempo de seguimiento” queda neutralizado cuando se compara la incidencia de hipopituitarismo en los mismos puntos temporales para las dos series. Así, la incidencia de hipopituitarismo en el grupo de RT convencional a los 3, 5 y 10 años fue del 37,1%, 51,4% y 62,8% respectivamente, mientras que en el tratado con RTEF fue de 18,7%, 31,2% y 40,6% en los mismos tiempos. Como se puede apreciar, existe una diferencia en la frecuencia de presentación del hipopituitarismo a favor del grupo sometido a RTEF que se sitúa en 18, 20 y 22 puntos porcentuales a los 3, 5 y 10 años respectivamente. Esta diferencia se aproxima a la significación estadística ($p = 0,068$ a los 10 años) y, sin duda, parece relevante desde el punto de vista clínico.

Un factor metodológico que podría justificar una aparente diferencia en la incidencia de hipopituitarismo entre ambos grupos es la diferencia en la frecuencia de evaluación del déficit de GH. Como se mencionó en el apartado “Paciente y Métodos”, en el primer tramo de tiempo que abarca este trabajo, y que corresponde sobre todo a los pacientes tratados con RT convencional, el estudio de la función hipofisaria tras la irradiación solía incluir el ingreso del paciente para reevaluación y la realización de pruebas de estímulo, práctica que fue abandonada posteriormente. Por este motivo, el número de pacientes en los que se evaluó la secreción de GH es casi el doble en un grupo que en el otro (11 en el grupo de RT convencional vs 6 en el grupo de RTEF). La diferencia podría deberse pues a una búsqueda más intensiva del déficit de GH. Cuando se excluye de la comparación el déficit de GH y solo se tiene en cuenta la deficiencia en los otros tres ejes (TSH, gonadotropinas y ACTH), la incidencia de hipopituitarismo post-RT a los 3, 5 y 10 años para el grupo de RT convencional se reduce a 34,2%, 48,5% y 57,1% respectivamente, mientras que no se modifica en el grupo de RTEF ya que todos los pacientes de este grupo con déficit de GH habían desarrollado al menos otra deficiencia. Así pues, aunque el déficit de GH contribuía ligeramente al exceso de riesgo de hipopituitarismo global en la serie de RT convencional, sigue existiendo una considerable diferencia entre ambas modalidades (15, 17 y 16 puntos porcentuales de diferencia a los 3, 5 y 10 años respectivamente), por lo que puede concluirse que la tasa de hipopituitarismo inducida por la RTEF es probablemente inferior a la inducida por la RT convencional.

El estado previo de la unidad hipotálamo-hipofisaria es otro elemento que podría explicar la distinta tasa de hipopituitarismo en nuestras dos series. La integridad del eje antes de la irradiación puede verse afectada por varios motivos, como la propia presencia del adenoma, la compresión producida por el tumor en el caso de los macroadenomas, y, por supuesto, la cirugía hipofisaria, a la que fueron sometidos todos los pacientes. Todos estos elementos pueden hacer a la hipófisis más susceptible a futuras agresiones, como la RT.¹¹⁴ Antes del tratamiento, un 62,9% de los pacientes tratados con RT convencional frente a un 46,9% en el grupo de RTEF tenían al menos un déficit hormonal. Por tanto, el grupo de RT convencional tenía aparentemente una mayor afectación de la unidad hipotálamo-hipofisaria antes de la RT, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa (p 0,189). Además, de nuevo, estos datos están influenciados por la evaluación más exhaustiva del déficit de GH realizada en ese grupo. Antes de la RT la GH estuvo deficitaria en alrededor de las dos terceras partes de los pacientes evaluados en ambos grupos, pero en el primero se evaluó a 27 pacientes antes de la irradiación mientras que en el segundo solo a 9. Si se excluye el déficit de GH, la frecuencia de hipopituitarismo previa a la RT en la serie de RT convencional fue de 8,5% mientras que en la de RTEF fue de 37,5%, es decir, mayor en la serie más reciente. En consecuencia, no es posible atribuir la mayor incidencia de hipopituitarismo en el grupo tratado mediante RT convencional a una mayor afectación de la unidad hipotálamo-hipofisaria previa a la RT

Una vez excluida la influencia de factores metodológicos (diferencias en el grado de seguimiento y en la búsqueda de deficiencias hormonales) y del estado previo de la unidad hipotálamo-hipofisaria, la distinta incidencia de hipopituitarismo entre ambas series parece atribuible a la propia técnica radioterápica. Algunos factores derivados de la técnica de RT que influyen en la generación de hipopituitarismo son la dosis total y la dosis por fracción. La dosis total ha sido señalada como un factor de

riesgo de hipopituitarismo cuando se usan dosis mayores de 45 Gy,¹¹⁵ cifra que fue superada en nuestras dos series (mediana de dosis total 50 Gy en el grupo de RT convencional y 50,4 Gy en el grupo de RTEF) pero sin diferencia entre ambas. Asimismo, el esquema de fraccionamiento fue prácticamente idéntico en las dos modalidades. Por lo tanto, ni la dosis total ni el esquema de fraccionamiento son responsables de la diferente incidencia de hipopituitarismo entre ambos grupos. Algunos estudios han puesto de manifiesto que las dosis por fracción superiores a 1,80 Gy aumentan el riesgo de producir hipopituitarismo.¹¹⁵ En el grupo de RT convencional la dosis mediana por fracción fue de 2 Gy, con una dosis media de 1,92 Gy; en la serie tratada con RTEF la dosis mediana por fracción fue de 1,80 Gy, con una dosis media de 1,82 Gy. Si bien la dosis por fracción en la modalidad más reciente fue algo menor, es difícil atribuir a una diferencia de tan escasa magnitud la disparidad en la incidencia de hipopituitarismo observada entre ambos grupos.

Otro factor propio de la técnica radioterápica que podría influir en la tasa de hipopituitarismo es el volumen del campo de irradiación. Como se ha venido repitiendo a lo largo de este trabajo, la ventaja técnica de las nuevas modalidades de RT es su capacidad de conformar estrechamente el campo de irradiación sobre el blanco de tratamiento, reduciendo el volumen de tejido peritumoral que recibe cantidades relevantes de radiación, y disminuyendo de esta manera la probabilidad de daño a los tejidos sanos circundantes. En la planificación del tratamiento de los pacientes tratados con RT convencional se añadió un margen de 10 a 20 mm al CTV para generar el PTV, mientras que en los tratados con RTEF el margen fue de 5 a 10 mm. Más aún, al disponer de IGRT, en 7 pacientes de este grupo se añadieron tan solo 3 mm y en un caso solo 2 mm. Lamentablemente no disponemos del valor del PTV en grupo de RT convencional. En el grupo tratado con RTEF el PTV medio fue de 10,32 cm³. Cabe destacar que sí hubo una diferencia significativa entre el PTV de los 8 últimos pacientes, a los que se les añadió un margen menor gracias al uso de IGRT, en comparación con los 24 primeros en los que el margen añadido fue algo mayor (6,92 vs 11,5 cm³, p 0,007). De acuerdo con estos datos, parece lógico pensar que el campo irradiado fue mayor en la primera serie y menor en la segunda. Se puede, por lo tanto, inferir que es probable que la técnica más antigua, al abarcar un campo de irradiación más amplio, haya afectado en mayor medida a la hipófisis sana y/o el hipotálamo, justificando así la mayor frecuencia de hipopituitarismo observada con esta técnica.

Es importante señalar que, cuando se hace referencia a la de incidencia de hipopituitarismo o de probabilidad actuarial de desarrollar un déficit hipofisario, se alude al primer déficit desarrollado por cada paciente. Es decir, cuando un paciente presenta un primer déficit hormonal pasa a incrementar la tasa hipopituitarismo, pero el desarrollo posterior de nuevos déficits en el mismo paciente no modifica dicha tasa. Si bien en la literatura esta es la forma habitual de comunicar la afectación hipotálamo-hipofisaria inducida por la radiación, es evidente que no refleja convenientemente el grado de afectación, dado que no tiene en cuenta el número de ejes hormonales deficitarios. En consecuencia, puede infraestimar el grado de afectación hipotálamo-hipofisaria y afectar al resultado de la comparación entre los dos grupos objeto del estudio. Teniendo en cuenta este aspecto, la diferencia en el grado de hipopituitarismo infligido por cada una de las dos modalidades de RT es mucho mayor de lo que refleja la simple tasa de hipopituitarismo. Los siguientes datos ilustran esta afirmación: el déficit de ACTH tras la RT (que por obvias razones es el único eje evaluado en todos los pacientes de ambas series) fue de 25,7% en el grupo de RT convencional y de solo el

12,5% en el de RTEF; en la serie de RT convencional un solo paciente presentó panhipopituitarismo, 9 pacientes presentaron déficit de tres ejes hormonales, 8 pacientes desarrollaron déficit de dos hormonas y 7 tuvieron un solo eje deficitario, mientras que en la serie de RTEF 5 pacientes desarrollaron déficit en dos ejes hormonales, 8 presentaron deficiencias aisladas de una sola hormona y en ningún paciente se encontró afectación de tres o cuatro ejes hormonales. De esta forma, el número total de déficits fue más del doble en el grupo de RT convencional (54 déficits de un total de 112 evaluaciones hormonales, equivalente a un 48,2%) que en la serie de RTEF (18 hormonas deficitarias de un total de 83 evaluaciones, equivalente a un 21,6%), diferencia que resultó estadísticamente muy significativa ($p < 0,0001$). Estas diferencias persistieron incluso ajustando por el tiempo de seguimiento de cada serie. Por lo tanto, si bien *a priori* porcentualmente la diferencia en el grado de hipopituitarismo ocasionado por la RT convencional frente al ocasionado por la RTEF puede parecer no muy amplia, cuantitativa y cualitativamente la diferencia es mucho mayor. Se puede afirmar por tanto, que los pacientes tratados con la modalidad más moderna de RT fraccionada padecen significativamente menos deficiencias hormonales y cuando las padecen éstas son menos numerosas y, por lo tanto, precisan menos tratamientos hormonales sustitutivos.

No es fácil establecer comparaciones entre la incidencia de hipopituitarismo en nuestras series con las publicadas en la literatura dada la gran variabilidad y dispersión con las que se comunican las deficiencias hipofisarias tras la irradiación. El principal factor de confusión es cómo se definen los déficits hormonales puesto que son una minoría los trabajos que hacen una descripción detallada de lo que consideran déficit. Así, aunque la mayor parte de grupos no hacen un estudio sistemático del déficit de GH, algunos lo incluyen en el resultado final y otros no; además un gran número de estudios consideran como deficitarios solo a aquellos pacientes que requieren tratamiento de sustitución hormonal; y finalmente otros autores comunican las tasas de déficits sin proveer de ningún tipo de definición. A pesar de su indudable pragmatismo, a nuestro parecer no es adecuado definir el hipopituitarismo en base a la necesidad o no de tratamiento sustitutivo. Es evidente que informar de esta manera de los déficits hipofisarios inducidos por la RT infraestima la frecuencia de esta complicación pues el hecho de que ciertos déficits no sean sustituidos (como el gonadotropo en mujeres postmenopáusicas o el somatotropo) no implica que la función del eje correspondiente se halle preservada. La definición de hipopituitarismo empleada en el presente trabajo es de carácter bioquímico e incluye tanto a los déficits que requieren tratamiento sustitutivo como los que no precisan tratamiento. Este hecho puede justificar el hallazgo de una tasa de hipopituitarismo más alta que la comunicada en otros trabajos realizados con criterios diagnósticos más restrictivos.

Otra circunstancia que puede dificultar la comparación con otras series es cómo se comunican los déficits. Así, en algunas ocasiones se hace referencia a los nuevos déficits aparecidos después de la RT mientras que en otras se comunica la tasa de hipopituitarismo final, sin diferenciarlo del ya presente antes de la RT. Por otra parte, la frecuencia de hipopituitarismo en algunos trabajos se expresa como el porcentaje de incidencia mientras que en una minoría se expresa como la probabilidad actuarial de desarrollar la complicación.

A pesar de estas limitaciones, es posible afirmar que la incidencia de hipopituitarismo con RT convencional observada en este trabajo es similar a la

publicada por otros autores con esta técnica. Una de las dos publicaciones más importantes sobre RT convencional en adenomas corticotropos fue la realizada por Estrada *et al.* en 1997. Este estudio incluía los primeros 30 pacientes de nuestra serie actual y por lo tanto los resultados del presente trabajo podrían considerarse como una continuación de aquel. En dicho estudio se registró una tasa de hipopituitarismo del 57% tras un seguimiento medio de 42 meses.¹⁷⁶ En nuestro trabajo a 10 años la incidencia aumentó ligeramente, hasta un 62,8%, lo que implica que el desarrollo de hipopituitarismo continúa a lo largo del tiempo tras la irradiación. La otra serie importante refleja una incidencia de hipopituitarismo de 51% a 10 años,¹⁷⁷ un valor algo menor al observado en el presente trabajo.

En lo que respecta al hipopituitarismo inducido por la RTEF en la EC los datos publicados en la literatura son escasos. Solo hay dos series que tratan exclusivamente a pacientes con esta enfermedad. El grupo de Budyal *et al.* trata 20 pacientes usando RT conformada y encuentra un 15%, 35% y 40% de hipopituitarismo a los 3 años, 5 años y al final de su seguimiento, respectivamente.¹⁸⁰ En este trabajo no se evaluó el déficit de GH y por tanto sus resultados son comprables con los obtenidos en nuestra serie de RTEF donde se evidenció una tasa de hipopituitarismo de 18,7%, 31,1% y 40,6% a 3, 5 y 10 años respectivamente. El otro trabajo incluyó 12 pacientes tratados con RTEF, con un seguimiento medio de 49 meses (4-102 meses) al final del cual ningún paciente había desarrollado hipopituitarismo.¹⁸² Los autores no evalúan la secreción de GH y definen como déficit solo a aquellos que requieren tratamiento sustitutivo. Este criterio de insuficiencia hipofisaria podría explicar una tasa más baja de hipopituitarismo que en los otros trabajos. Aun así, la ausencia de hipopituitarismo en este grupo de pacientes es llamativa, más aún si se tiene en cuenta que 3 años después los mismos autores publican una serie de 110 adenomas hipofisarios tratados con RTEF, de los cuales 10 eran pacientes con EC, y, usando las mismas definiciones, encuentran un 35% de hipopituitarismo a los 8 años y un 36,7% al final el seguimiento, datos que se ajustan más a lo esperable.¹⁸³ Otras series de pacientes con adenomas hipofisarios tratados con RTEF, que incluyeron 9 y 10 pacientes con adenomas corticotropos, encontraron una frecuencia de hipopituitarismo del 48 y 49% para la serie global al final de su seguimiento.^{181,184} A la vista de estos datos puede concluirse que la tasa de hipopituitarismo observada en este trabajo con la modalidad de RTEF es similar a la registrada en la literatura.

En lo que respecta a la RC, la comparación entre la incidencia de hipopituitarismo comunicada con esta técnica y la observada en el presente trabajo mediante el uso de RT convencional o RTEF se ve afectada por las mismas limitaciones que se han señalado más arriba. Pero en este caso, a la variabilidad en la definición de hipopituitarismo, mayor aún si cabe que en otros trabajos, se añaden otros tres factores que contribuyen a la dificultad para establecer comparaciones. El primero de ellos es el tiempo de seguimiento, claramente inferior en la mayoría de las series de RC. Este hecho puede suponer un sesgo importante dado que la incidencia de hipopituitarismo se incrementa con el tiempo. El segundo factor es el tamaño de los tumores sometidos a RC: debido a las limitaciones propias de la técnica radioquirúrgica, el porcentaje de pacientes con macroadenomas incluidos en los trabajos que examinan los resultados de la RC es inferior al incluido en los trabajos con otras modalidades de RT y es sabido que los macroadenomas normalmente conllevan peores resultados. Por último, en muchas series de RC se incluye a pacientes no operados, con lo que la reserva funcional de su hipófisis estaría teóricamente mejor preservada.

La revisión de la literatura referente a la RC arroja una tasa media de hipopituitarismo del 28 % (rango 1.7-66%) cuando se analizan conjuntamente las 18 series publicadas que incluyen más de 15 pacientes. Aparentemente esta incidencia es inferior a la obtenida en el presente trabajo tanto con la RT convencional como con la RTEF^{118,119,186,193,207,209,211-217,219-223}. No obstante, cabe destacar que, en general, en las series con más de 5 años de seguimiento (que es el tiempo medio de seguimiento del presente trabajo) la incidencia fue superior a la media grupal, con valores entre el 35 y 66%. Por supuesto, hay excepciones, como la serie de Castinetti de 2009, con un 21% de hipopituitarismo y 95 meses de seguimiento.¹¹⁸ Por otra parte, las series con menores tasas de hipopituitarismo son aquellas con un mayor porcentaje de lesiones adenomatosas radiológicamente visibles en el momento de la planificación del tratamiento. Otro dato reseñable es que la serie con una tasa de hipopituitarismo de solo 1,7% es un trabajo en el que no consta ninguna definición de lo que se considera hipopituitarismo y de cuya lectura se obtienen más dudas que certezas.²¹⁷ En el otro extremo, la serie del Hospital Karolinska, con 66% de déficits, es el trabajo con mayor seguimiento medio, 17 años.¹¹⁹ Varios de los pacientes de esta serie fueron tratados antes de la introducción de la resonancia magnética, por lo que la precisión a la hora de administrar el tratamiento seguramente fue menor. Además, varios sujetos recibieron más de una sesión de RC para conseguir el control hormonal. Ambos hechos pueden haber contribuido a que en esa serie se obtuviera una mayor tasa de hipopituitarismo. Por otra parte, es interesante comprobar la evolución de las series publicadas por un mismo autor o grupo a lo largo del tiempo. Por ejemplo, en la primera publicación de Sheehan *et al.* sobre el tema, en el año 2000,²⁰⁹ la tasa de hipopituitarismo fue del 16% en los 43 pacientes tratados; en el 2011,²¹⁹ la incidencia había aumentado a un 22% en 82 pacientes, y en su última comunicación, del año 2013,²²¹ se evidenció hipopituitarismo en un 36% de los 96 pacientes incluidos. Esta evolución que pone claramente de manifiesto la importancia del factor tiempo para evaluar correctamente la incidencia de hipopituitarismo post-radioterapia.

