

Tratamiento de la enfermedad de Cushing. Cirugía transesfenoidal y radioterapia hipofisaria

 CRISTINA LAMAS OLIVEIRA^a Y JAVIER ESTRADA GARCÍA^b
^aSección de Endocrinología y Nutrición. Hospital General de Albacete. Albacete. España.

^bServicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid. España.

TREATMENT OF CUSHING'S DISEASE. TRANSSPHENOIDAL SURGERY AND PITUITARY RADIOTHERAPY

Transsphenoidal surgery is currently considered the treatment of choice for Cushing's disease. Initial remission is achieved in approximately 70-85%, but 10-15% of patients with remission will suffer a recurrence months or years later. Pituitary irradiation has been used as a therapeutic tool for many years. Nowadays, this option is considered a second-line treatment, to be used when there is postsurgical persistence or recurrence of the disease. The present article reviews the surgical approaches, remission rates reported by different groups, prognostic factors, and the most frequent complications after transsphenoidal surgery. We also review the different techniques that can be used for pituitary irradiation, as well as the efficacy and morbidity reported for each of these techniques in patients with Cushing's disease.

Key words: Cushing's syndrome. Pituitary ACTH hypersecretion Transsphenoidal surgery. Pituitary irradiation.

La cirugía transesfenoidal se considera, a día de hoy, el tratamiento de primera elección en la enfermedad de Cushing. La curación inicial se consigue en aproximadamente el 70-85% de los casos, pero entre los pacientes con remisión inicial el 10-15% sufrirá una recidiva meses o años después. La irradiación de la hipófisis se ha utilizado como tratamiento de la enfermedad de Cushing desde hace muchos años. Hoy en día se suele considerar un tratamiento de segunda línea, cuando la enfermedad persiste o recidiva tras la cirugía. En este trabajo revisamos las vías de abordaje quirúrgico, las tasas de curación comunicadas por diferentes grupos, los factores pronósticos y las complicaciones quirúrgicas más habituales, así como las distintas técnicas disponibles para la irradiación de la hipófisis, y los resultados y las complicaciones obtenidos hasta la fecha con cada una de ellas en pacientes afectados de enfermedad de Cushing.

Palabras clave: Síndrome de Cushing. Hipersecreción hipofisaria de ACTH. Cirugía transesfenoidal. Radioterapia hipofisaria.

CIRUGÍA TRANSESFENOIDAL EN LA ENFERMEDAD DE CUSHING

Al plantearnos el tratamiento de un paciente con enfermedad de Cushing nos gustaría contar con una opción terapéutica que consiguiera eliminar de forma definitiva la secreción excesiva de cortisol y corticotropina (ACTH) y, con ello, los síntomas, signos y complicaciones propios de la enfermedad, que eliminara la masa tumoral y los síntomas por compresión que pudiera ocasionar, todo ello evitando la insuficiencia suprarrenal o la deficiencia de otras hormonas adenohipofisarias, y con una baja tasa de complicaciones o efectos secundarios. La cirugía transesfenoidal sigue siendo, a día de hoy, el tratamiento de primera elección en la enfermedad de Cushing porque puede llegar a cumplir todos estos objetivos, aunque no siempre lo consigue, y un porcentaje no despreciable de pacientes sufren la persistencia o la reaparición de la enfermedad tras la intervención.

Correspondencia: Dra. C. Lamas Olivera.
 Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital General de Albacete.
 Hermanos Falcó, 37. 02002 Albacete. España.
 Correo electrónico: lamas@mixmail.com

Manuscrito recibido el 15-12-2008 y aceptado para su publicación el 2-2-2009.

Técnica quirúrgica

La vía transesfenoidal es el abordaje quirúrgico menos agresivo de la glándula hipofisaria, ya que evita lesionar las estructuras cerebrales. Hasta 1970, cuando la introducción del microscopio quirúrgico permitió una detallada visión de la glándula y las estructuras adyacentes a través de una vía de entrada estrecha, el abordaje quirúrgico de la hipófisis se llevaba a cabo por vías transcraneales (subfrontal, pterional), que aún son necesarias cuando se trata de reseca tumores de gran tamaño con expansiones superiores, anteriores o laterales. La vía de entrada en la cirugía transesfenoidal permite distintas alternativas: algunos neurocirujanos realizan una incisión bajo el labio superior y rompen y desplazan el tabique nasal para acceder al seno esfenoidal, otros entran directamente a la cavidad nasal (el campo visual es más estrecho, pero se evita dañar la encía y su inervación superficial y se puede evitar el taponamiento nasal postoperatorio), o realizan un túnel submucoso sobre el tabique nasal. Desde el seno esfenoidal se incide el suelo de la silla turca hasta exponer la glándula hipofisaria¹.

