

# Papel de la radiocirugía en el tratamiento de los adenomas de hipófisis

S. VILLÀ

Servicio de Oncología Radioterápica.

Los cambios en medicina se introducen y se desarrollan para mejorar, y esta mejoría se concreta en aumentar los índices de curación, en disminuir los índices de efectos secundarios y en conseguir una mayor calidad de vida. Ha sido en esta última década donde se ha asentado definitivamente una nueva técnica de irradiación cerebral llamada radiocirugía (RC) como mejora en el tratamiento de las neoplasias intracraneales. Una de las indicaciones de la RC ha sido y es la de tratar los adenomas hipofisarios.

Los adenomas de la hipófisis son tumores benignos comunes que ocurren en un 10-15% de los tumores intracraneales. La mayoría de pacientes se presentan con efecto de masa, trastorno hormonal o déficit visual<sup>1</sup>. Un 10% son asintomáticos y de hallazgo casual. Su tratamiento convencional pasa por la cirugía radical, la radioterapia externa (RTE) y la administración de un variado arsenal farmacológico. Estos tratamientos han conseguido controlar de manera efectiva la mayoría de lesiones. El tratamiento más eficaz continúa siendo la cirugía radical del adenoma. Sin embargo, el desarrollo de nuevos fármacos más específicos o más activos así como el desarrollo e innovaciones técnicas en los últimos años en la irradiación estereotáxica han de mejorar los resultados clínicos obtenidos.

La eficacia de la RTE sola para el control de los adenomas hipofisarios está bien documentada. Dosis entre 45 y 50 Gy repartidas en varias sesiones han demostrado un buen control lesional. Debido a la lenta respuesta hormonal (meses o años)<sup>1</sup> y al retraso en la reducción del tamaño tumoral en los adenomas no secretores, la RTE se reserva para los pacientes inoperables. Pero, cuando la cirugía es incompleta, permanece como segunda línea de tratamiento con la misma efectividad. Una de las grandes series publicadas, la del Hospital Royal Marsden de Londres, ejemplifica bien los conocimientos adquiridos hasta ahora sobre la RTE en hipófisis<sup>2</sup>. Con 411 pacientes analizados y 20 años de seguimiento, el control tumoral a 10 y 20 años fue del 94 y 88%, respectivamente para la globalidad de la serie, y del 97 y 92% para los adenomas no funcionantes. El único factor pronóstico independiente de control tumoral en la evolución era la hipersecreción hormonal o no del adenoma, con una peor evolución para los adenomas hipersecretores. El deterioro visual atribuible a RTE fue del 1,5% y la aparición de segundos tumores del 1,9% a 20 años. El 50% de los pacientes recibieron tratamiento sustitutivo en 19 años de seguimiento. Brada et al<sup>2</sup> concluyen que estos resultados deberían ser la base para la comparación útil con las técnicas

de irradiación estereotáxica. Ellos mismos se han convertido en uno de los pioneros de dicha innovación tecnológica.

El término de control tumoral ha ido variando a lo largo de los años. Mientras unos autores han considerado el control tumoral como la ausencia de progresión radiológica y estabilización o disminución del nivel hormonal en los adenomas secretores<sup>1</sup>, otros autores exigen la desaparición de la hipersecreción, incluyendo normalización del IGF-I en los pacientes acromegálicos<sup>3,4</sup>. El tipo de hipersecreción ha marcado la respuesta y evolución. Los prolactinomas pueden responder menos que los secretores de GH<sup>1</sup>. En cuanto a la enfermedad de Cushing, hay discrepancias entre distintas series<sup>1,5,6</sup>.

En los tumores no secretores, un punto importante de la sintomatología es el efecto de compresión en el quiasma óptico que requiere de una combinación de cirugía e irradiación en la mayoría de casos. Esta combinación consigue una mejora o estabilización de la agudeza visual<sup>1</sup>.

Los pacientes con cirugía y RTE tienen más problemas neurocognitivos que con una sola alternativa terapéutica, pero no hay diferencias en cuanto a satisfacción en su calidad de vida por parte del enfermo en los seguimientos largos<sup>1</sup>.

El término "radiocirugía" consiste en la administración de una dosis única y elevada de radiación sobre el tumor o lesión a tratar con haces finos convergentes no coplanares de radiación gamma (*gamma knife*), de rayos X (acelerador lineal adaptado) o de partículas pesadas (ciclotrón). En nuestro medio, lo más utilizado es un acelerador lineal adaptado. El término de radioterapia estereotáxica fraccionada (RTEF) define ese mismo tratamiento de alta precisión pero repartiendo la dosis total (fraccionamiento) en varios días, siempre utilizando un acelerador lineal adaptado. Los sistemas de fijación craneal para la técnica estereotáxica son variables. Para la dosis única (RC) se utilizan marcos cruentos que se fijan en el cráneo mediante anestesia local. Al contrario, para el fraccionamiento de la dosis (RTEF) se utiliza la guía estereotáxica en cada fracción de dosis y por tanto se usarán marcos reutilizables no cruentos con fijaciones dentales individualizadas, moldes occipitales, máscaras termoplásticas o acoplamientos nasales o auriculares<sup>7</sup>.