Algunos autores atribuyen la menor frecuencia de hipopituitarismo observada con la RC a su óptima capacidad de preservar el tejido sano gracias al elevado gradiente de dosis que se genera entre el tumor y el tejido sano peritumoral con esta modalidad de tratamiento. Sin embargo, no hay que olvidar que con la RTEF se generan también gradientes muy elevados entre el tejido tumoral y el tejido sano, sobre todo cuando se le añaden cualidades nuevas como IMRT e IGRT, en cuyo caso las diferencias entre RTEF y RC en términos de precisión son menores de 1 mm. Así, pues, de confirmarse, con estudios metodológicamente apropiados, una tasa de hipopituitarismo más baja con la RC que con la RTEF, dicha diferencia no sería atribuible a una mayor precisión de aquella.

Si de los 18 trabajos mencionados se seleccionan aquellos con características similares al nuestro (es decir, que incluyan un número importante de pacientes, con un seguimiento medio prologando, un seguimiento mínimo razonable que permita detectar la presencia de déficits, una definición clara de lo que se considera deficiencia para cada eje y publicados en un periodo similar) resulta un total de 8 trabajos. La frecuencia de hipopituitarismo en estos estudios osciló entre el 12,3 y el 52%.^{118,212-214,216,220-222} El trabajo que comunicó la menor incidencia es también el de seguimiento más corto y su estimación del riesgo de desarrollar hipopituitarismo a los 5 años fue del 18,3%. El resto de trabajos documentaron hipopituitarismo en un 15, 21, 31, 36, 40, 40 y 52% de

los casos. Por ende, la incidencia media de hipopituitarismo en esta selección de trabajos fue de 31,6% tras un seguimiento medio aproximado de 5 años. Esta cifra, curiosamente, es similar a la de nuestra serie de RTEF en el mismo lapso de tiempo, cuyo valor fue de 31,2%. Así pues, a la luz de estos datos, es posible afirmar que tras 5 años de tratamiento, la tasa de hipopituitarismo inducido por la RTEF en nuestros pacientes es muy similar a la publicada con el empleo de RC, ya sea comparándola a series similares a la nuestra (31,2% vs 31,6%) o a series radioquirúrgicas en general (31,2% vs 28%). Por lo tanto, la afirmación rotunda de que la RC produce significativamente menor hipopituitarismo en los pacientes tratados por EC que las técnicas fraccionadas no es del todo correcta, al menos en los que a RTEF se refiere. Por el contrario, la tasa de deficiencias hipofisarias tras la RT convencional obtenida en el presente trabajo (sin incluir el déficit de GH, como es habitual en los trabajos sobre RC) es del 48,5% a los 5 años, y por tanto superior a la obtenida mediante el empleo de RC en los trabajos descritos (31,6% o 28%).

Un aspecto poco destacado en la literatura sobre hipopituitarismo y RC es el número de déficits inducidos por la dosis única de irradiación. En las 47 series de tratamiento radioquirúrgico que incluyen pacientes con adenomas corticotropos (algunas de ellas con muy pocos casos) se recogen múltiples descripciones de pacientes que han desarrollado panhipopituitarismo como consecuencia del tratamiento. Por el contrario, ninguno de los pacientes del presente trabajo tratados con RTEF presentó panhipopituitarismo ni déficit de tres ejes hipofisarios. Solo 5 pacientes presentaron deficiencia de 2 hormonas y el resto desarrollaron déficits aislados de un solo eje. En el grupo tratado con RT convencional hubo un solo caso de panhipopituitarismo, 9 pacientes desarrollaron deficiencias en 3 ejes, 8 presentaron 2 deficiencias hormonales simultáneas y 7 mostraron déficit aislado de una sola hormona.

Así pues, la afectación del tejido hipofisario/hipotalámico sano parece ser más importante con la RC que con las técnicas de fraccionamiento. Este fenómeno puede explicarse porque a pesar de la elevada precisión de la técnica de RC, el tratamiento de la EC conlleva casi invariablemente la inclusión en el campo de irradiación de una parte de tejido sano. A su vez, este hecho es debido a que frecuentemente la lesión hipofisaria no es radiológicamente identificable lo que obliga a emplear un campo de irradiación amplio, que en ocasiones incluye todo el contenido selar. En estas circunstancias, la administración de una dosis alta de irradiación como es la empleada en la RC, en ocasiones supera los límites de tolerancia del tejido sano, pudiendo ocasionar un daño permanente. De hecho, en tres de las series radioquirúrgicas comparables a las nuestras, se ha constatado que los pacientes sometidos a irradiación de todo el contenido selar tienen un riesgo de panhipopituitarismo superior al 50 %.^{118,214,221} A diferencia de la RC, la irradiación fraccionada permite la administración de dosis menores, y por lo tanto inferiores al límite de tolerancia del tejido sano, y además permite su recuperación durante el intervalo interdosis. En consecuencia, a igualdad de tejido sano irradiado el daño ocasionado por la RC sería superior al ocasionado por la RT fraccionada. A nuestro parecer, este hecho hace cuestionable la generalización del uso de la RC en una enfermedad como la de Cushing (en la que, por sus peculiares características, con mucha frecuencia es necesario irradiar toda la silla), sobre todo teniendo en cuenta que hay otras alternativas de eficacia similar y que conllevan menos morbilidad en determinadas circunstancias. Es posible que en otro tipo de tumores o patologías, en los cuales la lesión a tratar es clara y definida, el empleo de una dosis única de radiación conlleve ventajas terapéuticas, pero este no parece ser el caso en la EC.

La pérdida de la función hipofisaria anterior fue un acontecimiento que sobrevino a lo largo de todo el seguimiento en ambas series. En los pacientes tratados mediante RTEF, la primera deficiencia hormonal se diagnosticó 2 meses después de iniciado el tratamiento y la última 112 meses después. Cerca de un 40% de los déficits se diagnosticaron a partir de los 5 años de recibido el tratamiento. En el grupo de RT convencional, el primer déficit ocurrió 4 meses tras la irradiación mientras que el último se diagnosticó 317 meses después del tratamiento. También en este caso más del 40% de las deficiencias hormonales sucedieron a partir de los 5 años del tratamiento radioterápico, un 25% a partir de los 10 años y un 10% a partir de los 15 años. Estos datos enfatizan la necesidad de hacer un seguimiento médico prolongado en todos los pacientes tratados con RT hipofisaria. Algunos autores han sugerido la existencia de una meseta en la incidencia acumulada de hipopituitarismo pero nuestros datos no avalan este hecho.¹⁸³ Como se puede ver en las figuras 4.9 y 4.23, la mayoría de las curvas de incidencia de déficit de cada eje, no se llega a aplanar de manera permanente durante el seguimiento. La literatura médica al respecto destaca siempre la importancia del seguimiento prolongado de estos pacientes, ya que varios autores han comunicado la presencia de déficits hipofisarios incluso 10 años después del tratamiento,^{118,119,230} Hasta donde conocemos, ningún grupo ha informado del desarrollo de un déficit secundario a la RT de forma tan tardía como sucedió en nuestro caso (26 años después del tratamiento), lo que probablemente tiene que ver con la duración del seguimiento. No parecen existir diferencias en cuanto al tiempo de la presentación del hipopituitarismo en función de las distintas técnicas radioterápicas.

El déficit más frecuente en ambas series fue el de GH, no en número de pacientes afectados, (ya que como se ha señalado previamente no se evaluó de forma sistemática y por ende no se midió en muchos pacientes), sino en la tasa de afectación de aquellos sujetos en los que sí se investigó este déficit. De los pacientes con el eje somatotropo evaluado un 81,8% en el grupo de RT convencional y un 50% en el de RTEF mostraron deficiencia de GH. El segundo eje hormonal afectado con más frecuencia fue el gonadotropo, deficiente en el 62,5% y el 28,6% de los pacientes de RT convencional y RTEF respectivamente que fueron evaluados. El tercer eje más afectado fue el tirotropo; un 47,1% de pacientes tratados con RT convencional y un 20,8% de los tratados con RTEF desarrollaron déficit de TSH. Finalmente, el eje corticotropo fue el menos afectado en ambos tipos de RT estando deficiente en el 25,7% de la serie de RT convencional y en el 12,5% de la de RTEF. Obviamente, la baja tasa de afectación del eje corticotropo no es sorprendente dado que es precisamente la hiperfunción de este eje la que motiva el tratamiento. En consecuencia, el patrón de pérdida hormonal tras la irradiación observado en este trabajo es ligeramente distinto al clásicamente descrito (GH, FHS/LH, ACTH, TSH) y que suele ocurrir en alrededor del 60% de pacientes irradiados.¹¹⁵

Uno de los objetivos de esta tesis doctoral era identificar factores con capacidad para predecir desarrollo de hipopituitarismo, con el fin de individualizar el seguimiento médico de los pacientes. Por este motivo, estudiamos en nuestras dos series de pacientes, y de manera separada al tratarse de dos modalidades distintas de RT, los principales factores de influencia descritos en la literatura. Ninguno de los parámetros estudiados mostró correlación con el desarrollo de hipopituitarismo en el grupo tratado con RTEF (tabla 4.7) mientras que en el sometido a RT convencional el único factor

diferencial entre quienes presentaron esta complicación y quienes no fue el tiempo medio de seguimiento (201 vs 119 meses) (tabla 4.3).

La literatura habitualmente sitúa a la dosis total y la dosis por fracción entre los principales determinantes del desarrollo de hipopituitarismo. Parece lógico que estas variables no hayan sido identificadas como factores de influencia en el presente trabajo, ya que tanto la dosis total como la dosis por fracción fueron prácticamente las mismas en todos los pacientes, con unas diferencias tan pequeñas que difícilmente hubieran podido conducir a distintos resultados.

Un factor predictivo relevante es el estado de la unidad hipotálamo/hipofisaria en el momento de la irradiación y su grado de compromiso previo, como se ha comentado con anterioridad.¹¹⁴ Varias publicaciones señalan que la afectación previa de la unidad hipotálamo/hipofisaria por eventos como la cirugía en general,²¹⁴ la craneotomía en particular,²¹⁹ o por la presencia de hipopituitarismo antes del tratamiento radioterápico¹⁸⁸ se correlacionan con una mayor tasa de desarrollo de esta complicación tras la RT. No obstante, en ninguna de nuestras series hallamos diferencias en estos factores entre quienes desarrollan hipopituitarismo y quienes conservan la función hipofisaria.

El PTV es otro factor muy estudiado. En las series de RTEF hay una cierta unanimidad al respecto ya que ninguna ha encontrado que el PTV o el volumen tumoral influyan sobre el desarrollo de hipopituitarismo.^{183,184,188} En cambio, en los trabajos de RC los resultados son discrepantes.^{213,214,216,219-221} Es probable que esto se deba a la gran variabilidad en la amplitud del campo de irradiación, que puede circunscribirse a la lesión exclusivamente o extenderse a todo el contenido selar cuando la lesión no es visible. Los hallazgos en nuestra serie de RTEF están en la línea de lo encontrado por otros grupos con la misma técnica.

Algunos autores han sugerido que irradiar ciertas áreas (frente a otras) de la unidad hipotálamo/hipofisaria podría ser determinante en la generación del hipopituitarismo. Los estudios realizados hace años con braquiterapia selar (mediante la que se suministran dosis altas de radiación a la hipófisis afectando menos al hipotálamo) señalaron que, a pesar de utilizar dosis locales más altas que las administradas con la RT externa, los pacientes desarrollaban menos hipopituitarismo. Este hecho condujo a la conclusión de que el umbral de tolerancia del hipotálamo a la radiación era más bajo que el de la hipófisis.¹¹⁴ Dicho concepto se ha ido manteniendo a lo largo del tiempo y, en consonancia, las nuevas modalidades de RT han pretendido minimizar la irradiación del tejido sano peritumoral, en especial del hipotálamo. Un trabajo reciente demostró una tendencia a una mayor preservación del eje hipotálamo/hipofisario paralela a la capacidad de la técnica radioterápica de evitar el hipotálamo.¹²³ En cambio, algunos trabajos realizados con RC no han encontrado diferencias en la dosis recibida por el hipotálamo entre los pacientes que pierden la función hipofisaria y los que la conservan.^{124,125}

Dado el potencial papel de la irradiación del hipotálamo en la generación del hipopituitarismo post-RT consideramos interesante estudiar la influencia de este factor en nuestros pacientes tratados con RTEF, ya que disponíamos de datos dosimétricos detallados. Para expresar el grado de exposición de los tejidos sanos a la radiación se suele usar la dosis máxima recibida. Este parámetro refleja la radiación que ha recibido

un determinado punto del tejido en un momento determinado, y es apropiado para ciertas estructuras como la vía óptica. Sin embargo no lo consideramos el más apropiado para expresar el grado de exposición del hipotálamo, pues en este caso, y debido a la arquitectura propia de este tejido, la dosis global probablemente sea más relevante que la dosis en un solo punto. Por eso se ha preferido utilizar la dosis recibida por el 50% del volumen hipotalámico (hipotálamo D50), que ofrece una idea mucho más integral de la radiación recibida por esta estructura. Empleando este parámetro no encontramos diferencias estadísticas entre quienes desarrollaron hipopituitarismo (dosis media $12,51 \pm 6,71$ Gy, mediana 12,09 Gy) y quienes conservaron la función hipofisaria (dosis media $12,24 \pm 6,24$ Gy, mediana 11,79 Gy). No es posible comparar la dosis administrada al hipotálamo en nuestro estudio con otros trabajos sobre RTEF ya que ninguno de ellos aporta información en ese sentido. Sin embargo, trabajos realizados en edad pediátrica han sugerido que si se administra una dosis por debajo de 16,1 Gy al hipotálamo, la mitad de los niños no desarrollan déficit de GH, y al ser el eje somatotropo el más sensible a la radiación, los autores especulan que la incidencia de otros déficits también disminuiría al no sobrepasar esta dosis de radiación.²⁶³ El valor de 16 Gy no es extrapolable a los adultos, ya que, como es sabido, en la edad pediátrica el eje hipotálamo-hipofisario es mucho más susceptible al daño inducido por la radiación. No obstante, sería de gran utilidad práctica disponer, en adultos, de un límite de dosis por debajo del cual se minimizara la frecuencia de hipopituitarismo, de forma análoga a lo que sucede en niños.

El estudio de otros factores, como el intervalo de tiempo transcurrido desde la cirugía inicial o desde la recidiva hasta la RT, o el uso de tratamiento médico durante la irradiación han sido señalados como factores predictivos de hipopituitarismo por algunos trabajos.^{194,216} Tratar de confirmar el valor predictivo de estas variables nos pareció de gran interés dado que podría comportar cambios en el manejo clínico de los pacientes. No obstante, en ninguna de nuestras series se halló una correlación entre dichos factores y el desarrollo de hipopituitarismo.

Por último, también consideramos relevante comprobar si añadir IGRT e IMRT a la RTEF podía traducirse en una menor generación de déficits hipofisarios. La ventaja de añadir IMRT es que, el poder manipular la intensidad de decenas de rayos individuales dentro de cada haz de irradiación, permite tener un mayor control sobre la distribución de la dosis y, por lo tanto, disminuir la probabilidad de afectación de los tejidos sanos.^{102,110} En cambio, disponer de IGRT permite una localización más precisa y actualizada de la lesión, lo que disminuye las incertidumbres propias del tratamiento. De esta manera, el margen que se añade al CTV para generar el PTV es menor y la distribución de la dosis es más precisa. Teóricamente, estas ventajas podrían reflejarse en un menor desarrollo de hipopituitarismo, pero no fue así en nuestra serie, donde no encontramos diferencias significativas entre los pacientes tratados de una u otra manera ($p = 0,477$). Sin embargo, cabe resaltar que solo 8 pacientes fueron tratados con IGRT+IMRT, un número probablemente insuficiente para poner de manifiesto posibles diferencias clínicas y estadísticamente significativas.

Todos los desarrollos técnicos en RT se conciben con el fin de disminuir la morbilidad asociada al tratamiento manteniendo un adecuado control de la enfermedad. A día de hoy, ninguna técnica de RT, por moderna que sea, es capaz de prevenir completamente el desarrollo de hipopituitarismo. Incluso si se evitara el hipotálamo, basándonos en la distribución espacial de la dosis, la hipófisis sana todavía recibiría una

dosis alta lo que podría conducir a una deficiencia funcional. Sin embargo, las nuevas técnicas sí han logrado minimizar este riesgo, y el presente trabajo es el primero en demostrar en un estudio comparativo que, en los pacientes con EC no curada con cirugía, el tratamiento con RTEF induce significativamente menos hipopituitarismo que la RT convencional.