En la última década, la introducción del endoscopio en la cirugía transesfenoidal ha permitido una alternativa a la visión que proporciona el microscopio; el endoscopio permite entrar a través de la fosa nasal, sin disecar la mucosa, con lo que se reduce el dolor postoperatorio y la necesidad de taponamiento nasal, y permite una visión panorámica, que amplía la visión lateral (hacia el seno cavernoso) y superior. Como inconvenientes, resta maniobrabilidad al cirujano, ya que una mano se reserva al manejo del endoscopio, e impide la visión estereoscópica que sí ofrece el microscopio binocular. Los resultados publicados parecen similares a los de otras series en cuanto a tasa de remisión y complicaciones, aunque no se dispone de seguimiento a largo plazo^{2,3}. Probablemente, la combinación de ambas técnicas permita rentabilizar las ventajas de cada una de ellas en estos próximos años.

La actuación quirúrgica ideal es aquella que consigue la extirpación completa del tejido tumoral y respete la hipófisis sana. Un campo quirúrgico amplio es deseable cuando no se ha conseguido la identificación preoperatoria del adenoma y el neurocirujano tiene que explorar toda la glándula en su busca. Cuando no lo identifica, puede realizar una hemihipofisectomía, eligiendo el lado con mayor secreción de ACTH en el cateterismo de senos petrosos inferiores si éste se ha realizado o el lado contrario al tallo hipofisario cuando éste se aleja de la línea media en las imágenes de la resonancia magnética (RM), o una hipofisectomía total, que prácticamente garantiza la curación, pero a costa de un panhipopituitarismo asegurado, por lo que se suele reservar para pacientes mayores.

Resultados

No es fácil hablar de porcentajes de remisión de la cirugía transesfenoidal en la enfermedad de Cushing.

La primera dificultad es que los resultados son claramente mejores en los centros con mayor experiencia⁴, de tal manera que puede que obtengamos resultados peores a lo esperado si trabajamos con neurocirujanos con menor experiencia que los de grupos que publican sus resultados, es decir menores tasas de remisión y más complicaciones. También nos enfrentamos a la dificultad para definir la remisión ya que, entre las numerosas series de pacientes con enfermedad de Cushing operados por vía transesfenoidal que se han publicado, hay grandes diferencias en las determinaciones hormonales realizadas y sus puntos de corte, en el momento de realizar dichas determinaciones y en el tiempo de seguimiento, por lo que las comparaciones se hacen difíciles. Además, al no ser homogénea la definición de remisión, tampoco pueden ser comparables los datos relativos a las recidivas posteriores⁵.

El criterio de remisión más utilizado en las publicaciones recientes es la obtención de un cortisol plasmático $< 5 \mu\text{g/dl}$ o a $1,8 \mu\text{g/dl}$ ⁶⁻⁸, pero no está claro el mejor momento para la determinación^{9,10} ni cuánto influye la profilaxis de la insuficiencia adrenal postoperatoria con glucocorticoides¹¹. Algunos grupos utilizan cobertura periquirúrgica con glucocorticoides y disminuyen progresivamente la dosis hasta suspenderlo en 7-10 días y generalmente miden el cortisol 24 h después de la última dosis⁷. Otros no utilizan glucocorticoides salvo que aparezcan signos de insuficiencia suprarrenal, y miden el cortisol a las 24-48 h de la intervención^{12,13}. Newell-Price¹¹ defiende esta última estrategia alegando que de esta manera un cortisol indetectable reflejará realmente la ausencia de secreción de ACTH por parte de las células corticotropas tumorales (y, por lo tanto, un excelente pronóstico) y no su inhibición por los glucocorticoides administrados. Sin embargo, un trabajo que compara ambas estrategias en un mismo centro hospitalario concluye que el cortisol presenta, a los 10 días de la intervención, mejor correlación con la persistencia o la remisión de la enfermedad¹⁴. En cualquier caso, la mayoría de los pacientes que mantienen la remisión a largo plazo han pasado previamente por una fase de insuficiencia suprarrenal, de duración variable, habitualmente unos 10-20 meses, durante la cual el tratamiento sustitutivo con glucocorticoides se hace imprescindible. Es lógico que aparezca esta insuficiencia suprarrenal al reseca el adenoma corticotropo, pues las células corticotropas sanas han permanecido inhibidas por el exceso de cortisol durante la fase activa de la enfermedad, y tardan en recuperarse, como ocurre tras el consumo prolongado de glucocorticoides. En el otro extremo están los pacientes no curados, fáciles de identificar, ya que presentan todas las características clínicas y bioquímicas propias de la enfermedad (pérdida del ritmo circadiano, cortisol libre urinario elevado, ausencia de supresión con dosis bajas de dexametasona, etc.). Pero entre esos dos extremos quedan muchos pacientes con cortisol plasmático detectable, con mejoría o desaparición de las manifestaciones clínicas del síndrome, y respuestas va-