Uno de los términos usados para definir la RC es el de "conformacional" que implica un perfecto acoplamiento de los diferentes haces de irradiación a la forma del blanco a irradiar, es decir, al tumor a tratar, y desde diversos ángulos ("beam eye view"). Este perfecto acoplamiento necesita de un sistema que fije el cráneo (sistema de estereotaxia ya comentado) para poder reproducir las coordenadas en cada paso del proceso. La definición y delimitación del volumen a tratar y de los órganos de riesgo a la irradiación (vías ópticas y tronco cerebral) se consigue con la práctica de una TC y RM con un sistema de fusión de imágenes y la utilización

Correspondencia: Dr. S. Villà.  
Servicio de Oncología Radioterápica.  
Institut Català d'Oncologia.  
08907 Hospitalet, Barcelona.  
Correo electrónico: svilla@ico.scs.es

de sistemas informáticos tridimensionales. Posteriormente, la colocación del paciente en el acelerador lineal o en la unidad gamma y el tratamiento propiamente dicho finalizan el proceso técnico. Las diferencias para decidir entre RC y RTEF están en relación con el tamaño de la lesión tumoral y la vecindad de los órganos críticos. Así, la RTEF estará más indicada en tumores pegados al quiasma y además se conseguirán dosis menores en hipotálamo y lóbulos temporales. En general, los volúmenes de tratamiento son siempre mayores con la técnica de fraccionamiento que con RC<sup>8</sup>.

Según algunas series, cuando no hay compresión de estructuras la RC con *gamma knife* es igual de efectiva que la cirugía transesfenoidal y puede reemplazar a la RTE convencional<sup>5,9</sup>.

Otra ventaja de la RC o la RTEF es que la reirradiación es factible técnica y clínicamente en los casos de recidivas y en aquellos que no tengan opción de tratamiento farmacológico<sup>8</sup>.

Evidentemente, la dosificación es importante para conseguir un control local aceptable. Entre 10 y 14 Gy, dependiendo de la dosis que recibirá el quiasma óptico, son suficientes en RC de dosis única para dicho control, y entre 45 y 50 Gy con fraccionamiento de 2 Gy/día si se administran con RTEF. La dosis y el volumen a irradiar definirán la toxicidad que, generalmente, es más alta con RC que con RTEF. Si partimos de la base que la irradiación estereotáxica logra disminuir la dosis en órganos sanos, el paso siguiente debería ser aumentar la dosis para conseguir respuestas completas mayores y más precoces y evitar déficit hormonales no deseados<sup>10</sup>. Ya tenemos en la práctica clínica nueva tecnología que permite sistemas dinámicos de acoplamiento perfecto a la forma del tumor con mecanismos de micromultiláminas. Además la modulación de intensidad del haz de irradiación y la llamada planificación inversa permiten la disminución muy importante de dosis no deseadas en órganos críticos. Todo ello nos debe llevar a conseguir una mejoría respecto a la RTE convencional.

Nos encontramos en la bibliografía curaciones completas endocrinas del 57% en los primeros análisis con RC<sup>11</sup> y de manera más rápida<sup>12</sup>. Sin embargo, cuando el seguimiento es demasiado corto las tasas de respuesta no son las deseadas. La serie de Morange et al<sup>5</sup> consigue sólo un 20% de respuesta completa de la GH e IGF-I en los primeros meses de seguimiento y ninguna normalización de cifras de prolactina. Parece extrapolarse de este dato que los prolactinomas necesitan dosis única más alta que los pacientes con acromegalia<sup>13</sup>. En cambio, sí tuvieron respuestas completas en cuanto a la normalización de cortisol en orina en la enfermedad de Cushing en casi todos los pacientes. Estos resultados ya se habían observado en la serie de Pittsburg<sup>6</sup> en la cual de los 11 pacientes evaluables con enfermedad de Cushing, ocho conseguían normalización de cortisol con una mediana de seguimiento de apenas dos años. Es importante hacer constar, sin embargo, que no se observa nueva hipersecreción tras respuesta completa y hay una disminución ya durante el primer año<sup>8,9</sup>. El tiempo juega a favor de la efectividad de la RTEF. Las tasas de respuesta endocrinológica objetiva aumentan progresivamente y de manera actuarial. En el estudio multicéntrico francés<sup>10</sup> las tasas de respuesta eran del 53, 75 y 85% a los 24, 48 y 60 meses, respectivamente.