5.6.2.2 Accidentes cerebrovasculares

Una complicación tardía importante de la RT craneal es el desarrollo de ACV. Un total de 5 pacientes de los 35 tratados con RT convencional sufrieron un ACV durante el seguimiento, mientras que en el grupo de RTEF solo se evidenció un evento. Al igual que sucede en la mayor parte de la literatura al respecto, resulta difícil atribuir exclusivamente a la irradiación la génesis de estos eventos. Como se ha señalado en la introducción, hay estudios que demuestran una mayor incidencia de ACV en pacientes con adenomas hipofisarios tratados mediante RT, como los Brada¹²⁶ y Erridge¹²⁷, mientras que trabajos más recientes, como el de Sattler¹²⁹ no encuentran este exceso de riesgo. Los estudios sobre mortalidad cerebrovascular son más unánimes al señalar que los pacientes irradiados tienen mayor riesgo que aquellos con tumores hipofisarios no irradiados¹³⁰⁻¹³². El peso atribuido a la RT en todos estos trabajos es variable: unos la identifican como un claro factor predisponente al ACV^{126,127,133} mientras que otros no.^{128,129,132}

Diversos estudios sobre sobre morbilidad cerebrovascular en pacientes tratados con RT han revelado que, además de la propia irradiación, otros factores contribuyen al desarrollo de enfermedad cerebrovascular en estos pacientes. Entre ellos se encuentran la HTA¹²⁹, la presencia de enfermedad coronaria o arterial periférica¹²⁹, el hipopituitarismo,^{131,132} y el sexo femenino.^{126,127,130,131} Resulta fácil comprender que padecer factores de riesgo vascular como la HTA, predisponen al desarrollo de enfermedad cerebrovascular. El papel de hipopituitarismo es más complejo de explicar. El déficit de GH puede ser un factor contribuyente, ya que tiende a favorecer las alteraciones del perfil lipídico, el aumento del perímetro abdominal y la resistencia a la insulina, y a fomentar la disfunción endotelial, entre otros.¹³² Sin embargo, también parece jugar un papel importante el déficit de gonadotropinas, que ha sido señalado como un factor de riesgo de mortalidad cerebrovascular en al menos dos estudios^{131,132}. Además, una sustitución hormonal inadecuada puede ocasionar un incremento de la mortalidad, como han demostrado Sherlock *et al.* en pacientes con insuficiencia suprarrenal secundaria tratados con dosis de hidrocortisona superiores a 25 mg al día.²⁶⁴ El mayor riesgo de enfermedad cerebrovascular presente en las mujeres podría tener varias explicaciones. Así, se ha relacionado con la presencia de hipopituitarismo, que anularía la ventaja de supervivencia natural que tiene las mujeres sobre los hombres en la población general,¹⁶ con una inadecuada sustitución del eje gonadal; y con el menor diámetro de los vasos arteriales en la mujer, (ya que, como se mencionó en la introducción, la irradiación afecta más a los vasos de pequeño calibre).

Como se describe en la mayor parte de trabajos, también en nuestro caso es probable que varios factores hayan contribuido a la aparición de ACV en nuestros pacientes. Los 6 pacientes que sufrieron eventos (4 mujeres y 2 hombres) padecían comorbilidades que predisponen a este tipo de accidentes, además del antecedente de

hipercortisolismo *per se*. Todos tenían HTA, tres de ellos dislipemia, tres tenían hiperglucemia, y dos arterioesclerosis en otros territorios distintos al SNC. En cuanto a la función hipofisaria, los 6 pacientes tenían hipopituitarismo previo a la RT y 4 de ellos adquirieron déficits adicionales tras el tratamiento. Al final del seguimiento, todos tenían déficit de GH, 4 déficit de gonadotropinas, 2 déficit de TSH y tan solo un paciente déficit de ACTH.

La incidencia global de ACV en nuestra serie de RT convencional fue de 14,2% con una mediana de seguimiento de 16,1 años, y en la serie de RTEF fue de 3,1% con una mediana de seguimiento de 6,4 años. La incidencia estimada en estudios sobre RT convencional para patología hipofisaria general ha sido del 11% a 10 años y del 12-21% a 20 años,⁹⁵ similar a nuestro trabajo con la misma técnica. No hay estudios específicos de incidencia de ACV exclusivamente en pacientes irradiados por EC, pero sí se han descrito algunos casos en una de las series de RT convencional¹⁷⁷, mientras que varios trabajos de RTEF¹⁸⁰⁻¹⁸² y RC^{118,215,216,219,221} no han detectado ningún evento.

La introducción reciente de las modalidades más modernas de RT no ha permitido comprobar aún si éstas se asocian a una tasa de ACV menor que las modalidades más clásicas puesto que el seguimiento de los pacientes es corto todavía. Aunque el número de eventos observados en el presente trabajo es escaso y resta validez al análisis estadístico, sí se ha podido evidenciar una incidencia de ACV aparentemente mayor en el grupo de RT convencional (14.2 %) que en el grupo de RTEF (3.1%). Sin duda, la disparidad en el tiempo de seguimiento de ambos grupos es un factor determinante de la distinta incidencia: en el caso de la RT convencional, 3 de los eventos ocurrieron tras un tiempo de seguimiento (13, 18 y 21 años respectivamente) que no había alcanzado ningún paciente de la serie de RTEF. Por otro lado, los otros 2 eventos ocurridos en la serie de RT convencional fueron ACV isquémicos que ocurrieron a los 20 y 27 meses de seguimiento. Este corto intervalo de tiempo entre la RT y el evento isquémico suscita dudas sobre el papel predisponente de la RT en estos acontecimientos, ya que, si bien se han descrito eventos de este tipo pocos meses después de la RT, lo habitual es que ocurran de forma más tardía^{127,132}.

Otro factor que puede haber contribuido a una mayor incidencia de ACV en el grupo de RT convencional es un cambio en el manejo de los factores de riesgo cerebrovascular clásicos en el transcurso del estudio. En general, en el campo médico cada vez existe una mayor tendencia a diagnosticar y tratar de manera activa factores de riesgo cardiovascular general tales como la HTA, la hiperglucemia, la hipercolesterolemia y la hipercoagulabilidad, entre otros. Es posible, por tanto, que un tratamiento más intensivo y precoz de estos factores de riesgo en los últimos años del periodo que abarca este estudio, en los cuales se empleó predominantemente la RTEF, se haya traducido en una menor incidencia de ACV en este grupo, si bien no disponemos de los datos necesarios para demostrar esta hipótesis. Así pues, a pesar de la diferencia observada en este trabajo en cuanto a la incidencia de ACV entre RT convencional y RTEF no podemos concluir que una modalidad se asocie con menos eventos cerebrovasculares que la otra. Esto solo será posible con un seguimiento más prolongado de los pacientes sometidos a RTEF, un mayor tamaño muestral, y un análisis detallado de los posibles factores de confusión mencionados, entre otros. Es un área a seguir investigando y una posible continuación de este estudio en años futuros.

5.6.2.3 Cavernomas

En cuanto a la presencia de otras complicaciones vasculares tardías secundarias a la irradiación hay que destacar que 2 pacientes del grupo de RT convencional fueron diagnosticados de cavernomas durante el seguimiento, 14 y 16 años después del tratamiento respectivamente. En ambos casos se trataba de lesiones asintomáticas sobre las que se decidió realizar vigilancia y que no presentaron sangrado en los controles posteriores. Uno de los dos pacientes fue además diagnosticado, un año después, de un aneurisma en la arteria cerebral comunicante posterior, que fue tratado mediante un clipaje del mismo. Ambos pacientes tenían factores de riesgo vascular y además padecieron ACV de perfil lacunar durante el seguimiento. No se encontró ninguna lesión cavernomatosa en el grupo de pacientes tratados con RTEF.

El mecanismo por el cual la radiación puede favorecer el desarrollo de una lesión cavernomatosa no está claro. La irradiación produce cambios en la pared vascular que incluyen edema, dilatación de la luz vascular, hialinización, fibrosis y mineralización, que pueden predisponer a la formación de cavernomas.¹³⁴ Todo esto conlleva a la generación de isquemia y microinfartos, que a través de la inducción de VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular), favorecerían la neoangiogénesis.¹³⁵ Otra hipótesis “etiológica” sugiere que los cavernomas podrían estar presentes pero no visibles antes de la irradiación, sobre todo si el método diagnóstico usado es la TC. En estos casos, el empleo de RM durante el seguimiento o bien el crecimiento o sangrado de las lesiones con el paso del tiempo las pondría de manifiesto^{134,135}.

En cuanto a la localización de las lesiones, lo habitual es que se sitúen dentro del campo de irradiación o del área por la que entran los haces. No obstante, en ocasiones pueden encontrarse lesiones fuera de estas áreas y se ha sugerido que la inducción de VEGF y su efecto a distancia podrían explicar este fenómeno. En nuestros pacientes, los cavernomas se encontraban fuera del área de irradiación, estando localizados en la región frontal izquierda en un caso y en el cerebelo izquierdo, protuberancia, mesencéfalo y tálamo en el otro. Por supuesto, no tenemos forma de confirmar que la RT haya sido la causante de estas lesiones en nuestros pacientes.

5.6.2.4 Deterioro Cognitivo

El deterioro neurocognitivo es una conocida complicación tardía de la irradiación craneal e hipofisaria. Es importante volver a señalar que en la historia clínica se recogieron todos los síntomas y quejas relativos a esta esfera que los pacientes mencionaron durante seguimiento pero que no se realizó un estudio formal ni específico de la función cognitiva. Si bien comprendemos que ésta no es una forma objetiva de evaluar la función neurocognitiva, y que este trabajo no está diseñado para ello, el hecho de todos los pacientes fueran seguidos de la misma manera y por el mismo neuroendocrinólogo a lo largo del tiempo garantiza una cierta uniformidad en el registro de los datos, y disminuye los posibles sesgos. Por lo tanto, consideramos que nuestros apuntes sobre el deterioro cognitivo, aunque basados en datos subjetivos, pueden ser válidos.

Con la metodología señalada hemos observado una diferencia notable en la frecuencia de síntomas cognitivos referidos por los pacientes en cada grupo de tratamiento: en el grupo de RT convencional 6 pacientes refirieron síntomas de este tipo, fundamentalmente trastornos mnésicos, mientras que en el grupo tratado con RTEF ningún paciente manifestó quejas al respecto, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,025$). Estos hallazgos no parecen justificados por diferencias en la recogida de los datos, pues, como se ha mencionado ésta fue uniforme. Tampoco la disparidad en el tiempo de seguimiento entre ambos grupos parece ser responsable de las diferencias observadas. Los efectos tardíos de la irradiación sobre los tejidos sanos se pueden expresar a lo largo de los años, pero en el caso del deterioro neurocognitivo el factor tiempo no parece ser el único determinante. En los estudios prospectivos, los efectos de la irradiación craneal sobre la función neurocognitiva se han constatado de manera bastante precoz, habiendo sido documentados tan pronto como a los 12- 24 meses.¹⁵⁰⁻¹⁵² En nuestro grupo tratado con RT convencional la primera queja subjetiva fue manifestada 2 años después de haberse realizado el tratamiento mientras que la última tuvo lugar 22 años después. En la serie tratada con RTEF el tiempo medio de seguimiento fue de 76 meses y varios pacientes fueron seguidos durante más de 10 años, tiempo aparentemente suficiente para poder haber desarrollado déficits cognitivos. Por lo tanto, debe haber otros factores que expliquen la distinta incidencia de sintomatología neurocognitiva entre ambas series. Un factor atractivo es la propia modalidad de RT empleada.

La RT convencional ha demostrado en varias publicaciones producir disfunción neurocognitiva en pacientes irradiados por adenomas hipofisarios. Uno de esos trabajos fue realizado en nuestro centro e incluye pacientes del presente estudio. Se trata de un artículo publicado por Lecumberri *et al.* en el que se demuestra un peor desempeño en la función ejecutiva y la memoria verbal, con preservación del resto de funciones, en los pacientes con adenomas operados e irradiados en comparación con pacientes operados pero no irradiados.¹⁴⁵ Este trabajo incluye a 16 pacientes de los 35 de nuestra serie de RT convencional, por lo que, de forma indirecta, disponemos de resultados objetivos del impacto de la RT en la función cognitiva de nuestros pacientes. Además, los hallazgos específicos en este grupo de pacientes con EC son llamativos. Por ejemplo, la desigualdad en la función cognitiva entre pacientes irradiados y no irradiados fue mayor en los pacientes con EC que en los pacientes con acromegalia o adenomas no funcionantes. Además, se halló una correlación inversa entre los resultados neurocognitivos y la edad en el momento de la RT (aunque menos llamativa que en el caso de la acromegalia). También se constató un peor desempeño cuanto más tiempo había transcurrido desde la irradiación, sugestivo de una escasa capacidad de recuperación del daño en este grupo de pacientes. Los autores apuntan a un daño específico en las vías neuronales localizadas en los lóbulos temporales, hipocampo y corteza prefrontal incluyendo el sistema límbico (todas áreas afectadas por los haces de irradiación) como el responsable del deterioro neurocognitivo.

Lamentablemente, no disponemos de datos similares en nuestro grupo de RTEF. La literatura tampoco aporta datos específicos sobre el efecto de esta modalidad de RT en pacientes con adenomas hipofisarios, ya que, hasta donde sabemos, no se han realizado estudios formales de la función cognitiva en pacientes con esta patología irradiados con técnicas recientes. Los estudios realizados con las nuevas técnicas han sido efectuados en pacientes con carcinoma nasofaríngeo, metástasis cerebrales, y en pacientes con tumores cerebrales benignos o de bajo grado, unos de los cuales incluía 2

sujetos con adenomas hipofisarios.¹⁵⁰⁻¹⁵² En todos ellos se ha sugerido que una menor afectación de áreas como el lóbulo temporal o el hipocampo conlleva una reducción en el declive neurocognitivo. Se podría inferir, por tanto, que, quizás, este es el factor determinante de la distinta frecuencia sintomatología neurocognitiva entre nuestras dos series, si bien ésta es una hipótesis que no podemos corroborar con los datos disponibles.

5.6.2.5 Complicaciones visuales

Ninguno de los pacientes del presente estudio presentó neuropatía óptica inducida por la radiación (NOIR) o déficits visuales asociados al tratamiento radioterápico, independientemente de la modalidad utilizada. Estos resultados son comparables a las principales series de RT convencional^{176,177} y a las de RTEF^{180,182} en la EC, que tampoco hallaron estas complicaciones tardías. Sin embargo, la presencia de NOIR y afectación visual tras el tratamiento sí se ha descrito con ambas modalidades en estudios menores realizados en EC, o en series más grandes de adenomas hipofisarios en general. En los trabajos de RT convencional para la EC solo se ha descrito un caso de NOIR en un paciente tratado con 66 Gy.¹⁷⁵ En adenomas hipofisarios tratados con RTEF, tres autores han comunicado el desarrollo de NOIR en alguno de sus pacientes.^{184,187,190} Dos de ellos aportaron datos dosimétricos: en el trabajo de Mackley *et al.* el paciente que desarrolló la afectación fue único el tratado con una dosis total de 49.3 Gy en 27 fracciones, habiendo recibido una dosis máxima en un solo punto de 56.09 Gy; mientras que, en la serie de Weber *et al.*, el sujeto que presentó NOIR fue un paciente con múltiples comorbilidades que recibió una dosis máxima de 49,8 Gy en el quiasma y de 49 Gy en los nervios ópticos.

Como se ha mencionado en la introducción, en el desarrollo de la NOIR participan varios factores, entre los que destacan la dosis por fracción y la dosis total recibida por la vía óptica. Es probable que en nuestro trabajo no halláramos ningún caso de NOIR o alteraciones visuales porque ningún paciente recibió dosis de radiación superiores a las dosis máximas de tolerancia recomendadas para la vía óptica, que en el caso de la RT fraccionada son una dosis total de 50 Gy y una dosis por fracción de hasta 2 Gy. No disponemos de datos precisos sobre la dosis recibida por la vía óptica en los pacientes tratados con RT convencional pero, asumiendo que recibieran la misma dosis que el PTV, no se superaron los límites referidos: 19 pacientes recibieron una dosis por fracción de 2 Gy para una dosis total de 50 Gy, y los 16 restantes recibieron dosis por fracción menores (entre 1,80 y 1,90 Gy) para dosis totales entre 48 y 50,4 Gy. En el grupo de RTEF sí pudimos obtener datos dosimétricos más precisos. El quiasma recibió una mediana de dosis total de 50,4 Gy y una mediana de dosis por fracción de 1,80 Gy, mientras que los nervios ópticos recibieron 48,32 y 1,78 Gy respectivamente. La dosis máxima por fracción recibida por el quiasma fue de 1,85 Gy, y la recibida por los nervios ópticos de 1,84 Gy. De esta forma, la dosis máxima por fracción en la RTEF se situó bastante por debajo de los 2 Gy, mientras que en la RT convencional no superó este valor. Este dato es importante ya que algunos autores han señalado que el principal determinante para la generación de NOIR es la dosis por fracción teniendo como límite los 2 Gy, límite a partir del cual se incrementa claramente el riesgo de desarrollar afectación visual.²⁶⁵ De hecho, en dos de los tres casos de la literatura referidos más arriba, se había superado el límite de tolerancia de la vía óptica. No obstante, la NOIR es un evento que puede presentarse en pacientes expuestos a una dosis inferior al límite

de tolerancia de la vía óptica, lo que revela la existencia de otros factores involucrados en el daño a esta estructura, como la compresión y el daño previo de la vía óptica, la diabetes, la edad, y, sobretodo, el antecedente de RT previa.^{101,153,154,157,159} En lo que respecta a la RC, la incidencia de NOIR en pacientes con EC tratados con esta modalidad de RT se sitúa en un 1,3 a 3,2% de casos,^{118,213,220} siendo, por tanto, superior a la observada en pacientes tratados con RT fraccionada.