riables a las distintas pruebas de evaluación del eje hipotálamohipofisopararrenal. Es en este grupo donde no hay consenso para establecer a quiénes se puede considerar curados y a quiénes no.

Con todas estas salvedades podemos afirmar que la remisión inicial se consigue en aproximadamente el 70-85% de los casos^{2,6,7,13,15-26}. De estos pacientes, el 10-15% sufrirá una recidiva, que puede aparecer tan pronto como a los 6 meses de la intervención o tan tarde como 10 años después^{6,13,16,20,22,24,27-29}. La tabla 1 recoge los resultados inmediatos y a largo plazo de numerosas series, teniendo en cuenta el criterio utilizado

para definir la remisión. En niños y adolescentes, en los que la enfermedad de Cushing es una rareza, la tasa de remisión tras la cirugía descende al 60-75%³⁰⁻³².

Los resultados son peores cuando se reinterviene a un paciente por persistencia o reaparición de la enfermedad. En un análisis retrospectivo de una serie amplia el 57% de los pacientes reoperados por enfermedad de Cushing presentaron una remisión inicial, pero un 25% de ellos tuvieron recidivas tras una media de seguimiento de 31 meses³³. Algunos autores han propuesto una reintervención precoz por vía transesfenoidal cuando la evaluación del paciente en el postopera-

TABLA 1. Resultados iniciales y recidivas en distintas series de pacientes con enfermedad de Cushing sometidos a cirugía transesfenoidal y seguidos a largo plazo

Autor	Pacientes (n)	Remisión (%)	Criterio de remisión	Recidiva, n (%)	Tiempo hasta la recidiva	Seguimiento
Nakane et al, 1987	100	86	Clínica	8 (9,3)	19-82	Media, 38
Schrell et al, 1987	30	73,3	CLU y Co normales, DXM < 2	1 (4,5)	25	20,4 (8-38)
Gilhaume et al, 1988	60	70	CLU < 90, Co 20.00 h < 10	6 (14,3)	24-36	Mediana, 24 (6-84)
Mampalam et al, 1988	216	79,2	Co, ACTH, DXM normales	9 (5,3)	45,6 (media)	Media, 46,8 (12-156)
Pieters et al, 1989	27	59,3	Co < 7,25	4 (25)	24-60	Mediana, 54 (18-90)
Arnott et al, 1990	28	85,7	CLU normal	3 (12,5)	14-42	Media, 22
Tindall et al, 1990	53	84,9	CLU, Co normales	1 (2,2)	34	Media, 58 (2-142)
Tahir et al, 1992	45	75,6	-	7 (20,6)	29-62	Media, 70 (12-180)
Vignati et al, 1994	36	83,3	-	6 (20)	(media, 40) 9-65	Media, 38,5 (9-120)
Post et al, 1995	34	55,9	CLU normal	5 (26)	(media, 30,8) 12-84	Media, 69,6 (14-180)
Bochicchio et al, 1995	668	76,3	Clínica	65 (12,7)	(media, 55) 6-104	Media, 46
Knappe et al, 1996	310	85,2	-	29 (11)	(media, 39,3) -	Media, 43
Devoe et al, 1997	42	83,3	CLU < 20, Co < 8	7 (27)	9-74	Media, 86,4 (18-163)
Van Aken et al, 1997	29	58,6	CLU < 90, Co < 5	3 (17,6)	(media, 50,4) 17-80	Mediana, 35 (8-118)
Swearingen et al, 1999	159	85,5	CLU < 20, Co < 5	10 (7)	12-132	Mediana, 96; media, 104 (12-240)
Invitti et al, 1999	236	69	CLU, Co, ACTH normales	28 (17)	(media, 68) 6-120	(6-180)
Colombo et al, 2000	24	58,3	CLU < 12,5, Co < 5, DXM normal	0	-	Mediana, 24 (1-36)
Barbetta et al, 2001	68	68	Co y CLU menos que normal, DXM normal	11 (5)	23-84	Mediana, 57,5 (12-252)
Chee et al, 2001	61	78,7	CLU normal, Co 24 h < 7,25, DXM normal	7 (14,6)	22-158	Mediana, 88
Rees et al, 2002	54	77	Co < 1,8	2 (5)	(media, 76,1) 13-36	Mediana, 72 (6-252)
Yap et al, 2002	89	68,5	Co < 1,8	7 (11,5)	8-72	Mediana, 38 (6-348)
Shimon et al, 2002	74	78	CLU, DXM normales	3(5)	(media, 36,3) 4-60	50
Höybye et al, 2004	34	91	-	2 (6,5)	36	Media, 72 (12-144)
Hammer et al, 2004	289	82	DXM < 5	13 (9)	13-133	Mediana, 133 (7-289)
Netea-Maier et al, 2006	35	77	DXM < 1,8	0	(mediana, 59)	Media, 27; mediana, 20 (4-81)
Hoffman et al, 2008	426	68,5	DXM < 2	42 (14,4)		Mediana, 66,8 (3-300)
Patil et al, 2008	215	85,6	CLU normal	32 (17,4)	3-134	Media, 45; mediana, 33 (6-166)