Los porcentajes de control tumoral (sin crecimiento de la imagen radiológica o con reducción de la misma) en los adenomas no secretores son superiores al 90% (91-93%)<sup>8,11</sup> tanto con RC como con RTEF. Sin embargo, parece que con RTEF el porcentaje de control tumoral es menor<sup>8</sup>

(100% con RC frente a 85% con RTEF). Esto se confirma en la serie de Colin et al<sup>10</sup>, estudio multicéntrico francés ya citado de 86 enfermos tratados con RTEF, en el que se objetivó también un incremento en la respuesta tumoral acumulativa en el tiempo pero sin llegar al 100% (42, 69 y 88% a los 24, 48 y 60 meses, respectivamente). Hasta la fecha no es necesario que la dosis única sea muy elevada para un mismo resultado (medianas de 14,5 Gy)<sup>13</sup>.

Pasando a los efectos no deseados, es bien conocido el déficit hormonal en pacientes tratados por adenoma hipofisario<sup>1</sup>. Ya la cirugía deja secuelas permanentes que obligan al paciente a tomar tratamiento sustitutivo. Este déficit aparece pronto en el postoperatorio. Con la cirugía<sup>1</sup>, el panhipopituitarismo es bien controlado. Entre un 20 y un 30% acaban con déficit hormonales tras combinación de cirugía y RTE<sup>14</sup>. Los déficit hormonales tras irradiación aparecen más tarde. Hay una relación entre los niveles previos y los déficit acumulados. Toogood et al<sup>15</sup> demostraron que la caída de valores de GH tras RTE dependía de los niveles previos de hormona en sangre. Ello podía depender del eje hormonal afectado porque no hay el mismo porcentaje de déficit para los prolactinomas irradiados que para los tumores productores de FSH<sup>14</sup>. En la serie de Boston<sup>8</sup>, la incidencia de efectos secundarios endocrinológicos fue similar en los pacientes con RC y los que recibieron RTEF, resultando en una tasa libre de daño hormonal a 3 años del 78,4% (77,1% para RC y 79,9% para RTEF). Estas cifras son parecidas a la serie de Mokry et al<sup>11</sup> donde se aprecia un deterioro de función hipofisaria de un 19% en una serie de 73 pacientes tratados con RC con una mediana de seguimiento de 29 meses.

Se conoce poco acerca de los daños tardíos con RC o RTEF en el aspecto neurocognitivo y hay más información con RTE<sup>1</sup> en series de larga evolución. Hasta ahora los estudios son escasos y el seguimiento relativamente corto para observar afectación neuropsicológica<sup>8</sup>. Es por ello que es necesario un mayor seguimiento para ver si estas técnicas de alta precisión son mucho mejores que la RTE convencional.

Uno de los objetivos de la irradiación estereotáxica es evitar otros efectos secundarios conocidos de la RTE convencional como la radionecrosis de lóbulos temporales o la aparición de segundos tumores<sup>2,8</sup>. En la serie de Boston<sup>8</sup>, la tasa actuarial libre de efectos secundarios no endocrinológicos a 3 años era del 89,7% (72,2% para RC y 100% para RTEF). La dosis en áreas peritumorales es menor con RC por la precisión técnica y la caída del llamado gradiente de radiación, y por lo tanto es de esperar en un futuro la no aparición de segundos tumores y la minimización de trastornos neurocognitivos<sup>12</sup>.

El daño en las vías ópticas (nervios ópticos y quiasma) ha sido una preocupación constante en el quehacer diario al irradiar la hipófisis o áreas vecinas<sup>14</sup>. Es importante controlar la dosis máxima en la vía óptica, que en RC no debe sobrepasar los 8-10 Gy. Cuando se fracciona la dosis total, la tolerancia aumenta y por tanto se puede alcanzar sin problemas dosis de hasta 55 Gy. En este caso es necesario conocer los antecedentes de RTE para no acumular exceso de dosis<sup>5</sup>. Con una buena técnica no se produce daño óptico<sup>9</sup>. Están descritos casos con afectación de pares craneales que se resuelven en la mayoría de casos de manera espontánea o con corticosteroides<sup>5,9</sup>.