Al igual que sucedió con la NOIR tampoco hallamos datos de neuropatía craneal atribuible a la irradiación en ninguno de los 67 pacientes del presente trabajo. Estos datos son comparables a los obtenidos en las principales series tanto de RT convencional como de RTEF en la EC, que tampoco encontraron esta complicación tardía.^{176,177,180,182} Cabe mencionar que en 2 pacientes del grupo de RT convencional y en uno del grupo de RTEF sí se constató la afectación de pares craneales, pero ésta fue claramente secundaria a la progresión del tumor hacia el seno cavernoso, y por lo tanto no imputable a la irradiación. Los pares craneales que discurren por el seno cavernoso son conocidos por su mayor radiorresistencia en comparación con el quiasma óptico, a pesar de lo cual son varios los estudios que han comunicado daño de estas estructuras. Mackley *et al.* describen la afectación de los pares craneales en 3 pacientes (10%) de su serie de adenomas hipofisarios tratado mediante RTEF con IMRT, si bien cabe mencionar que se trataba de una serie con un alto porcentaje de adenomas con extensión fuera de la silla turca, lo que podría haber facilitado el desarrollo de esta complicación.¹⁸⁷ En el resto de trabajos de RTEF y RT convencional en EC no se describe la afectación de pares craneales. Sin embargo, la neuropatía craneal en los trabajos de RC en adenomas corticotropos no es tan infrecuente y se ha descrito en varias series, con incidencias entre 2 y 13,3%^{117,118,204,214,215,219,228,234} (tabla 1.5).

Partiendo del hecho de que tanto la NOIR como otras neuropatías craneales son complicaciones infrecuentes de la RT, resulta preocupante la frecuencia con que ambas se describen en los sujetos con EC tratados con RC frente a aquellos tratados mediante RT fraccionada, sobre todo si se tiene en cuenta que son efectos potencialmente importantes y con secuelas a largo plazo. Esta mayor incidencia de NOIR y neuropatía craneal observada con la RC probablemente es resultado de las características intrínsecas de esta modalidad de RT. Como se ha venido señalando, al suministrarse la dosis total en una única sesión, la RC queda desprovista del beneficio radiobiológico del fraccionamiento, que deriva de la oportunidad de los tejidos sanos para repararse durante el intervalo interdosis y que conduce a una mejor tolerancia a la radiación. Si bien es cierto que el elevado gradiente de dosis entre el volumen blanco y los tejidos adyacentes que se logra con la RC tiende a minimizar el daño a los tejidos peritumorales, en ciertas ocasiones, sobre todo cuando se tiene que administrar dosis mayores (como ocurre en el caso de los adenomas funcionantes) este gradiente puede no ser suficiente para preservar los tejidos circundantes.

Además, la relación entre el PTV y la vía óptica o los pares craneales adquiere mayor relevancia en el caso de los adenomas corticotropos que en otro tipo de adenomas. Varios autores, como Colin *et al.*,¹⁸² consideran que el riesgo radiobiológico de la dosis única impone que se identifique con claridad la diana de tratamiento. Incluso algunos grupos, con trabajos sobre RC, reconocen que esta técnica tiene mayor utilidad y seguridad cuando la diana se delinea con precisión.^{209,214} Sin embargo, como ya se ha señalado, en la EC es frecuente que el adenoma no sea radiológicamente visible y que exista afectación microscópica fuera de lesión original, y ambas circunstancias a

menudo obligan a irradiar todo el contenido de la silla turca y la pared interna de los senos cavernosos, tal como se ha hecho en nuestros pacientes. En esta situación el empleo del fraccionamiento contribuye a minimizar la afectación de la vía óptica y los pares craneales, mientras que con el empleo de una dosis única y elevada la radiación recibida por estas estructuras a menudo supera el límite de tolerancia de los tejidos.

Por otra parte, dependiendo de las características propias de la lesión, (fundamentalmente del tamaño y la forma) y del dispositivo empleado en la RC (GK vs Linac o CyberKnife) es posible que se produzca un cierto grado de inhomogeneidad en la administración del tratamiento. Esta inhomogeneidad puede conllevar la generación de “hot spots” o puntos calientes que, en el caso de la vía óptica y los nervios craneales son muy relevantes ya que debido a la arquitectura propia de estos tejidos, una afectación, aunque sea solo puntual, puede ocasionar una disfunción significativa.^{96,154,155}

Por último, algunos autores resaltan la posibilidad de que existan anomalías de la vía óptica o los pares craneales ocasionadas, entre otros, por el propio tumor o por cambios isquémicos, que hagan a las estructuras críticas más susceptibles al daño inducido por dosis elevadas de radiación.²¹⁵

Por las razones expuestas hasta aquí, consideramos que, para evitar estas complicaciones tardías potencialmente graves en pacientes con EC, cuyas lesiones son distintas a las de otros adenomas hipofisarios, no es recomendable el empleo generalizado de la RC, máxime cuando se dispone de otras modalidades radioterápicas que ofrecen resultados muy similares en términos de remisión de la enfermedad y una tasa claramente menor de complicaciones graves. Creemos por ello que el esquema radioterápico de elección en la EC es el fraccionamiento, y en concreto las modalidades más modernas, como la RTEF.

5.6.2.6 Radionecrosis cerebral

Otra complicación tardía de la RT es la radionecrosis cerebral. Un solo paciente de los 67 incluidos en este trabajo presentó datos radiológicos de radionecrosis. Fue un paciente tratado con RT convencional al que se le diagnosticó la complicación de manera casual 7 años después al someterse a un control radiológico rutinario, mientras el paciente se encontraba asintomático. La lesión estaba localizada a nivel temporal, en un área incluida dentro del campo de irradiación. En el grupo de RTEF no se constató ningún caso de radionecrosis cerebral, a pesar de que el seguimiento radiológico en ese grupo fue más intensivo que el de RT convencional. En la literatura referente al tratamiento de adenomas corticotropos con RT convencional solo se ha descrito otro caso de radionecrosis cerebral.¹⁷³ Por su parte, ninguno de los escasos estudios que hacen referencia al tratamiento de la EC con RTEF ha evidenciado esta complicación.¹⁸⁰⁻¹⁸² Si se ha comunicado casos de radionecrosis cerebral en series que incluyen todo tipo de adenomas hipofisarios, pero se trata más bien de la excepción, ya que en la mayor parte de los trabajos no se describe ningún caso.¹⁸⁴ Nuevamente, en la series de RC la comunicación de radionecrosis cerebral es más frecuente, y ha sido descrita por distintos grupos, con una incidencia entre 2,8 y 11,1%.^{192,193,196,213,229,266}

La radionecrosis cerebral se suele presentar años después de administrado el tratamiento y algunos factores, como la dosis total y la dosis por fracción, pueden favorecer su desarrollo.¹⁶⁴ El cerebro parece ser bastante sensible a dosis por fracción superiores a 2 Gy.¹⁵⁵ El único paciente afectado por esta complicación en nuestra serie fue tratado con 25 fracciones de 2 Gy cada una; por lo tanto, no se superó la dosis recomendada. Sin embargo, hay que señalar que, a pesar de situarse siempre dentro del rango considerado seguro, las dosis por fracción, tanto mediana como máxima, fueron superiores en el grupo de RT convencional que en el grupo de RTEF (2 y 2 Gy vs 1,8 y 1,86 Gy respectivamente). Es probable que la ausencia de radionecrosis cerebral en nuestro grupo de RTEF (y en los pacientes tratados con RTEF en general) esté en relación con esta menor dosis por fracción, que se consigue gracias al uso de más haces de irradiación, cada uno con menor energía, que confluyen sobre el volumen blanco. En cuanto a la tolerancia del cerebro a las dosis únicas de irradiación, el riesgo de complicaciones aumenta en función al volumen irradiado, y crece notablemente cuando un volumen superior a 5-10 cm³ recibe dosis superiores a 12 Gy; sin embargo, conviene recordar que hay áreas elocuentes del cerebro que probablemente requieren límites de dosis más bajos.^{155,164}

5.6.2.7 Segundos tumores

El desarrollo de un segundo tumor intracraneal tras en tratamiento de un adenoma hipofisario con RT es probablemente la complicación tardía más grave que pueden presentar estos pacientes. Afortunadamente, ningún paciente de nuestra serie, ya sea tratado con RT convencional o con RTEF, ha desarrollado un segundo tumor hasta la actualidad. El riesgo exacto de presentar un segundo tumor radioinducido tras la RT convencional es discutible, pero varios estudios lo sitúan entre un 1 y 3% a 10 y 20 años respectivamente,¹³⁸ si bien hay autores que lo incrementan hasta una 8,5% a los 30 años.¹³⁹ En general, existe acuerdo en que la RT no se acompaña de un riesgo elevado de desarrollar una segunda neoplasia pero sí de un riesgo moderado. Todos los trabajos señalan la existencia de un periodo de latencia prologando entre la irradiación y el desarrollo del tumor radioinducido, que es menor para las segundas neoplasias malignas, como los gliomas, (entre 6 y 8 años) y mayor para las consideradas benignas, como los meningiomas (14-20 años).^{140,141} Los 35 pacientes tratados con RT convencional en nuestra serie tienen una media de seguimiento 194 meses, 19 de ellos han sido seguidos durante más de 15 años y 13 durante más de 20 años, de modo que la ausencia de segundos tumores no es atribuible a una corta duración del seguimiento. En cambio, la mediana de seguimiento en la serie de RTEF es de 77 meses, por lo que en este caso es necesario un mayor seguimiento para evaluar correctamente esta complicación tardía de la irradiación.

Algunos autores postulan que el exceso de segundos tumores que se observa en pacientes tratados con RT en realidad no es consecuencia solo de un incremento en su incidencia sino más bien de un incremento en el diagnóstico como resultado del intenso seguimiento radiológico a que están sometidos los pacientes irradiados, que permite la detección de lesiones, como los meningiomas, que de otro modo pasarían desapercibidos. Además, hay trabajos que destacan una asociación entre la presencia de adenomas hipofisarios y meningiomas, que sería independiente del tratamiento radioterápico.^{140,142} Este fue el caso de una de las pacientes de nuestro estudio a la que se diagnosticó un meningioma durante la planificación de su tratamiento con RTEF. Se

trataba de un pequeño meningioma frontal asintomático, de aspecto benigno, del que se realizó seguimiento radiológico sin que a lo largo del mismo presentara modificaciones ni produjera síntomas clínicos. La coexistencia de meningiomas y adenomas hipofisarios ha sido documentada previamente en la literatura. La mayor parte de los casos han sido descritos en pacientes con adenomas productores de GH pero se han comunicado en pacientes con todo tipo de adenomas.^{267,268} También se ha observado que la coexistencia de estas dos entidades es más frecuente en pacientes de sexo femenino, al que pertenecía también nuestro caso.¹⁴² No está claro si la coexistencia de estos dos tipos de lesiones en un mismo paciente obedece a una asociación casual o a la existencia de una base genética común que favorece el desarrollo de ambas clases de tumores.

A pesar de la existencia de varios estudios sobre tumores radioinducidos, la mayor parte de ellos realizados en pacientes con RT convencional, todavía hay muchos puntos que aclarar al respecto. Por ejemplo, hay trabajos de RT convencional que encuentran una correlación entre el desarrollo del segundo tumor y la dosis utilizada,^{139,269} mientras que otros estudios, como el de Patel *et al.* sobre RC, encontraron segundos tumores tanto en áreas de alta como de baja dosis.¹³⁸ En esta misma línea se sitúa la reciente publicación de Abboud *et al.* de un glioma de tronco cerebral, secundario al tratamiento con RT conformada, que se desarrolló en la región correspondiente a la línea de isodosis de 36 Gy.¹⁴³ Por otro lado, varios autores que sugieren que el volumen irradiado tiene más importancia en el desarrollo de segundos tumores que la dosis recibida, lo que también tendría mucha relevancia en la práctica clínica.^{138,143,270} Determinar la verdadera relación existente entre la dosis de radiación recibida y el desarrollo de segundos tumores tendrá un impacto decisivo en la práctica clínica dado que una ausencia de relación entre ambos, como sugieren algunos, significaría que disminuir la dosis de irradiación no necesariamente disminuye el riesgo de desarrollar un segundo tumor. A este respecto nuestro estudio no puede aportar información adicional dado que ningún paciente presentó un segundo tumor.

En cuanto a la relación entre las nuevas técnicas de RT y el desarrollo de segundos tumores las perspectivas sobre el tema son diversas. Algunos expertos consideran que estas técnicas nuevas no ofrecen ventajas a este respecto. La publicación de 2003 de Hall *et al.*²⁷⁰ proporciona una explicación detallada de por qué el uso de IMRT, en lugar de la RT conformada, incluso se podría asociar a un mayor riesgo de desarrollar segundos tumores. En primer lugar, la IMRT implica el uso de más haces de irradiación y, como consecuencia, una mayor cantidad de tejido sano irradiado con dosis más bajas. En vista de que las dosis bajas también pueden producir segundas neoplasias, los autores estiman que este hecho aumentaría el riesgo de un segundo tumor en medio punto porcentual. En segundo lugar, para la administración de una dosis específica a un isocentro a partir de un campo modulado se requiere que el acelerador lineal esté energizado durante más tiempo que para la administración de la misma dosis sin modular. Esto puede favorecer los escapes de radiación y la radiación dispersa, que, además, son más frecuentes cuando se usa colimadores micromultiláminas en lugar de colimadores convencionales, y cuando se usan menos filtros físicos para modular los haces de irradiación, como sucede con la IMRT. El aumento de riesgo por esta causa estaría en torno a alrededor de 0,25 puntos porcentuales, por lo que Hall considera que, en conjunto, la IMRT aumentará el riesgo de segundos tumores en 0.75 puntos porcentuales.

Por el contrario, para algunos autores las expectativas con respecto a la RC son mucho mejores. Patel *et al.*¹³⁸ consideran que la RC confiere un menor riesgo de segundos tumores debido al efecto predominantemente citotóxico (inductor de mortalidad) de las dosis altas de radiación frente al efecto predominantemente mutagénico (inductor de cambios genéticos) de las dosis más bajas. Estudios en animales que han demostrado un incremento en el riesgo de segundos tumores con dosis entre 3 y 10 Gy pero no con dosis superiores (por la muerte celular) dan soporte a esta afirmación. Además, los volúmenes irradiados mediante RC suelen ser pequeños y este hecho puede contribuir a un menor incremento del riesgo de desarrollar segundos tumores con esta técnica. No obstante, se necesitan estudios más amplios y con seguimiento a largo plazo para determinar con precisión el impacto de las nuevas técnicas sobre el desarrollo de neoplasias radioinducidas.

5.7 RECIDIVAS

La recidiva hormonal una vez alcanzado el control de hipercortisolismo es un fenómeno relativamente frecuente en la EC después de la cirugía, pero también ha sido descrito tras el tratamiento con RT.

Definiendo como recidiva post-RT la reaparición del hipercortisolismo tras un periodo sostenido de normalización del CLU (al menos 2 determinaciones normales separadas en el tiempo) por efecto de la RT, pudimos constatar 2 recidivas en el grupo tratado con RT convencional (6,4 %) que ocurrieron a los 13 y 90 meses tras alcanzar el control de la enfermedad (23 y 113 meses tras la administración del tratamiento). En la serie sometida a RTEF también identificamos 2 recidivas (8,6%) que tuvieron lugar 31 y 44 meses después de alcanzar en control de la enfermedad (38 y 65 meses tras la administración del tratamiento). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la tasa de recidiva de ambos grupos (p 1,000).