Las recidivas se expresan en números absolutos y en porcentaje respecto al total de pacientes inicialmente curados. Los valores de cortisol libre urinario (CLU) se expresan en $\mu\text{g}/24\text{ h}$ y los de cortisol plasmático (Co) en $\mu\text{g}/\text{dl}$. DXM: valores de cortisol plasmático exigidos tras la supresión con dosis bajas de dexametasona. El tiempo hasta la recidiva, así como la media o mediana de seguimiento (intervalo), se expresa en meses^{2,6-8,13,15,16,18-22,24,27,28,36-47}.

torio inmediato muestra una clara persistencia de la enfermedad. De este modo, el cirujano encontrará menos fibrosis y adherencias que si la reintervención se produce meses o años después^{16,34,35}. Con este abordaje, un número significativo de pacientes no curados tras la primera cirugía alcanzará la remisión tras la segunda (50-70%), pero a costa de una gran frecuencia de hipopituitarismos. Esta actitud nos lleva de nuevo a la dificultad para identificar a los pacientes no curados. Si aplicamos los criterios de remisión más estrictos (por ejemplo, cortisol plasmático $< 1,8 \mu\text{g/dl}$ o $2 \mu\text{g/dl}$, como proponen algunos autores), tendremos que asumir que algunos de los pacientes reoperados hubieran tenido un buen pronóstico a largo plazo sin necesidad de la segunda intervención.

La cirugía transesfenoidal puede constituir también una buena alternativa terapéutica para los pacientes con enfermedad de Cushing que, tras una suprarrenalectomía bilateral, desarrollan síndrome de Nelson, es decir, un crecimiento significativo del tumor hipofisario. La cirugía permite reducir la masa tumoral y paliar los síntomas por compresión (por ejemplo, deficiencias en el campo visual o cefaleas), aunque no siempre consigue la normalización de las cifras de ACTH^{48,49}.