A manera de conclusión diríamos que estamos en el buen camino de conseguir la mejoría que todos esperamos en la curación y el aumento de la calidad de vida de estos pacientes. La irradiación siempre se ha de considerar en el esquema terapéutico de un enfermo con adenoma hipofisario. El

hecho de debutar con efecto de masa obliga a la cirugía como primer paso, pero en determinados pacientes con cuadros de hipersecreción hormonal se plantea la posibilidad de la irradiación. Evidentemente, si se dispone de técnicas de alta precisión se debe acudir a ellas. Aquí la RC y la RTEF deben ser valoradas de manera multidisciplinar considerando que la RC es igual de útil que la RTEF en los tumores hipersecretores pero que la RTEF es menos tóxica a igual tipo de lesión. Además, la RC o la RTEF son útiles cuando se considera la reirradiación. Señalar también que es necesario más tiempo de seguimiento para ver si estas técnicas de alta precisión son mejores a la RTE convencional. Ello obligaría a ser más estrictos en protocolizar las indicaciones terapéuticas, la técnica, el tipo de fraccionamiento, la dosis total, los sistemas de fijación, la verificación de los niveles hormonales, los estudios por neuroimagen y las baterías de test neuropsicológicos. Sin embargo, la rapidez en los avances técnicos con los nuevos sistemas de conformación dinámica, la modulación de intensidad del haz y la planificación inversa auguran un futuro de grandes resultados en el tratamiento de estos enfermos.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. McCord MW, Buatti JM, Mendenhall WM, Marcus RB, Rhoton AL, Grant MB et al. Radiotherapy for pituitary adenoma: long-term outcome and sequelae. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 437-444.
2. Brada M, Rajan B, Traish D, Ashley S, Holmes-Sellers PJ, Nussey S et al: The long-term efficacy of conservative surgery and radiotherapy in the control of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol* 1993; 38: 571-578.
3. Ciccarelli E, Valetto MR, Vasario E, Avataneo T, Grottoli S, Camanni F. Hormonal and radiological effects of megavoltage radiotherapy in patients with growth hormone-secreting pituitary adenoma. *J Endocrinol Investigation* 1993; 16: 565-572.
4. Barkan A, Halasz I, Dornfeld KJ, Jaffe CA, Friberg RD, Chandler W et al. Pituitary irradiation is ineffective in normalizing plasma insulin-like growth factor I in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3187-3191.
5. Morange-Ramos I, Regis J, Dufour H, Andrieu JM, Grisoli F, Jaquet P et al. Gamma-knife surgery for secreting pituitary adenomas. *Acta Neurochir* 1998; 140 (5): 437-443.
6. Pollock BE, Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: imaging, visual and endocrine results. *Acta Neurochir* 1994; 62 (Supl): 33-38.
7. Villà S, Picón C, Serrano G, Escamilla D, Marín S, Navarro V et al. Stereotactic fractionated radiotherapy using three different relocatable frames. *Istanbul: ESTRO Meeting; September 2000.*
8. Mitsumori M, Shrieve DC, Alexander E IIIrd, Kaiser UB, Richardson GE, Black PM et al. Initial clinical results of LINAC-based stereotactic radiosurgery and stereotactic radiotherapy for pituitary adenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42 (3): 573-580.
9. Martínez R, Bravo G, Burzaco J, Rey G. Pituitary tumors and gamma knife surgery. Clinical experience with more than two years of follow-up. *Stereotactic & Functional Neurosurgery* 1998; 70 (Supl 1): 110-118.
10. Colin P, Scavarda D, Delemer B, Nakib I, Caron J, Bazin A et al. Radiotherapie stereotaxique fractionnée: resultats dans les adenomes hypophysaires, les neurinomes de l'acoustique et les meningiomes du sinus caverneux. *Cancer Radiotherapie* 1998; 2 (2): 207-214.
11. Mokry M, Ramschak-Schwarzer S, Simbrunner J, Ganz JC, Pendl G. A six year experience with the postoperative radiosurgical management of pituitary adenomas. *Stereotactic & Functional Neurosurgery* 1999; 72 (Supl 1): 88-100.
12. Jackson IM, Noren G: Role of gamma knife therapy in the management of pituitary tumors. *Endocrinology & Metabolism Clinics of North America* 1999; 28 (1): 133-142.
13. Voges J, Sturm V, Deuss U, Traud C, Treuer H, Schlegel W et al. LINAC-radiosurgery (LINAC-RS) in pituitary adenomas: preliminary results. *Acta Neurochir* 1996; 65: 41-43.
14. Zierhut D, Flentje M, Adolph J, Erdmann J, Raue F, Wannenmacher M. External radiotherapy of pituitary adenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33: 307-314.
15. Toogood AA, Ryder WD, Beardwell CG, Shalet SM. The evolution of radiation-induced growth hormone deficiency in adults is determined by the baseline growth hormone status. *Clin Endocrinol* 1995; 43: 97-103.