Las publicaciones sobre RT convencional rara vez hacen mención a recidivas de la enfermedad tras el tratamiento radioterápico. La reaparición del hipercortisolismo era un fenómeno frecuente cuando se usaban dosis bajas de irradiación, habiéndose descrito tasas de recidiva de hasta un 45% con dosis de 20 Gy. Por este motivo estos esquemas de dosis bajas se dejaron de usar hace muchos años.¹⁷² Con las dosis empleadas en la actualidad, en torno a 50 Gy, solo dos grupos han descrito recidivas. El primero comunicó una tasa de recidiva del 75%, pero se trataba de una serie exclusivamente de macroadenomas productores de ACTH.¹⁷⁹ En el segundo, la tasa de recidiva fue del 50%, pero cabe destacar que todos los pacientes que recayeron recibieron la RT como tratamiento primario de su enfermedad, sin haber sido intervenidos previamente.¹⁷⁸ Estos hechos sitúan a los pacientes de ambos grupos en una categoría distinta a los nuestros. En la principal serie de RT convencional, excluyendo la publicada previamente por nuestro centro, no se objetivó ninguna recidiva una vez alcanzado el control de la enfermedad tras un seguimiento medio de 9 años.¹⁷⁷

Los datos relativos a las recidivas tras tratamiento con RTEF en la EC son todavía más escasos. Las dos principales series que tratan exclusivamente a pacientes con EC no reportaron ninguna recaída.^{180,182} Tampoco lo han hecho otras series grandes de adenomas hipofisarios en general, que incluyeron 10 pacientes con adenomas corticotropos cada una.^{181,183} Solo un trabajo describe una recidiva hormonal y tumoral

tras el tratamiento con RTEF en un paciente que había sido intervenido en 5 ocasiones antes del tratamiento, y que, posteriormente, fue reirradiado, a pesar de lo cual falleció a causa de la enfermedad.¹⁸⁹

Tres de las cuatro recaídas observadas en el presente estudio consistieron en recidiva tanto bioquímica como morfológica de la enfermedad, y en los tres casos el tumor continuó creciendo a pesar de todos los tratamientos aplicados tras la recidiva. De hecho, los dos pacientes tratados con RT convencional fallecieron, uno de ellos directamente a consecuencia de la progresión del tumor, y el otro a consecuencia de una meningitis bacteriana 8 meses después de su cuarta intervención quirúrgica, tras haber desarrollado un síndrome de Nelson y haber sido irradiado nuevamente, en esa ocasión mediante RTEF. El tercer paciente, que fue tratado con RTEF, ha sido intervenido en un total de cinco ocasiones (3 antes de la irradiación y 2 posteriormente), ha recibido tratamiento con temozolamida en dos ocasiones, con una respuesta inicial adecuada en la primera ocasión y nula en la segunda, y ha sido reirradiado con la misma técnica; y a pesar de todo ello el crecimiento tumoral y el hipercortisolismo continúan. En estos 3 pacientes la progresión observada tras la RT parece consecuencia más de la naturaleza especialmente agresiva de su tumor que de un fracaso de la RT. En el cuarto paciente, la recidiva fue exclusivamente bioquímica y no se acompañó de crecimiento de la lesión. La ausencia de un adenoma visible en este caso no es llamativa ya que en el EC a menudo la lesión primaria tampoco es visible. No disponemos de una explicación clara para esta recaída. El paciente presentó desde el inicio un resto tumoral milimétrico adyacente al seno cavernoso que no se modificó durante el seguimiento y que, por supuesto, estuvo incluido en el campo de irradiación que, como en todos los casos de nuestra serie, incluyó toda la silla turca y la pared interna de los senos cavernosos. Este caso ilustra una vez más el reto que representa la EC no solo desde el punto de vista diagnóstico sino también terapéutico.

La baja tasa de recidivas observada tras el tratamiento con RT fraccionada (donde además muchos de los casos parecen justificables por la naturaleza inusualmente agresiva de la enfermedad), contrasta con la observada tras el tratamiento con RC. Un total de 11 de las 47 series que incluyen pacientes con EC tratados con RC comunicaron recidivas de la enfermedad (tabla 1.5). Cabe mencionar que 23 de estos trabajos no hacen referencia a este aspecto por lo que asumimos que no constataron ninguna recidiva, mientras que los restantes dejan constancia de su ausencia. Es llamativo cómo algunos de los autores comunican la frecuencia de recidiva empleando como referencia la población total de la serie en lugar de solo el conjunto de pacientes que alcanzaron la remisión de la enfermedad, lo que conduce a una infraestimación de la tasa de recidiva. Si se calcula de forme similar a como se ha realizado en el presente trabajo, es decir, tomando como referencia el conjunto de pacientes que alcanzaron la remisión tras el tratamiento, la tasa media de recidiva en aquellos estudios que la proporcionaron es del 21,7% (6-50%).^{118,186,206,209,212,213,215,220-222,234} Una sola serie informa del tiempo transcurrido hasta la recidiva calculado a partir del momento en que se alcanza la remisión de la enfermedad y fue de 38 meses (5-120 meses);²²¹ el resto lo hace a partir de la administración del tratamiento obteniendo un tiempo medio hasta la recaída de 34,3 meses (7-96 meses). Como puede apreciarse, algunas recidivas fueron muy cercanas a la administración del tratamiento lo que hace dudar de si habían sido precedidas de verdaderas remisiones. Ningún trabajo encontró diferencias entre los pacientes que se mantuvieron en remisión y los que recidivaron en términos de volumen

de la lesión, dosis total, dosis administrada al margen de la lesión, tiempo de seguimiento, entre otros.

En cierta medida, no es sorprendente que la frecuencia de recidiva en la EC tratada con RC sea superior a la observada con la RT fraccionada. La frecuente ausencia de lesión radiológicamente identificable impide una delineación precisa de la diana terapéutica, lo que incrementa la probabilidad de que parte de las células tumorales queden excluidas del campo de irradiación. Estas células tumorales excluidas serían después las responsables de la recidiva. Además, no hay que olvidar la posible existencia de siembras microscópicas fuera de la lesión original, como dato particular de esta enfermedad. Con el uso de procedimientos que irradian todo el contenido selar, como la RT fraccionada, estas siembras microscópicas quedan incluidas en el campo de tratamiento. Por el contrario, cuando se irradia focalmente hacia un solo sector, como sucede habitualmente con la RC, estas siembras pueden recibir una dosis de radiación insuficiente. Para soslayar este inconveniente algunos centros irradian toda la silla con una dosis única pero, como ya se ha señalado, esta práctica conlleva una mayor tasa de efectos secundarios, como el hipopituitarismo, o de lesiones potencialmente más graves, como la afectación de la vía óptica o los nervios craneales. Las particularidades de los adenomas corticotropos pueden justificar, por tanto, la elevada tasa de recidiva observada después de la RC, y esta última constituye, en nuestra opinión, un argumento más para desaconsejar el empleo generalizado de la RC para el tratamiento de EC.

Dada la baja tasa de recidiva observada en cada una de nuestras que series, el análisis estadístico de los factores que pueden predisponer a la reaparición del hipercortisolismo, una vez que se ha alcanzado su control tras la irradiación tiene escasa validez. Con el fin de conferir mayor potencia estadística al estudio se analizaron conjuntamente ambas series, a pesar de lo cual solo pudimos identificar como factor predictor de recidiva la presencia de resto tumoral visible en la prueba de imagen inmediatamente anterior a la RT (p 0,044). Efectivamente, 3 de los 4 pacientes que sufrieron recidiva de la enfermedad tras la RT tenían resto tumoral visible (2 de estos 3 casos se presentaron como macroadenomas al diagnóstico). La influencia de la extensión extraselar del tumor antes de la irradiación en el desarrollo de recidivas se aproximó pero no alcanzó la significación estadística (p 0,057). Por lo demás, los pacientes que recayeron no diferían mucho del resto de sus respectivas series. Se trataba de 2 mujeres y 2 hombres. La mitad se irradiaron por una recidiva de la EC tras un periodo de hipocortisolismo postquirúrgico, y los otros dos por persistencia de la enfermedad tras la cirugía, en un caso con normocortisolismo y en el otro con hipercortisolismo tras la intervención. Tampoco presentaron diferencias con respecto al resto de su serie en cuanto a la edad, el tiempo hasta alcanzar la remisión inicial tras la RT; el uso del ketoconazol durante el procedimiento, la presencia de hipopituitarismo o en la dosis total recibida.

Dado que el presente estudio cuenta con una amplia muestra de pacientes y un seguimiento prologando, la dificultad para identificar factores predictivos de recidiva no parece obedecer, al menos exclusivamente, a limitaciones metodológicas. Es posible que en el futuro, el análisis de factores de naturaleza distinta a los analizados en el presente trabajo, por ejemplo de carácter molecular, pueda aportar información a este respecto.

5.8 MORTALIDAD

La EC es una entidad que entraña un riesgo de mortalidad superior al de la población general. Las tasas estandarizadas de mortalidad (TEM) descritas en los estudios son variables, pero, en general, se considera que un paciente curado tras la intervención tiene una TEM igual o ligeramente superior a la de población general, mientras que en los no curados con la cirugía la TEM, se sitúa en 3,7. La exposición a niveles elevados de glucocorticoides y el efecto deletéreo permanente que ésta tiene sobre el organismo son los principales responsables del exceso de riesgo de mortalidad en los pacientes con EC, al que contribuyen, en mayor o menor medida, los efectos colaterales de los tratamientos a que son sometidos estos pacientes.^{47,48}

No hay estudios sobre mortalidad en el grupo específico de pacientes con EC tratados con RT, pero sí en pacientes con adenomas hipofisarios en general. En ellos se ha evidenciado un mayor riesgo de mortalidad con respecto a la población general a expensas en gran medida de la mortalidad cerebrovascular para la que se ha llegado a describir un RR de 4,11.¹³⁰ Parte de este exceso de mortalidad cerebrovascular se podría deber a los efectos de la RT *per se* sobre el tejido cerebral, pero el principal responsable parece ser el hipopituitarismo inducido por la radiación, como han señalado los trabajos de Tomlinson y Erfurth.^{131,132} Además de las enfermedades cerebrovasculares, la patología cardiovascular, las neoplasias malignas y los procesos infecciosos constituyen las principales causas de muerte en la EC; solo un mínimo porcentaje de las muertes son debidas a la propia enfermedad.

En nuestra serie de pacientes tratados con RT convencional se produjeron 3 fallecimientos (8,5%). El primero ocurrió 5 años después del tratamiento, a consecuencia de la progresión de la enfermedad en una mujer de 54 años. El segundo fallecimiento tuvo lugar 20 años después de administrada la RT, a consecuencia de una meningitis bacteriana en una paciente de 49 años que mantenía hipercortisolismo persistente a pesar de múltiples tratamientos. La tercera muerte en este grupo sucedió 22 años después de la irradiación, a consecuencia de una hemorragia intracraneal tras un traumatismo craneoencefálico grave. El paciente tenía 64 años y llevaba más de 20 en remisión. La probabilidad de supervivencia global en esta serie fue del 96,2%, a 5 y 10 años de seguimiento, y de 88% a los 20 años.

En el grupo de pacientes tratados con RTEF también se produjeron 3 fallecimientos (9,4%). La primera muerte tuvo lugar 33 meses tras el tratamiento con RT, a consecuencia de una hepatopatía crónica por el virus de la hepatitis C. La paciente tenía 70 años y, si bien su EC no cumplía criterios estrictos de remisión, la última determinación de CLU sin tratamiento, efectuada un mes antes de su fallecimiento, fue prácticamente normal. La segunda defunción acaeció 88 meses tras la irradiación y se debió a una sepsis urinaria y respiratoria en un paciente de 60 años que se encontraba en estado vegetativo persistente tras haber padecido un ACV hemorrágico masivo 6 meses antes y cuya EC se encontraba en remisión. El último fallecimiento de este grupo ocurrió 90 meses tras el tratamiento, a causa de un melanoma maligno en estadio 4 en una mujer de 64 años cuya EC llevaba 27 meses en remisión. La probabilidad de supervivencia global en esta serie fue del 96,4% a los 5 años y del 80,4% a los 10 años de seguimiento.

Así pues, las causas de mortalidad en nuestra serie global de 67 pacientes fueron la propia enfermedad en un caso, una neoplasia maligna en otro, un proceso infeccioso en un tercer caso, un proceso cerebrovascular en dos casos más, y otra causa diferente de las anteriores (hepatopatía) en otro individuo. Es llamativo que en esta serie de pacientes no se presentara ninguna muerte de origen cardiovascular, que es la principal causa de fallecimiento en la EC. Por el contrario, encontramos dos muertes de origen cerebrovascular, si bien una de ellas no tuvo relación con la enfermedad ni con la RT ya que se trató de un traumatismo craneoencefálico grave. No hubo diferencias estadísticas en la tasa de mortalidad global en función del tipo de RT empleado (p 1,000).

Además de la paciente que falleció a consecuencia de un melanoma metastásico, hubo otra paciente, entre los 67 estudiados, que desarrolló un segundo tumor. Se trató de un carcinoma de endometrio padecido por una de las pacientes que presentó recidiva del hipercortisolismo tras el tratamiento y que falleció a causa de una meningitis bacteriana mientras su EC se encontraba activa.

La relación entre adenomas hipofisarios y otros segundos tumores o neoplasias extracraneales ha sido estudiada por varios grupos y, salvo en pacientes con acromegalia, no se ha encontrado un incremento del riesgo de segundos tumores o neoplasias extracraneales en los pacientes con adenoma hipofisario. Así, Norberg *et al.*²⁷¹ en un estudio poblacional que incluyó 376 pacientes con adenomas hipofisarios, de los que 261 habían sido tratados con RT, encontraron 53 segundos tumores frente a los 62 esperados para en una población similar, lo que corresponde a un índice estandarizado de incidencia (SIR) de 0,94. La distribución de los diferentes tipos de tumores encontrados fue similar a la de la población general. El subgrupo de pacientes irradiados tampoco presentó mayor riesgo (SIR 0,94) y no hubo diferencias según la modalidad de RT utilizadas. El único subgrupo en el que se evidenció un exceso de riesgo fue en los pacientes con acromegalia (SIR 3,51), más llamativo en los varones. Tan solo un trabajo de Popovic *et al.*²⁷² ha encontrado una mayor presencia de tumores extracraneales en pacientes con adenomas hipofisarios, con un SIR de 3.91 para los adenomas no funcionantes, 3,39 para los adenomas productores de GH y 0 para los prolactinomas. Si bien se trata de un estudio muy discutido desde el punto de vista metodológico los autores teorizan sobre la posibilidad de que los adenomas hipofisarios *per se* (y no por la hormona que producen) conlleven un aumento de susceptibilidad a la tumorigénesis.

El desarrollo de segundos tumores extracraneales en pacientes con adenomas hipofisarios tratados con RT ha sido estudiado específicamente, debido al papel que puede tener la irradiación en la génesis de tumores. En un estudio que comparaba pacientes con adenomas hipofisarios operados frente a aquellos operados e irradiados, Sattler *et al.*¹⁴¹ no encontraron un mayor riesgo de desarrollar segundos tumores extracraneales en los pacientes que habían recibido RT. Tampoco lo encontró Minitti¹³⁹ en su serie de 426 pacientes con adenomas irradiados con un seguimiento muy prolongado en el tiempo, ni Norberg²⁷¹ en el estudio descrito anteriormente. Solo un trabajo comunicó una mayor incidencia de segundos tumores extracraneales al encontrar 30 casos en 269 pacientes con adenomas hipofisarios irradiados frente a los 17,5 esperados. No obstante, los autores atribuyen este hallazgo a un incremento en el diagnóstico más que a un verdadero aumento en la incidencia, resultado a su vez de la mayor vigilancia médica a que son sometidos los pacientes con adenomas hipofisarios.²⁷³

En cuanto a la relación específica de melanomas malignos con adenomas hipofisarios, la información disponible es escasa. Algunos estudios han analizado la presencia de segundos tumores en pacientes con melanomas malignos. Uno de ellos encontró un SIR de 2,03, para el desarrollo de segundos tumores craneales en mujeres, y de 1.34 para tumores de glándulas endocrinas, incluyendo la hipófisis, aunque en ninguno de los dos casos se especifica si se trata de adenomas hipofisarios.²⁷⁴ En vista de las múltiples alteraciones a nivel molecular que pueden presentar los pacientes con melanoma, los autores atribuyen la asociación entre melanoma y otros tumores a la existencia de una base genética común. No obstante, en lo que respecta a los adenomas hipofisarios en general y a los adenomas corticotropos en particular, por el momento no hay evidencias que respalden esta hipótesis

6. CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. El presente trabajo reúne una muestra muy representativa de pacientes con EC recidivante o persistente después de la cirugía tratados mediante dos modalidades diferentes de RT hipofisaria: RT convencional y RTEF. El número de pacientes incluidos (en particular en el caso de la serie de RTEF), su prologando seguimiento y la uniformidad en su tratamiento, son fortalezas del estudio que posibilitan la obtención de conclusiones válidas sobre la eficacia y seguridad de ambas modalidades de RT en el mencionado contexto clínico. Ambas series comparten características clínicas y epidemiológicas entre sí y con las escasas series publicadas al respecto.
2. La remisión hormonal se alcanzó en el 88,6 % y 71,9 % de pacientes tratados con RT convencional y RTEF respectivamente. Por lo tanto, las dos modalidades de RT analizadas en este trabajo son válidas y efectivas como tratamiento de la EC recidivante o persistente.
3. Aunque la tasa de remisión lograda mediante la modalidad de RT convencional ha resultado ligeramente superior a la lograda mediante la modalidad de RTEF, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Además, la concurrencia de circunstancias ajenas a los procedimientos terapéuticos justifica gran parte de esta diferencia.
4. El tiempo transcurrido desde el tratamiento hasta la consecución de la remisión hormonal fue muy similar para ambas modalidades de RT y osciló en torno a los 23 meses, comparable a lo descrito en la literatura. No obstante, la existencia de remisiones tardías hacen aconsejable esperar un plazo no inferior a 5 años antes de concluir que el tratamiento con RT ha fracasado.
5. La presencia de un macroadenoma hipofisario frente a la ausencia de lesión tumoral visible al diagnóstico de la enfermedad fue un factor pronóstico negativo para alcanzar la remisión hormonal de la enfermedad en la serie de RTEF. Ninguno de los otros factores estudiados en este grupo o en el grupo de RT convencional tuvo valor predictivo sobre la remisión hormonal.
6. El control tumoral se alcanzó en el 91,4 % y 96,5 % de pacientes tratados con RT convencional y RTEF respectivamente, lo que demuestra que ambas modalidades son altamente eficaces en el control morfológico de la lesión.
7. La extensión tumoral extraselar y la presencia de resto tumoral en la prueba de imagen inmediatamente anterior al tratamiento fueron factores pronósticos negativos de control tumoral en la serie de RT convencional. En la serie de RTEF no se pudo efectuar este análisis dado que en todos los pacientes excepto uno se logró el control tumoral.
8. El hipopituitarismo fue la complicación tardía más frecuente con ambas modalidades de tratamiento. Tanto su incidencia como el número de ejes hormonales deficitarios fueron significativamente mayores en el grupo tratado con RT convencional. Este hecho probablemente sea debido a la mejor preservación del tejido sano peritumoral en la modalidad de RTEF. A excepción del tiempo de seguimiento, no

se pudo identificar ningún factor predictivo de desarrollo de hipopituitarismo. Tampoco se ha evidenciado un umbral de tiempo de seguimiento a partir del cual la incidencia de nuevas deficiencias sea nula.