Factores pronósticos

Es difícil identificar en el estudio inicial a los pacientes con menos probabilidades de curarse tras la cirugía transesfenoidal. Ni las características demográficas ni las pruebas hormonales nos ayudan en ese sentido. Sólo las pruebas de imagen tienen valor pronóstico, ya que las tasas de remisión son máximas en los pacientes con microadenomas visibles en la RM (o en la tomografía computarizada [TC]), algo peores cuando no se visualiza el tumor, y claramente inferiores en los pacientes con macroadenomas^{1,8,15,25,50-53}; además, las recidivas son frecuentes en los macroadenomas que alcanzan la remisión. También sabemos que la probabilidad de que un paciente se cure mediante cirugía transesfenoidal es mayor si el neurocirujano localiza el tumor durante la intervención y realiza una resección selectiva y si la anatomía patológica confirma el diagnóstico, identificando un adenoma hipofisario con tinción inmunohistoquímica para ACTH^{12,15,20,22,54}. De todos modos, ni una cosa ni otra se consideran imprescindibles, y se dan casos de pacientes con una evolución excelente a largo plazo, con tumores no localizados y/o no confirmados histológicamente, probablemente porque muchos tumores son pequeños y de consistencia blanda y pueden ser destruidos o aspirados inadvertidamente, y no llegar a procesarse para su estudio histológico¹.

Superada la intervención, no es fácil predecir el pronóstico de un paciente individual una vez que los signos y síntomas de la enfermedad mejoran tras la cirugía. La ausencia de insuficiencia suprarrenal posquirúrgica se considera, de forma unánime, un factor de mal pronóstico. Pero también entre los pacientes con insuficiencia suprarrenal se producen recidivas y se sabe que éstas son

más probables cuanto mayor es la cifra de cortisol plasmático en el postoperatorio y cuanto menor es la duración de la insuficiencia suprarrenal. El problema es que no se puede establecer un punto de corte claro, ya que en todas las series hay superposición de ambos parámetros entre los pacientes con recidivas durante el seguimiento y los que no las presentan. Aunque la remisión a largo plazo es muy probable cuando el cortisol plasmático posquirúrgico es muy bajo ($< 1,8 \mu\text{g/dl}$), no hay ningún punto de corte que excluya completamente la posibilidad de una recidiva. Con menos evidencia, otros autores han propuesto otros factores de mal pronóstico: la respuesta persistente del cortisol o la ACTH a corticoliberina (CRH), a metopirona o desmopresina o la supresión incompleta tras dosis bajas de dexametasona, que probablemente reflejen, todas ellas, un grado menor de insuficiencia suprarrenal. Los valores posquirúrgicos de ACTH han sido mucho menos estudiados que los de cortisol, por la mayor dificultad en el manejo de las muestras y en las técnicas de laboratorio, pero el valor pronóstico parece similar, con mayores valores en los pacientes que recaerán, pero sin un punto de corte claro. Nosotros proponemos exigir no un determinado valor de cortisol, sino la recuperación de las características funcionales normales del eje hipotálamohipofisiosuprarrenal (ritmo circadiano, supresibilidad tras dexametasona y respuesta a la hipoglucemia), ya que en nuestra experiencia las recidivas son excepcionales (un paciente de 33, tras una media de seguimiento de 70 meses) tras normalizar todos estos parámetros²⁹. En cualquier caso, y asumiendo que no disponemos de ningún parámetro que prediga con seguridad la remisión a largo plazo ni la recidiva, se hace imprescindible un seguimiento de por vida de los pacientes con enfermedad de Cushing tras la cirugía transesfenoidal.

Complicaciones

La enfermedad de Cushing es debilitante, con afectación multisistémica, que conlleva numerosos inconvenientes cuando el paciente tiene que afrontar la anestesia y la cirugía. El hipercortisolismo condiciona una mayor dificultad para la intubación, por la obesidad, y mayores tasas de crisis hipertensivas durante la anestesia, de infecciones perioperatorias, debidas a la inmunosupresión y, en ocasiones, a la hiperglucemia, y de trombosis por hipercoagulabilidad¹. El tratamiento prequirúrgico con inhibidores de la esteroidogénesis mejora la condición del enfermo y puede ayudar a prevenir estas complicaciones, sobre todo en los pacientes más afectados.

La mortalidad en las grandes series quirúrgicas oscila entre el 0 y el 2%; las principales causas de muerte son la enfermedad tromboembólica, el infarto de miocardio y la meningitis. La morbilidad, excluidos los déficit de hormonas adenohipofisarias, está en torno al 7-15%^{8,55} y está representada por diabetes insípida permanentes (0,3-8%), fístulas de líquido cefalorraquídeo, hemorragias intraoperatorias, meningitis, secre-

ción inapropiada de ADH y lesiones del nervio óptico o de los nervios oculomotores. La diabetes insípida transitoria es muy común, pero suele resolverse antes del alta hospitalaria y, bien manejada, apenas repercute en la salud del paciente. Con menor frecuencia, se han descrito alteraciones neurológicas focales, perforación del tabique nasal, epistaxis y sinusitis. La aparición de complicaciones suele ser menor en manos de neurocirujanos con mayor experiencia. Por el contrario, son más frecuentes en los estudios que publican resultados de pacientes reoperados^{7,8,16,18,19,22,28,37,42,51,53,55-59}.

El estudio de la función adenohipofisaria tras el tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Cushing resulta complejo, al condicionar el propio hipercortisolismo una alteración en la secreción basal o estimulada de las hormonas. Algunos autores, de hecho, sólo evalúan la función adenohipofisaria en los pacientes en que el hipercortisolismo se corrige tras la cirugía. Los datos sobre la incidencia de hipopituitarismos posquirúrgicos son difícilmente comparables entre distintos grupos, ya que algunos grupos incluyen a todos los pacientes operados y otros excluyen a los no curados²², otros excluyen las hipofisectomías totales, en casi ningún caso se define el déficit (¿necesidad de recibir tratamiento sustitutivo?, ¿valores hormonales basales?, ¿valores estimulados?, ¿con qué umbral de corte?) y muchos no evalúan el posible déficit de somatotropina (GH). Incluso el momento de la evaluación implicará resultados distintos, ya que la recuperación de la secreción de GH, y quizá de gonadotropinas, en ocasiones, se produce muchos meses después de la intervención^{24,57}. Con esta dificultad, en las publicaciones encontramos cifras de hipopituitarismos posquirúrgicos que oscilan entre el 1 y el 35%^{7,22,25,42,60}. Muchos estudios coinciden en la mayor aparición de hipopituitarismos entre los pacientes que alcanzan la insuficiencia suprarrenal o entre aquellos sometidos a cirugías más agresivas.

Varios grupos han comunicado un mayor número de fallos en la función adenohipofisaria y diabetes insípida tras la cirugía de la enfermedad de Cushing respecto a otros tumores hipofisarios (productores de GH, prolactinomas o no funcionantes)^{7,61}. Ello podría deberse a un abordaje quirúrgico más agresivo, ya que con mayor frecuencia se trata de tumores muy pequeños y no localizados prequirúrgicamente, lo que obliga al cirujano a movilizar toda la glándula para buscar el adenoma o incluso a realizar hemihipofisectomías o hipofisectomías totales en los casos en que no visualiza el tumor. Alguna otra publicación ha apuntado a esta misma desventaja de los pacientes con enfermedad de Cushing frente a otras enfermedades hipofisarias en cuanto a la aparición de hemorragias y meningitis⁶², pero esto no ha sido confirmado por otros estudios²⁵.

Conclusiones

La cirugía transesfenoidal sigue considerada, a día de hoy, el tratamiento de primera elección para los pacientes con enfermedad de Cushing, aunque no está

exenta de complicaciones. En manos expertas, y con criterios estrictos de remisión, se puede esperar una tasa de éxitos del 70-80%, con pocas recidivas a largo plazo. Este porcentaje de éxitos se reduce notablemente cuando nos enfrentamos a un macroadenoma, ya que sólo la mitad mejorará tras la intervención y, de ellos, un porcentaje significativo sufrirá una recidiva de la enfermedad a lo largo del seguimiento, o a un paciente sometido a una cirugía previa y con persistencia o reaparición de la enfermedad. En los casos en que la cirugía transesfenoidal fracasa, recurriremos a tratamientos alternativos: cirugía hipofisaria transcranial, radioterapia, tratamiento farmacológico o suprarrenalectomía bilateral. Confiamos en que el futuro nos traiga tanto avances técnicos en la localización intraoperatoria y la resección de los adenomas productores de ACTH como mejoría en los resultados de otras alternativas terapéuticas.

RADIOTERAPIA HIPOFISARIA EN LA ENFERMEDAD DE CUSHING

Radioterapia convencional

La irradiación de la hipófisis se ha utilizado como tratamiento de la enfermedad de Cushing desde hace muchos años^{63,64}. Antes de que se generalizara la cirugía transesfenoidal en los años ochenta, algunos grupos utilizaron la radioterapia (RT) hipofisaria externa como el tratamiento inicial de la enfermedad, así consiguieron la remisión (normalización del cortisol urinario o sus metabolitos) en el 20-60% de los pacientes adultos⁶⁵⁻⁶⁹. Los resultados no eran mejores cuando la irradiación hipofisaria se combinaba con una adrenalectomía unilateral⁷⁰ y sí lo eran cuando se combinaba con la administración de mitotano⁷¹, por el efecto adrenolítico del fármaco. En un estudio el porcentaje de remisión fue mucho más alto en pacientes menores de 18 años⁷².