9. La frecuencia de ACV, disfunción cognitiva (trastornos mnésicos), radionecrosis cerebral y lesiones cavernomatosas fue mayor en el grupo tratado mediante RT convencional que en el grupo tratado mediante RTEF. No obstante, el escaso número de casos y la ausencia de evaluación formal de algunas de estas complicaciones no permite atribuir esta diferencia al tipo de tratamiento recibido.

10. No se constató ningún caso de neuropatía óptica, neuropatía craneal ni afectación visual atribuibles a la irradiación. El mantenimiento de los parámetros de irradiación por debajo de los límites de tolerancia máxima de estructuras críticas, como la vía óptica, probablemente sea la causa de estos óptimos resultados. Tampoco se detectó ningún segundo tumor intracraneal radioinducido.

11. La frecuencia de recidiva de la enfermedad tras la consecución de la remisión fue del 6,4% en la serie de RT convencional y del 8,6 % en la serie de RTEF. La presencia de resto tumoral en la prueba de imagen inmediatamente anterior al tratamiento se identificó como factor predictor de recidiva. Tres de las cuatro recidivas fueron de naturaleza tanto bioquímica como radiológica y la enfermedad mostró en estos casos un comportamiento altamente agresivo.

12. La mortalidad fue del 8,5% en el grupo de RT convencional y de 9,4% en el grupo de RTEF. Solo un paciente falleció como consecuencia de la progresión tumoral; en el resto de los casos la causa de mortalidad fue ajena a la EC.

7. BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Aron DC. Cushing's Syndrome from Bedside to Bench and Back: A Historical Perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005;34:257-269.
2. Mehta GU, Lonser RR, Oldfield EH. The history of pituitary surgery for Cushing disease. *J Neurosurg.* 2012;116:261-268.
3. Morris D, Grossman A, Nieman L. Cushing's Syndrome. In: Jameson JL, DeGroot LJ, eds. *Endocrinology*. Vol 1. 6th ed. Philadelphia: SAUNDERS Elsevier; :282-311.
4. Perez-Rivas LG, Reincke M. Genetics of Cushing's disease: an update. *J Endocrinol Invest.* 2015;([Epub ahead of print]).
5. Theodoropoulou M, Reincke M, Fassnacht M, Komada M. Decoding the genetic basis of Cushing's disease: USP8 in the spotlight. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(4):M73-83.
6. Reincke M, Sbiera S, Hayakawa A, et al. Mutations in the deubiquitinase gene USP8 cause Cushing's disease. *Nat Genet.* 2015;47(1):31-8.
7. Bertagna X, Guignat L, Groussin L, Bertherat J. Cushing's disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23:607-623.
8. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet.* 2006;367:1605-1617.
9. Hermus AR, Pieters GF, Smals AG, et al. Transition from pituitary-dependent to adrenal-dependent Cushing's syndrome. *N Engl J Med.* 1988;318:966-970.
10. Storr HL, Chan LF, Grossman AB, Savage MO. Paediatric Cushing's syndrome: epidemiology, investigation and therapeutic advances. *Trends Endocrinol Metab.* 2007;18:167-174.
11. Ntali G, Grossman A, Karavitaki N. Clinical and biochemical manifestations of Cushing's. *Pituitary.* 2015;18(2):181-187.
12. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, et al. Diagnosis and Complications of Cushing's Syndrome: A Consensus Statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5593-5602.
13. Shaker JL, Lukert BP. Osteoporosis Associated with Excess Glucocorticoids. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005;34:341-356.
14. Starkman MN. Neuropsychiatric Findings in Cushing Syndrome and Exogenous Glucocorticoid Administration. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2013;42:477-488.

15. Feelders RA, Pulgar SJ, Kempel A, Pereira AM. The burden of Cushing's disease: clinical and health-related quality of life aspects. *Eur J Endocrinol.* 2012;167:311-326.
16. Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, et al. Mortality in patients with pituitary disease. *Endocr Rev.* 2010;31(3):301-342.
17. Pivonello R, Faggiano A, Lombardi G, Colao A. The Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk in Cushing's Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005;34:327-339.
18. Findling JW, Raff H. Screening and Diagnosis of Cushing's Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005;34:385-402.
19. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The Diagnosis and Differential Diagnosis of Cushing's Syndrome and Pseudo-Cushing's States. *Endocr Rev.* 1998;19:647-672.
20. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, et al. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1526-1540.
21. Lindsay JR, Nieman LK. Differential Diagnosis and Imaging in Cushing's Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005;34:403-421.
22. Nieman LK, Oldfield EH, Wesley R, Chrousos GP, Loriaux DL, Cutler Jr. GB. A simplified morning ovine corticotropin-releasing hormone stimulation test for the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77:1308-1312.
23. Newell-Price J, Morris DG, Drake WM, et al. Optimal Response Criteria for the Human CRH Test in the Differential Diagnosis of ACTH-Dependent Cushing's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1640-1645.
24. Oldfield EH, Doppman JL, Nieman LK, et al. Petrosal sinus sampling with and without corticotropin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *N Engl J Med.* 1991;325:897-905.
25. Lopez J, Barcelo B, Lucas T, et al. Petrosal sinus sampling for diagnosis of Cushing's disease: evidence of false negative results. *Clin Endocrinol.* 1996;45:147-156.
26. Colao A, Faggiano A, Pivonello R, Giraldi FP, Cavagnini F, Lombardi G. Inferior petrosal sinus sampling in the differential diagnosis of Cushing's syndrome: results of an Italian multicenter study. *Eur J Endocrinol.* 2001;144:499-507.
27. Tsagarakis S, Tsigos C, Vasiliou V, et al. The desmopressin and combined CRH-desmopressin tests in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome: constraints imposed by the expression of V2 vasopressin receptors in

- tumors with ectopic ACTH secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1646-1653.
28. Daniel E, Newell-Price JDC. Diagnosis of Cushing's disease. *Pituitary.* 2015;18(2):206-10.
 29. Biller BM, Grossman AB, Stewart PM, et al. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2454-2462.
 30. Lamas Oliveira C, Estrada García J. Tratamiento de la enfermedad de Cushing. Cirugía transesfenoidal y radioterapia hipofisaria. *Endocrinol y Nutr.* 2009;56:123-131.
 31. Buchfelder M, Schlaffer S. Pituitary surgery for Cushing's disease. *Neuroendocrinology.* 2010;92 Suppl 1:102-106.
 32. Utz AL, Swearingen B, Biller BM. Pituitary surgery and postoperative management in Cushing's disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005;34:459-78, xi.
 33. Atkinson AB, Kennedy A, Wiggam MI, McCance DR, Sheridan B. Long-term remission rates after pituitary surgery for Cushing's disease: the need for long-term surveillance. *Clin Endocrinol.* 2005;63:549-559.
 34. Estrada J, Garcia-Uria J, Lamas C, et al. The complete normalization of the adrenocortical function as the criterion of cure after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:5695-5699.
 35. Patil CG, Prevedello DM, Lad SP, et al. Late recurrences of Cushing's disease after initial successful transsphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:358-362.
 36. Lindsay JR, Oldfield EH, Stratakis CA, Nieman LK. The postoperative basal cortisol and CRH tests for prediction of long-term remission from Cushing's disease after transsphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:2057-2064.
 37. Hassan-Smith ZK, Sherlock M, Reulen RC, et al. Outcome of Cushing's disease following transsphenoidal surgery in a single center over 20 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1194-1201.
 38. Alexandraki KI, Kaltsas GA, Isidori AM, et al. Long-term remission and recurrence rates in Cushing's disease: predictive factors in a single-centre study. *Eur J Endocrinol.* 2013;168:639-648.
 39. Hofmann BM, Hlavac M, Martinez R, Buchfelder M, Muller OA, Fahlbusch R. Long-term results after microsurgery for Cushing disease: experience with 426 primary operations over 35 years. *J Neurosurg.* 2008;108:9-18.

40. Valassi E, Biller BM, Swearingen B, et al. Delayed remission after transsphenoidal surgery in patients with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:601-610.
41. Cannavo S, Almoto B, Dall'Asta C, et al. Long-term results of treatment in patients with ACTH-secreting pituitary macroadenomas. *Eur J Endocrinol.* 2003;149:195-200.
42. Yamada S, Fukuhara N, Nishioka H, et al. Surgical management and outcomes in patients with Cushing disease with negative pituitary magnetic resonance imaging. *World Neurosurg.* 2012;77:525-532.
43. Rees DA, Hanna FW, Davies JS, Mills RG, Vafidis J, Scanlon MF. Long-term follow-up results of transsphenoidal surgery for Cushing's disease in a single centre using strict criteria for remission. *Clin Endocrinol.* 2002;56:541-551.
44. Bochicchio D, Losa M, Buchfelder M. Factors influencing the immediate and late outcome of Cushing's disease treated by transsphenoidal surgery: a retrospective study by the European Cushing's Disease Survey Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:3114-3120.
45. Lamas Oliveira C. Enfermedad de Cushing: resultados del tratamiento quirúrgico y análisis del factores pronósticos de curación y recidiva en el seguimiento a largo plazo. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Madrid. 2004.
46. Rutkowski MJ, Breshears JD, Kunwar S, Aghi MK, Blevins LS. Approach to the postoperative patient with Cushing's disease. *Pituitary.* 2015;18(2):232-7.
47. Graverson D, Vestergaard P, Stochholm K, Gravholt CH, Jorgensen JO. Mortality in Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med.* 2012;23:278-282.
48. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, et al. Mortality in patients treated for Cushing's disease is increased, compared with patients treated for nonfunctioning pituitary macroadenoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:976-981.
49. Bourdeau I, Bard C, Forget H, Boulanger Y, Cohen H, Lacroix A. Cognitive Function and Cerebral Assessment in Patients Who Have Cushing's Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005;34:357-369.
50. Bertagna X, Guignat L. Approach to the Cushing's disease patient with persistent/recurrent hypercortisolism after pituitary surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:1307-1318.
51. Liu JK, Fleseriu M, Delashaw Jr. JB, Ciric IS, Couldwell WT. Treatment options for Cushing disease after unsuccessful transsphenoidal surgery. *Neurosurg Focus.* 2007;23:E8.
52. Liubinas S V, Porto LD, Kaye AH. Management of recurrent Cushing's disease. *J Clin Neurosci.* 2011;18:7-12.

53. Valderrábano P, Aller J, García-Valdecasas L, et al. Results of repeat transsphenoidal surgery in Cushing's disease. Long-term follow-up. *Endocrinol y Nutr.* 2014;61(4):176-83.
54. Locatelli M, Vance ML, Laws ER. Clinical review: the strategy of immediate reoperation for transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5478-5482.
55. Ram Z, Nieman LK, Cutler Jr. GB, Chrousos GP, Doppman JL, Oldfield EH. Early repeat surgery for persistent Cushing's disease. *J Neurosurg.* 1994;80:37-45. doi:10.3171/jns.1994.80.1.0037.
56. Friedman RB, Oldfield EH, Nieman LK, et al. Repeat transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Neurosurg.* 1989;71:520-527.
57. Hofmann BM, Hlavac M, Kreutzer J, Grabenbauer G, Fahlbusch R. Surgical treatment of recurrent Cushing's disease. *Neurosurgery.* 2006;58:1108-1118.
58. 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;102:1004-1012.
59. Fleseriu M. Medical management of persistent and recurrent cushing disease. *Neurosurg Clin N Am.* 2012;23:653-668.
60. Feelders RA, Hofland LJ, de Herder WW. Medical treatment of Cushing's syndrome: adrenal-blocking drugs and ketoconazole. *Neuroendocrinology.* 2010;92 Suppl 1:111-115.
61. 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;158(1):91-9.
62. Sonino N, Boscaro M, Paoletta A, Mantero F, Ziliotto D. Ketoconazole treatment in Cushing's syndrome: experience in 34 patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1991;35(4):347-52.
63. Castinetti F, Guignat L, Giraud P, et al. Ketoconazole in Cushing's Disease: is it worth a try? *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(5):1623-30.
64. Feelders RA, Hofland LJ. Medical treatment of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:425-438.
65. Preda VA, Sen J, Karavitaki N, Grossman AB. Etomidate in the management of hypercortisolaemia in Cushing's syndrome: a review. *Eur J Endocrinol.* 2012;167:137-143.
66. Fleseriu M, Petersenn S. New avenues in the medical treatment of Cushing's disease: corticotroph tumor targeted therapy. *J Neurooncol.* 2013;114:1-11.

67. Boscaro M, Ludlam WH, Atkinson B, et al. Treatment of pituitary-dependent Cushing's disease with the multireceptor ligand somatostatin analog pasireotide (SOM230): a multicenter, phase II trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(1):115-22.
68. Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, et al. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. *N Engl J Med.* 2012;366:914-924.
69. Pivonello R, De Martino MC, Cappabianca P, et al. The medical treatment of Cushing's disease: effectiveness of chronic treatment with the dopamine agonist cabergoline in patients unsuccessfully treated by surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:223-230.
70. Godbout A, Manavela M, Danilowicz K, Beauregard H, Bruno OD, Lacroix A. Cabergoline monotherapy in the long-term treatment of Cushing's disease. *Eur J Endocrinol.* 2010;163:709-716.
71. Halperin I, Aller J, Varela C, et al. No clinically significant valvular regurgitation in long-term cabergoline treatment for prolactinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77(2):275-80.
72. Caputo C, Prior D, Inder WJ. The need for annual echocardiography to detect cabergoline-associated valvulopathy in patients with prolactinoma: a systematic review and additional clinical data. *lancet Diabetes Endocrinol.* 2014.
73. Ortiz LD, Syro L V, Scheithauer BW, et al. Temozolomide in aggressive pituitary adenomas and carcinomas. *Clin (Sao Paulo).* 2012;67 Suppl 1:119-123.
74. Tatar Z, Thivat E, Planchat E, et al. Temozolomide and unusual indications: review of literature. *Cancer Treat Rev.* 2013;39:125-135.
75. Castinetti F, Conte-Devolx B, Brue T. Medical treatment of Cushing's syndrome: glucocorticoid receptor antagonists and mifepristone. *Neuroendocrinology.* 2010;92 Suppl 1:125-130.
76. Fleseriu M, Biller BMK, Findling JW, et al. Mifepristone, a Glucocorticoid Receptor Antagonist, Produces Clinical and Metabolic Benefits in Patients with Cushing's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:2039-2049.
77. Vilar L, Naves LA, Machado MC, Bronstein MD. Medical combination therapies in Cushing's disease. *Pituitary.* 2015;18(2):253-62.
78. Feelders RA, de Bruin C, Pereira AM, et al. Pasireotide alone or with cabergoline and ketoconazole in Cushing's disease. *N Engl J Med.* 2010;362(19):1846-8.
79. Smith PW, Turza KC, Carter CO, Vance ML, Laws ER, Hanks JB. Bilateral Adrenalectomy for Refractory Cushing Disease: A Safe and Definitive Therapy. *J Am Coll Surg.* 2009;208:1059-1064.

80. Young Jr. WF, Thompson GB. Laparoscopic adrenalectomy for patients who have Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005;34:489-99, xi.
81. Ritzel K, Beuschlein F, Mickisch A, et al. Clinical review: Outcome of bilateral adrenalectomy in Cushing's syndrome: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(10):3939-48.
82. Wouters BG, Begg AC. Irradiation-induced damage and the DNA damage response. In: Joiner MC, Van Der Kogel AJ, eds. *Basic Clinical Radiobiology.* 4th ed. Great Britain: University Press/Hodder Arnold; 2009:11-26.
83. IAEA IAEA. Minimum Essential Syllabus for Radiobiology. In: IAEA, ed. *Radiation Biology: A Handbook for Teachers and Students.* Vienna; 2010:13-56.
84. Podgorsak EB. Basic Radiation Physics. In: Podgorsak EB, ed. *Radiation oncology physics: A handbook for teachers and students.* Vienna: International Atomic Energy Agency.; 2005:1-43.
85. Suntharalingam N, Podgorsak EB, Hendry JH. Basic radiobiology. In: Podgorzak EB, ed. *Radiation oncology physics: A handbook for teachers and students.* Vienna.: IAEA; 2005:485-504.
86. Joiner MC, Van Der Kogel AJ, Steel GG. Introduction: the significance of radiobiology and radiotherapy for cancer treatment. In: Joiner MC, Van Der Kogel AJ, eds. *Basic Clinical Radiobiology.* 4th ed. Great Britain: University Press/Hodder Arnold; 2009:1-10.
87. IAEA IAEA. Extra Module for Radiation Oncologists. In: IAEA, ed. *Radiation Biology: A Handbook for Teachers and Students.* Vienna: International Atomic Energy Agency; 2010:57-199.
88. Wouters BG. Cell death after irradiation: how, when and why cells die. In: Joiner MC, Van Der Kogel AJ, eds. *Basic Clinical Radiobiology.* 4th ed. Great Britain: University Press/Hodder Arnold; 2009:27-40.
89. O'Connor MM, Mayberg MR. Effects of radiation on cerebral vasculature: a review. *Neurosurgery.* 2000;46(1):138-49; discussion 150-1.
90. Zips D. Tumour growth and response to radiation. In: Joiner MC, Van Der Kogel AJ, eds. *Basic Clinical Radiobiology.* 4th ed. Great Britain: University Press/Hodder Arnold; 2009:78-101.
91. Horsman MR, Wouters BG, Joiner MC, Overgaard J. The oxygen effect and fractionated radiotherapy. In: Joiner MC, Van Der Kogel AJ, eds. *Basic Clinical Radiobiology.* 4th ed. Great Britain: University Press/Hodder Arnold; 2009:207-216.
92. Dörr W. Pathogenesis of normal tissue side effects. In: Joiner MC, Van Der Kogel AJ, eds. *Basic Clinical Radiobiology.* 4th ed. Great Britain: University Press/Hodder Arnold; 2009:169-190.

93. Magallón R, López E. Radiocirugía. Radioterapia Estereotáxica Craneal y Corporal. In: Herruzo, I. Romero, J. Palacios, A. Mañas, A. Samper, P. Bayo E, ed. *Libro Blanco SEOR XXI*. Editores Médicos, S.A. EDIMSA; 2010:141-163.
94. Rodemann HP, Blaese MA. Responses of normal cells to ionizing radiation. *Semin Radiat Oncol*. 2007;17(2):81-8.
95. Murphy ES, Xie H, Merchant TE, Yu JS, Chao ST, Suh JH. Review of cranial radiotherapy-induced vasculopathy. *J Neurooncol*. 2015;122:421-9.
96. Dörr W, Van der Kogel AJ. The volume effect in radiotherapy. In: Joiner MC, Van Der Kogel AJ, eds. *Basic Clinical Radiobiology*. 4th ed. Great Britain: University Press/Hodder Arnold; 2009:191-206.
97. Murovic J, Chang S. Neurocognitive changes in pituitary adenoma patients after fractionated external beam radiotherapy versus gamma knife radiosurgery. *World Neurosurg*. 2012;78:53-57.
98. Brown JM, Carlson DJ, Brenner DJ. The tumor radiobiology of SRS and SBRT: are more than the 5 Rs involved? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;88:254-262.
99. Dorr W. Time factors in normal-tissue responses to irradiation. In: Joiner MC, Van Der Kogel AJ, eds. *Basic Clinical Radiobiology*. 4th ed. Great Britain: University Press/Hodder Arnold; 2009:149-157.
100. Parker W, Patrocinio H. Clinical treatment planning in external photon beam radiotherapy. In: Podgorsak EB, ed. *Radiation oncology physics: a handbook for teachers and students*. Vienna: International Atomic Energy Agency (IAEA); 2005:219-272.
101. Roberge D, Shenouda G, Souhami L. Pituitary. In: Halperin EC, Perez CA, Brady LW, eds. *Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2008:1556-1582.
102. Sheehan JP, Xu Z, Lobo MJ. External beam radiation therapy and stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas. *Neurosurg Clin N Am*. 2012;23:571-586.
103. Purdy JA. Three-dimensional conformal radiation therapy: physics, treatment planning, and clinical aspects. In: Halperin EC, Perez CA, Brady LW, eds. *Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2008:505-550.
104. Welsh L, Ajithkumar T, Brada M. Radiotherapy for pituitary and hypothalamic tumours. Grossman A, De Groot LJ, Beck-Peccoz P, eds. *Pituit Dis Neuroendocrinol*. 2013;2014. Available at: <http://www.endotext.org/chapter/radiotherapy-for-pituitary-and-hypothalamic-tumours/>.

105. ICRU IC on RU. *Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (supplement to ICRU Report 50)*. ICRU Report 62. Bethesda: International Commission On Radiation Units and Measurements.; 1999.
106. Podgorsak EB. Treatment machines for external beam radiotherapy. In: Podgorsak EB, ed. *Radiation oncology physics: a handbook for teachers and students*. Vienna: International Atomic Energy Agency (IAEA); 2005:123-160.
107. Flickinger JC, Niranjan A. Stereotactic radiosurgery and radiotherapy. In: Halperin EC, Perez CA, Brady LW, eds. *Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2008:788-804.
108. Podgorsak EB, Podgorsak MB. Special procedures and techniques in radiotherapy. In: Podgorsak EB, ed. *Radiation oncology physics: a handbook for teachers and students*. Vienna.: International Atomic Energy Agency (IAEA); 2005:505-548.
109. Webb S. Delivery of intensity-modulated radiation therapy including compensation for organ motion. In: Lemoigne Y, Caner A, eds. *Radiotherapy and Brachytherapy*. Dordrecht: Springer; 2009:141-161.
110. Clifford Chao KS, Mohan R, Lee NA, et al. Intensity-modulated radiation treatment techniques and clinical applications. In: Halperin EC, Perez CA, Brady LW, eds. *Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2008:551-586.
111. Mell LK, Pawlicki T, Jiang SB, Mundt AJ. Image-guided radiation therapy. In: Halperin EC, Perez CA, Brady LW, eds. *Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2008:587-632.
112. 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.
113. Darzy KH. Radiation-induced hypopituitarism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2013;20:342-353.
114. Fernandez A, Brada M, Zabuliene L, Karavitaki N, Wass JA. Radiation-induced hypopituitarism. *Endocr Relat Cancer*. 2009;16:733-772.
115. Littlely MD, Shalet SM, Beardwell CG, Robinson EL, Sutton ML. Radiation-induced hypopituitarism is dose-dependent. *Clin Endocrinol*. 1989;31:363-373.
116. Darzy KH, Pezzoli SS, Thorner MO, Shalet SM. Cranial irradiation and growth hormone neurosecretory dysfunction: a critical appraisal. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(5):1666-72.

117. Xu Z, Lee Vance M, Schlesinger D, Sheehan JP. Hypopituitarism after stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas. *Neurosurgery*. 2013;72:630-637.
118. Castinetti F, Nagai M, Morange I, et al. Long-term results of stereotactic radiosurgery in secretory pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(9):3400-7.
119. Hoybye C, Grenback E, Rahn T, Degerblad M, Thoren M, Hulting AL. Adrenocorticotrophic hormone-producing pituitary tumors: 12- to 22-year follow-up after treatment with stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery*. 2001;49:282-284.
120. Marek J, Jezková J, Hána V, et al. Is it possible to avoid hypopituitarism after irradiation of pituitary adenomas by the Leksell gamma knife? *Eur J Endocrinol*. 2011;164(2):169-78.
121. Vladyka V, Liscák R, Novotný J, Marek J, Jezková J. Radiation tolerance of functioning pituitary tissue in gamma knife surgery for pituitary adenomas. *Neurosurgery*. 2003;52(2):309-16.
122. Liscak R, Jezkova J, Marek J. Stereotactic radiosurgery of pituitary adenomas. *Neurosurg Clin N Am*. 2013;24:509-519.
123. Elson A, Bovi J, Kaur K, Maas D, Sinson G, Schultz C. Effect of treatment modality on the hypothalamic-pituitary function of patients treated with radiation therapy for pituitary adenomas: hypothalamic dose and endocrine outcomes. *Front Oncol*. 2014;4:73.
124. Feigl GC, Bonelli CM, Berghold A, Mokry M. Effects of gamma knife radiosurgery of pituitary adenomas on pituitary function. *J Neurosurg*. 2002;97(5 Suppl):415-21.
125. 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;113 Suppl:153-59.
126. Brada M, Burchell L, Ashley S, Traish D. The incidence of cerebrovascular accidents in patients with pituitary adenoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;45:693-698.
127. Erridge SC, Conkey DS, Stockton D, et al. Radiotherapy for pituitary adenomas: long-term efficacy and toxicity. *Radiother Oncol*. 2009;93(3):597-601.
128. Flickinger JC, Nelson PB, Taylor FH, Robinson A. Incidence of cerebral infarction after radiotherapy for pituitary adenoma. *Cancer*. 1989;63(12):2404-8.
129. Sattler MG, Vroomen PC, Sluiter WJ, et al. Incidence, causative mechanisms, and anatomic localization of stroke in pituitary adenoma patients treated with

- postoperative radiation therapy versus surgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;87:53-59.
130. Brada M, Ashley S, Ford D, Traish D, Burchell L, Rajan B. Cerebrovascular mortality in patients with pituitary adenoma. *Clin Endocrinol.* 2002;57:713-717.
 131. Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, et al. Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. *Lancet.* 2001;357(9254):425-31.
 132. Erfurth EM, Bulow B, Svahn-Tapper G, et al. Risk factors for cerebrovascular deaths in patients operated and irradiated for pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4892-4899.
 133. Ayuk J, Clayton RN, Holder G, Sheppard MC, Stewart PM, Bates AS. Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum insulin-like growth factor-I concentrations, predict excess mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(4):1613-7.
 134. Nimjee SM, Powers CJ, Bulsara KR. Review of the literature on de novo formation of cavernous malformations of the central nervous system after radiation therapy. *Neurosurg Focus.* 2006;21(1):e4.
 135. Heckl S, Aschoff A, Kunze S. Radiation-induced cavernous hemangiomas of the brain: A late effect predominantly in children. *Cancer.* 2002;94(12):3285-3291.
 136. Viegas C, Santiago B, Tomé JB, Sá MC. De Novo Cavernous Malformation after Radiosurgery. *Open J Mod Neurosurg.* 2013;03(01):1-3.
 137. Cahan WG, Woodard HQ, Higinbotham NL, Stewart FW, Coley BL. Sarcoma arising in irradiated bone: report of eleven cases. 1948. *Cancer.* 1998;82(1):8-34.
 138. Patel TR, Chiang VLS. Secondary neoplasms after stereotactic radiosurgery. *World Neurosurg.* 81(3-4):594-9.
 139. Minniti G, Traish D, Ashley S, Gonsalves A, Brada M. Risk of second brain tumor after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma: update after an additional 10 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:800-804.
 140. Erfurth EM, Bulow B, Mikoczy Z, Svahn-Tapper G, Hagmar L. Is there an increase in second brain tumours after surgery and irradiation for a pituitary tumour? *Clin Endocrinol.* 2001;55:613-616.
 141. Sattler MG, van Beek AP, Wolffenbuttel BH, et al. The incidence of second tumours and mortality in pituitary adenoma patients treated with postoperative radiotherapy versus surgery alone. *Radiother Oncol.* 2012;104:125-130.
 142. Abs R, Parizel PM, Willems PJ, et al. The association of meningioma and pituitary adenoma: report of seven cases and review of the literature. *Eur Neurol.* 1993;33(6):416-22.

143. Abboud SE, Wolansky LJ, Manjila S V, et al. Histologically Proven Radiation-Induced Brainstem Glioma 93 Months After External Beam Radiotherapy for Pituitary Macroadenoma: Radiation Treatment Dose and Volume Correlation. *J Neuroimaging*. 2014;25:674-6.
144. Tooze A, Gittoes NJ, Jones CA, Toogood AA. Neurocognitive consequences of surgery and radiotherapy for tumours of the pituitary. *Clin Endocrinol*. 2009;70:503-511.
145. Lecumberri B, Estrada J, García-Uría J, et al. Neurocognitive long-term impact of two-field conventional radiotherapy in adult patients with operated pituitary adenomas. *Pituitary*. 2015;([Epub ahead of print]).
146. Peace KA, Orme SM, Padayatty SJ, Godfrey HP, Belchetz PE. Cognitive dysfunction in patients with pituitary tumour who have been treated with transfrontal or transsphenoidal surgery or medication. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;49(3):391-6.
147. Van Beek AP, van den Bergh ACM, van den Berg LM, et al. Radiotherapy is not associated with reduced quality of life and cognitive function in patients treated for nonfunctioning pituitary adenoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68(4):986-91.
148. Noad R, Narayanan KR, Howlett T, Lincoln NB, Page RC. Evaluation of the effect of radiotherapy for pituitary tumours on cognitive function and quality of life. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2004;16:233-237.
149. Parhar PK, Duckworth T, Shah P, et al. Decreasing temporal lobe dose with five-field intensity-modulated radiotherapy for treatment of pituitary macroadenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;78(2):379-84.
150. Jalali R, Mallick I, Dutta D, et al. Factors influencing neurocognitive outcomes in young patients with benign and low-grade brain tumors treated with stereotactic conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;77(4):974-9.
151. Hsiao K-Y, Yeh S-A, Chang C-C, Tsai P-C, Wu J-M, Gau J-S. Cognitive function before and after intensity-modulated radiation therapy in patients with nasopharyngeal carcinoma: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;77(3):722-6.
152. Gondi V, Hermann BP, Mehta MP, Tomé WA. Hippocampal Dosimetry Predicts Neurocognitive Function Impairment After Fractionated Stereotactic Radiotherapy for Benign or Low-Grade Adult Brain Tumors. *Int J Radiat Oncol*. 2013;85(2):348-354.
153. Ballian N, Androulakis II, Chatzistefanou K, Samara C, Tsiveriotis K, Kaltsas GA. Optic neuropathy following radiotherapy for Cushing's disease: case report and literature review. *Horm*. 2010;9:269-273.

154. Danesh-Meyer H V. Radiation-induced optic neuropathy. *J Clin Neurosci*. 2008;15:95-100.
155. Mayo C, Martel MK, Marks LB, Flickinger J, Nam J, Kirkpatrick J. Radiation dose-volume effects of optic nerves and chiasm. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3 Suppl):S28-35.
156. Boschetti M, De Lucchi M, Giusti M, et al. Partial visual recovery from radiation-induced optic neuropathy after hyperbaric oxygen therapy in a patient with Cushing disease. *Eur J Endocrinol*. 2006;154:813-818.
157. Parsons JT, Fitzgerald CR, Hood CI, Ellingwood KE, Bova FJ, Million RR. The effects of irradiation on the eye and optic nerve. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1983;9(5):609-22.
158. Tishler RB, Loeffler JS, Lunsford LD, et al. Tolerance of cranial nerves of the cavernous sinus to radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;27(2):215-21.
159. Stafford SL, Pollock BE, Leavitt JA, et al. A study on the radiation tolerance of the optic nerves and chiasm after stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55(5):1177-81.
160. Ove R, Kelman S, Amin PP, Chin LS. Preservation of visual fields after perisellar gamma-knife radiosurgery. *Int J Cancer*. 2000;90(6):343-50.
161. Leavitt JA, Stafford SL, Link MJ, Pollock BE. Long-term evaluation of radiation-induced optic neuropathy after single-fraction stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;87:524-527.
162. Sheehan JP, Niranjan A, Sheehan JM, et al. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: an intermediate review of its safety, efficacy, and role in the neurosurgical treatment armamentarium. *J Neurosurg*. 2005;102:678-691.
163. Mahmoud-Ahmed AS, Suh JH. Radiation therapy for Cushing's disease: a review. *Pituitary*. 2002;5:175-180.
164. Yovino S, Kwok Y, Regine W. Brain and Cranial Nerves. In: Rubin P, Constine LS, Marks LB, eds. *ALERT • Adverse Late Effects of Cancer Treatment SE - 1*. Medical Radiology. Springer Berlin Heidelberg; 2014:1-20.
165. Grattan-Smith PJ, Morris JG, Langlands AO. Delayed radiation necrosis of the central nervous system in patients irradiated for pituitary tumours. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55:949-955.
166. Vance ML. Pituitary radiotherapy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2005;34:479-87, xi.
167. Vance ML. Cushing's disease: radiation therapy. *Pituitary*. 2009;12:11-14.

168. Orth DN, Liddle GW. Results of treatment in 108 patients with Cushing's syndrome. *N Engl J Med*. 1971;285:243-247.
169. Sharpe GF, Kendall-Taylor P, Prescott RW, et al. Pituitary function following megavoltage therapy for Cushing's disease: long term follow up. *Clin Endocrinol*. 1985;22:169-177.
170. Howlett TA, Plowman PN, Wass JA, Rees LH, Jones AE, Besser GM. Megavoltage pituitary irradiation in the management of Cushing's disease and Nelson's syndrome: long-term follow-up. *Clin Endocrinol*. 1989;31:309-323.
171. Ahmed SR, Shalet SM, Beardwell CG, Sutton ML. Treatment of Cushing's disease with low dose radiation therapy. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;289:643-646.
172. Littlely MD, Shalet SM, Beardwell CG, Ahmed SR, Sutton ML. Long-term follow-up of low-dose external pituitary irradiation for Cushing's disease. *Clin Endocrinol*. 1990;33:445-455.
173. Murayama M, Yasuda K, Minamori Y, Mercado-Asis LB, Yamakita N, Miura K. Long term follow-up of Cushing's disease treated with reserpine and pituitary irradiation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;75:935-942.
174. Schteingart DE, Tsao HS, Taylor CI, McKenzie A, Victoria R, Therrien BA. Sustained remission of Cushing's disease with mitotane and pituitary irradiation. *Ann Intern Med*. 1980;92:613-619.
175. Nagesser SK, van Seters AP, Kievit J, et al. Treatment of pituitary-dependent Cushing's syndrome: long-term results of unilateral adrenalectomy followed by external pituitary irradiation compared to transsphenoidal pituitary surgery. *Clin Endocrinol*. 2000;52:427-435.
176. Estrada J, Boronat M, Mielgo M, et al. The long-term outcome of pituitary irradiation after unsuccessful transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *N Engl J Med*. 1997;336:172-177.
177. Minniti G, Osti M, Jaffrain-Rea ML, Esposito V, Cantore G, Maurizi Enrici R. Long-term follow-up results of postoperative radiation therapy for Cushing's disease. *J Neurooncol*. 2007;84:79-84.
178. Sonino N, Zielesny M, Fava GA, Fallo F, Boscaro M. Risk factors and long-term outcome in pituitary-dependent Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:2647-2652.
179. Blevins Jr. LS, Christy JH, Khajavi M, Tindall GT. Outcomes of therapy for Cushing's disease due to adrenocorticotropin-secreting pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:63-67.