Posteriormente, cuando la cirugía transesfenoidal se convirtió en el tratamiento inicial de elección, la radioterapia hipofisaria pasó a ser uno de los tratamientos de segunda línea. Hace 10 años, describimos los resultados de la RT convencional en nuestros primeros 30 pacientes con enfermedad de Cushing persistente o recidivante después de la cirugía⁷³. El tratamiento normalizó las concentraciones de cortisol urinario en el 83% de los casos, entre 6 y 60 meses después de la irradiación (en los primeros 24 meses en la mayoría), porcentaje de remisión mayor al descrito con la RT sin cirugía previa. El tratamiento indujo déficit de GH en el 57%, de gonadotropinas en el 20% y de TSH en el 10% de los casos, sin otros efectos secundarios (déficit visuales, necrosis cerebral o tumores radioinducidos). Posteriormente, se ha demostrado la utilidad de la RT convencional postoperatoria en niños y adolescentes, con remisión del hipercortisolismo en el 100% de los casos y respuestas más rápidas que en los adultos⁷⁴.

En los últimos años las técnicas de irradiación con sistemas estereotácticos han sustituido a la RT convencional en el tratamiento de los pacientes con adenomas hipofisarios.

Radiocirugía

El término radiocirugía (RC) se refiere a la administración de una dosis de irradiación única elevada en un blanco previamente definido; el proceso se realiza en condiciones estereotácticas⁷⁵. Su objetivo es administrar una dosis eficaz en el tumor con un elevado gradiente (que la dosis se reduzca a valores mínimos en unos pocos milímetros), evitando irradiar el tejido sano.

La RC tiene limitaciones y sólo debe aplicarse en tumores menores de 3 cm, bien definidos radiológicamente y que se encuentren a más de 5 mm del nervio óptico o del quiasma, porque la vía óptica es la estructura más sensible a una dosis única de irradiación y no tolera más de 8 Gy, lo cual es mucho menos de lo necesario para el control de los adenomas hipofisarios.

Aunque las dosis óptimas aplicables a este tipo de tumores no han sido claramente definidas, parece que 12-14 Gy pueden ser suficientes para estabilizar o reducir el volumen tumoral y que son necesarias dosis mayores, probablemente > 18 Gy, para controlar la hipersecreción hormonal.

La RC puede aplicarse con varios sistemas: la unidad gamma o *gamma-knife* (múltiples fuentes de cobalto 60), el acelerador lineal (fotones de rayos X) y las partículas pesadas (protones o partículas de helio, con una tecnología disponible sólo en unos pocos centros en todo el mundo).

Los resultados de los diversos estudios son difíciles de comparar por sus diferencias en cuanto a dosis, tiempo de seguimiento y técnicas de localización radiológica y planificación, que han mejorado progresivamente con los años. La mayor parte de los trabajos incluyen unos pocos pacientes con escaso seguimiento y los criterios de remisión utilizados en algún estudio son difícilmente aceptables⁷⁶.

La normalización del cortisol urinario se consigue entre el 42 y el 90% de los pacientes⁷⁷⁻⁸³, con respuestas más rápidas que con la RT convencional en algunas series. La RC produjo grados variables de hipopituitarismo en el 16-60% de los casos⁷⁸⁻⁸², porcentaje similar al de los pacientes tratados con RT convencional, a pesar de que con RC la irradiación hipotalámica es menor. La incidencia de déficit hipofisarios es mayor en los estudios con más tiempo de seguimiento y en las series más antiguas, en las que la planificación del tratamiento se realizaba con técnicas de imagen mucho menos precisas que las actuales⁷⁹. En algunas series resulta llamativamente elevado el número de pacientes en los que reaparece el hipercortisolismo una vez conseguida la remisión^{80,81}, mayor que el descrito con RT convencional. Que tanto el hipopituitarismo como la recidiva sean más frecuentes de lo esperado en los pa-

cientes tratados con RC pudiera estar relacionado con la dificultad/imposibilidad para definir claramente la lesión hipofisaria en la mayoría de los pacientes con enfermedad de Cushing previamente operados. Esta dificultad llevará, en algunos casos, a que parte o toda la hipófisis normal reciba una dosis de irradiación elevada (mayor riesgo de hipopituitarismo) y, en otros, a que parte de las células tumorales reciban una dosis insuficiente (mayor riesgo de recidiva después de la remisión).