180. Budyal S, Lila AR, Jalali R, et al. Encouraging efficacy of modern conformal fractionated radiotherapy in patients with uncured Cushing's disease. *Pituitary*. 2014;17:60-67.
181. Kim JO, Ma R, Akagami R, et al. Long-term outcomes of fractionated stereotactic radiation therapy for pituitary adenomas at the BC Cancer Agency. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;87:528-533.
182. Colin P, Delemer B, Nakib I, et al. [Unsuccessful surgery of Cushing's disease. Role and efficacy of fractionated stereotactic radiotherapy]. *Neurochirurgie*. 2002;48(2-3 Pt 2):285-93.
183. Colin P, Jovenin N, Delemer B, et al. Treatment of pituitary adenomas by fractionated stereotactic radiotherapy: a prospective study of 110 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;62:333-341.
184. Canon Rodriguez RM, Ortiz de Urbina D, Viera JC, et al. [Fractionated stereotactic-guided radiotherapy in the treatment of pituitary adenomas]. *Clin Transl Oncol*. 2005;7:447-454.
185. Welsh J, Wharam M, Nauta H, Jackson J, Williams J. Stereotactic Radiotherapy for Cushing's Disease and Prolactinoma. *J Radiosurgery*. 1999;2:23-29.
186. Wein L, Dally M, Bach LA. Stereotactic radiosurgery for treatment of Cushing disease: an Australian experience. *Intern Med J*. 2012;42:1153-1156.
187. Mackley HB, Reddy CA, Lee SY, et al. Intensity-modulated radiotherapy for pituitary adenomas: the preliminary report of the Cleveland Clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;67:232-239.
188. Minniti G, Traish D, Ashley S, Gonsalves A, Brada M. Fractionated stereotactic conformal radiotherapy for secreting and nonsecreting pituitary adenomas. *Clin Endocrinol*. 2006;64:542-548.
189. Kopp C, Theodorou M, Poullos N, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy in the treatment of pituitary adenomas. *Strahlenther Onkol*. 2013;189:932-937.
190. Weber DC, Momjian S, Pralong FP, Meyer P, Villemure JG, Pica A. Adjuvant or radical fractionated stereotactic radiotherapy for patients with pituitary functional and nonfunctional macroadenoma. *Radiat Oncol*. 2011;6:169.
191. Kong DS, Lee JI, Lim do 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;110:854-860.
192. Sun DQ, Cheng JJ, Frazier JL, et al. Treatment of pituitary adenomas using radiosurgery and radiotherapy: a single center experience and review of literature. *Neurosurg Rev*. 2010;34:181-189.

193. Wilson PJ, Williams JR, Smee RI. Cushing's disease: a single centre's experience using the linear accelerator (LINAC) for stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy. *J Clin Neurosci.* 2014;21:100-106.
194. Rieken S, Habermehl D, Welzel T, et al. Long term toxicity and prognostic factors of radiation therapy for secreting and non-secreting pituitary adenomas. *Radiat Oncol.* 2013;8:18.
195. 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;50:1279-1286.
196. Mitsumori M, Shrieve DC, Alexander 3rd E, et al. Initial clinical results of LINAC-based stereotactic radiosurgery and stereotactic radiotherapy for pituitary adenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;42:573-580.
197. Elhateer H, Muanza T, Roberge D, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy in the treatment of pituitary macroadenomas. *Curr Oncol.* 2008;15:286-292.
198. McClelland 3rd S, 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;6:177-180.
199. Schalin-Jantti C, Valanne L, Tenhunen M, 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.* 2010;73:72-77.
200. Jalali R, Brada M, Perks JR, et al. Stereotactic conformal radiotherapy for pituitary adenomas: technique and preliminary experience. *Clin Endocrinol.* 2000;52:695-702.
201. Coke C, Andrews DW, Corn BW, et al. Multiple fractionated stereotactic radiotherapy of residual pituitary macroadenomas: initial experience. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1997;69:183-190.
202. Selch MT, Gorgulho A, Lee SP, et al. Stereotactic radiotherapy for the treatment of pituitary adenomas. *Minim Invasive Neurosurg.* 2006;49:150-155.
203. Seo Y, Fukuoka S, Takanashi M, Sasaki T, Suematsu K, Nakamura J. Gamma knife surgery for Cushing's disease. *Surg Neurol.* 1995;43:170-176.
204. 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;70 Suppl 1:110-118.
205. 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;70 Suppl 1:119-126.

206. Wong GK, Leung CH, Chiu KW, et al. LINAC radiosurgery in recurrent Cushing's disease after transsphenoidal surgery: a series of 5 cases. *Minim Invasive Neurosurg.* 2003;46(6):327-30.
207. Degerblad M, Rahn T, Bergstrand G, Thoren M. Long-term results of stereotactic radiosurgery to the pituitary gland in Cushing's disease. *Acta Endocrinol.* 1986;112:310-314.
208. 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.
209. Sheehan JM, Vance ML, Sheehan JP, Ellegala DB, Laws Jr. ER. Radiosurgery for Cushing's disease after failed transsphenoidal surgery. *J Neurosurg.* 2000;93:738-742.
210. Kobayashi T, Kida Y, Mori Y. Gamma knife radiosurgery in the treatment of Cushing disease: long-term results. *J Neurosurg.* 2002;97:422-428.
211. Laws ER, Reitmeyer M, Thapar K, Vance ML. Cushing's disease resulting from pituitary corticotrophic microadenoma. Treatment results from transsphenoidal microsurgery and gamma knife radiosurgery. *Neurochirurgie.* 2002;48(2-3 Pt 2):294-9.
212. 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.
213. Voges J, Kocher M, Runge M, et al. Linear accelerator radiosurgery for pituitary macroadenomas: a 7-year follow-up study. *Cancer.* 2006;107:1355-1364.
214. Castinetti F, Nagai M, Dufour H, et al. Gamma knife radiosurgery is a successful adjunctive treatment in Cushing's disease. *Eur J Endocrinol.* 2007;156:91-98.
215. Jagannathan J, Sheehan JP, Pouratian N, Laws ER, Steiner L, Vance ML. Gamma Knife surgery for Cushing's disease. *J Neurosurg.* 2007;106:980-987.
216. Petit JH, Biller BM, Yock TI, et al. Proton stereotactic radiotherapy for persistent adrenocorticotropin-producing adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:393-399.
217. 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.
218. 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.

219. 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;114:303-309.
220. Grant RA, Whicker M, Lleva R, Knisely JP, Inzucchi SE, Chiang VL. Efficacy and Safety of Higher Dose Stereotactic Radiosurgery for Functional Pituitary Adenomas: A Preliminary Report. *World Neurosurg.* 2014;82(1-2):195-201.
221. Sheehan JP, Xu Z, Salvetti DJ, Schmitt PJ, Vance ML. Results of gamma knife surgery for Cushing's disease. *J Neurosurg.* 2013;119:1486-1492.
222. Jane JA, Vance ML, Woodburn CJ, Laws ER. Stereotactic radiosurgery for hypersecreting pituitary tumors: part of a multimodality approach. *Neurosurg Focus.* 2003;14(5):e12.
223. Marek J, Ježková J, Hána V, et al. Gamma knife radiosurgery for Cushing's disease and Nelson's syndrome. *Pituitary.* 2015;18(3):376-384.
224. Morange-Ramos I, Regis J, Dufour H, et al. Short-term endocrinological results after gamma knife surgery of pituitary adenomas. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1998;70 Suppl 1:127-138.
225. Kim SH, Huh R, Chang JW, Park YG, Chung SS. Gamma Knife radiosurgery for functioning pituitary adenomas. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1999;72 Suppl 1:101-110.
226. 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;44(4):602-7.
227. Tinnel BA, Henderson MA, Witt TC, et al. Endocrine response after gamma knife-based stereotactic radiosurgery for secretory pituitary adenoma. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2008;86(5):292-6.
228. Hayashi M, Chernov M, Tamura N, et al. Gamma Knife robotic microradiosurgery of pituitary adenomas invading the cavernous sinus: treatment concept and results in 89 cases. *J Neurooncol.* 2010;98(2):185-94.
229. 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(3):525-30.
230. Pollock BE, Brown PD, Nippoldt TB, Young WF. Pituitary tumor type affects the chance of biochemical remission after radiosurgery of hormone-secreting pituitary adenomas. *Neurosurgery.* 2008;62(6):1271-6; discussion 1276-8.
231. Castro DG, Cecílio SAJ, Canteras MM. Radiosurgery for pituitary adenomas: evaluation of its efficacy and safety. *Radiat Oncol.* 2010;5:109. doi:10.1186/1748-717X-5-109.

232. Landolt AM, Haller D, Lomax N, et al. Octreotide may act as a radioprotective agent in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(3):1287-9.
233. Landolt AM, Lomax N. Gamma knife radiosurgery for prolactinomas. *J Neurosurg.* 2000;93 Suppl 3:14-8.
234. Petrovich Z, Jozsef G, Yu C, Apuzzo ML. Radiotherapy and stereotactic radiosurgery for pituitary tumors. *Neurosurg Clin N Am.* 2003;14:147-166.
235. Shin M, Kurita H, Sasaki T, et al. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenoma invading the cavernous sinus. *J Neurosurg.* 2000;93 Suppl 3:2-5.
236. Izawa M, Hayashi M, Nakaya K, et al. Gamma knife radiosurgery for pituitary adenomas. *J Neurosurg.* 2000;93 Suppl 3:19-22.
237. 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.
238. Ganz JC, Backlund EO, Thorsen FA. The effects of Gamma Knife surgery of pituitary adenomas on tumor growth and endocrinopathies. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1993;61 Suppl 1:30-37.
239. 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.
240. Hayashi M, Izawa M, Hiyama H, et al. Gamma Knife radiosurgery for pituitary adenomas. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1999;72 Suppl 1:111-118.
241. Inoue HK, Kohga H, Hirato M, et al. Pituitary adenomas treated by microsurgery with or without Gamma Knife surgery: experience in 122 cases. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1999;72 Suppl 1:125-131.
242. Kajiwara K, Saito K, Yoshikawa K, et al. Image-guided stereotactic radiosurgery with the CyberKnife for pituitary adenomas. *Minim Invasive Neurosurg.* 2005;48(2):91-6.
243. Di Chiro G, Nelson KB. The Volume of the sella Turcica. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1962;87:989-1008.
244. De la O Cabanillas M, Guzmán C, Rodríguez P, Morales F, Beato P, Hernández R. [Remission of hypercortisolism after unilateral adrenalectomy in a patient with persistent cushing's disease and macronodular adrenal hyperplasia]. *Endocrinol Nutr.* 2009;56(7):381-3.
245. Nishioka H, Hirano A, Haraoka J, Nakajima N. Histological changes in the pituitary gland and adenomas following radiotherapy. *Neuropathology.* 2002;22(1):19-25.

246. Brada M, Ajithkumar T V, Minniti G. Radiosurgery for pituitary adenomas. *Clin Endocrinol*. 2004;61:531-543.
247. Ding D, Starke RM, Sheehan JP. Treatment paradigms for pituitary adenomas: defining the roles of radiosurgery and radiation therapy. *J Neurooncol*. 2014;117:445-57.
248. 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;102 Suppl:119-123.
249. Storr HL, Plowman PN, Carroll P V, et al. Clinical and endocrine responses to pituitary radiotherapy in pediatric Cushing's disease: an effective second-line treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:34-37.
250. Hughes CR, Storr HL, Grossman AB, Savage MO. *Cushing's Disease*. (Swearingen B, Biller BMK, eds.). Boston, MA: Springer US; 2011.
251. Jennings AS, Liddle GW, Orth DN. Results of Treating Childhood Cushing's Disease with Pituitary Irradiation. *N Engl J Med*. 1977;297(18):957-962.
252. Thorén M, Rahn T, Hallengren B, et al. Treatment of Cushing's disease in childhood and adolescence by stereotactic pituitary irradiation. *Acta Paediatr Scand*. 1986;75(3):388-95.
253. Minniti G, Scaringi C, Amelio D, Maurizi Enrici R. Stereotactic Irradiation of GH-Secreting Pituitary Adenomas. *Int J Endocrinol*. 2012;2012:482861.
254. Trainer PJ, Lawrie HS, Verhelst J, et al. Transsphenoidal resection in Cushing's disease: undetectable serum cortisol as the definition of successful treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993;38(1):73-8.
255. Stalla GK, Stalla J, Loeffler JP, von Werder K, Müller OA. Pharmacological modulation of CRH-stimulated ACTH secretion by ketoconazole. *Horm Metab Res Suppl*. 1987;16:31-6.
256. Stalla GK, Stalla J, Huber M, et al. Ketoconazole inhibits corticotropic cell function in vitro. *Endocrinology*. 1988;122(2):618-23.
257. Terzolo M, Panarelli M, Piovesan A, Torta M, Paccotti P, Angeli A. Ketoconazole treatment in Cushing's disease. Effect on the circadian profile of plasma ACTH and cortisol. *J Endocrinol Invest*. 1988;11(10):717-21.
258. Boscaro M, Sonino N, Rampazzo A, Mantero F. Response of pituitary-adrenal axis to corticotrophin releasing hormone in patients with Cushing's disease before and after ketoconazole treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1987;27:461-7.
259. Chan LF, Storr HL, Plowman PN, et al. Long-term anterior pituitary function in patients with paediatric Cushing's disease treated with pituitary radiotherapy. *Eur J Endocrinol*. 2007;156(4):477-82.

260. Acharya S V, Gopal RA, Goerge J, Menon PS, Bandgar TR, Shah NS. Radiotherapy in paediatric Cushing's disease: efficacy and long term follow up of pituitary function. *Pituitary*. 2010;13(4):293-7.
261. Niwattisaiwong S, Suh JH, Weil RJ, Hamrahan AH. Significant hypercortisolism during fractionated radiotherapy in a patient with a large corticotroph adenoma: a case report and literature review. *Endocr Pract*. 2014;20(9):e166-70.
262. Shimon I, Manisterski Y, Kanner AA. Acute cortisol release during stereotactic fractionated radiotherapy to an ACTH-secreting pituitary macroadenoma. *Pituitary*. 2012;15 Suppl 1:S41-5.
263. Merchant TE, Rose SR, Bosley C, Wu S, Xiong X, Lustig RH. Growth hormone secretion after conformal radiation therapy in pediatric patients with localized brain tumors. *J Clin Oncol*. 2011;29(36):4776-80.
264. Sherlock M, Reulen RC, Alonso AA, et al. ACTH deficiency, higher doses of hydrocortisone replacement, and radiotherapy are independent predictors of mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(11):4216-23.
265. Movsas B, Movsas TZ, Steinberg SM, Okunieff P. Long-term visual changes following pituitary irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;33(3):599-605.
266. Aghi MK, Petit J, Chapman P, et al. Management of recurrent and refractory Cushing's disease with reoperation and/or proton beam radiosurgery. *Clin Neurosurg*. 2008;55:141-144.
267. Cannavò S, Curtò L, Fazio R, et al. Coexistence of growth hormone-secreting pituitary adenoma and intracranial meningioma: a case report and review of the literature. *J Endocrinol Invest*. 1993;16(9):703-8.
268. Curto L, Squadrito S, Almoto B, et al. MRI finding of simultaneous coexistence of growth hormone-secreting pituitary adenoma with intracranial meningioma and carotid artery aneurysms: report of a case. *Pituitary*. 2007;10(3):299-305.
269. Berkmann S, Tolnay M, Hänggi D, Ghaffari A, Gratzl O. Sarcoma of the sella after radiotherapy for pituitary adenoma. *Acta Neurochir (Wien)*. 2010;152(10):1725-35.
270. Hall EJ, Wu C-S. Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;56(1):83-8.
271. Norberg L, Johansson R, Rasmuson T. Pituitary adenomas in northern Sweden: a study on therapy choices and the risk of second primary tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68(5):780-5.

272. Popovic V, Damjanovic S, Micic D, et al. Increased incidence of neoplasia in patients with pituitary adenomas. The Pituitary Study Group. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;49(4):441-5.
273. Bliss P, Kerr GR, Gregor A. Incidence of second brain tumours after pituitary irradiation in Edinburgh 1962-1990. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1994;6(6):361-3.
274. Wassberg C, Thörn M, Yuen J, Ringborg U, Hakulinen T. Second primary cancers in patients with cutaneous malignant melanoma: a population-based study in Sweden. *Br J Cancer*. 1996;73(2):255-9.