Radioterapia estereotáctica fraccionada

La radioterapia estereotáctica fraccionada (RTEF) reúne las ventajas de precisión de un sistema estereotáctico y las que tiene el fraccionamiento en muchos casos. La planificación es similar a la utilizada en RC, pero el tratamiento no se administra en una sola sesión, sino que la dosis se divide en varias sesiones, generalmente con un fraccionamiento similar al de la RT convencional (1,8-2 Gy por fracción); se alcanza una dosis total de 45-50 Gy a lo largo de 5 o 6 semanas y se obtiene un elevado gradiente de dosis entre el volumen tumoral y el tejido sano⁸⁴.

Las indicaciones son las mismas que las de otras técnicas de irradiación hipofisaria, pero en este caso no existen las limitaciones que tiene la RC en cuanto a tamaño tumoral y distancia a la vía óptica, porque con este fraccionamiento y estas dosis todos los órganos pueden estar incluidos en el volumen de tratamiento con escasa toxicidad. La RTEF también podrá emplearse en los pacientes (la mayoría en el caso de la enfermedad de Cushing) en que persista la hipersecreción hormonal sin una lesión radiológicamente visible, incluyendo todo el contenido selar en el volumen de tratamiento.

Los resultados descritos son escasos y muy preliminares. Lo esperable es que el grado de control de la enfermedad sea, al menos, similar al que se consigue con la RT convencional, pero con menos efectos secundarios por la menor dosis de irradiación que reciben los tejidos normales. En una serie, 9 de 12 (75%) pacientes con enfermedad de Cushing persistente después de la cirugía estaban en remisión tras una media de 29 meses⁸⁵. De nuestros primeros 14 pacientes tratados con RTEF después de la cirugía transesfenoidal, el cortisol urinario se normalizó en 9 (64%) entre 6 y 24 meses después de la irradiación (datos no publicados).

Conclusiones

La RT convencional de la hipófisis es un tratamiento efectivo y bien tolerado en pacientes con enfermedad de Cushing que persiste o recidiva después de la cirugía transesfenoidal. El control de la hipersecreción hormonal es más rápido y tiene lugar en un porcentaje mayor de casos que en otros tipos de adenomas hipofisarios funcionantes.

En la mayoría de los pacientes con enfermedad de Cushing la persistencia del hipercortisolismo después de la cirugía no se acompaña de una lesión radiológicamente visible, por lo que el tratamiento con RC es difícilmente aplicable. Esta técnica puede ser utilizada como tratamiento primario en pacientes con contraindicaciones para la cirugía y microadenomas bien definidos, o como tratamiento postoperatorio de restos de macroadenomas con las limitaciones descritas previamente.

Aunque la experiencia con RTEF es muy escasa, es probable que consiga tasas de remisión similares a las de la RT convencional, pero con menos incidencia de hipopituitarismo por la menor irradiación del hipotálamo. En nuestra opinión, es la técnica de elección en la gran mayoría de los pacientes con enfermedad de Cushing que persiste o recidiva después de la cirugía.

BIBLIOGRAFÍA

1. Utz AL, Swearingen B, Biller BM. Pituitary surgery and postoperative management in Cushing's disease. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2005;34:459-78.
2. Netea-Maier RT, Van Lindert EJ, Den Heijer M, Van der Eerden A, Pieters GF, Sweep CG, et al. Transsphenoidal pituitary surgery via the endoscopic technique: results in 35 consecutive patients with Cushing's disease. *Eur J Endocrinol.* 2006;154:675-84.
3. Atkinson JL, Young WF, Meyer FB, Davis DH, Nippoldt TB, Erickson D, et al. Sublabial transseptal vs. transnasal combined endoscopic microsurgery in patients with Cushing disease and MRI-depicted microadenomas. *Mayo Clin Proc.* 2008;83:550-3.
4. Burch W. A survey of results with transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *N Engl J Med.* 1983;308:103-4.
5. McCance DR, Besser M, Atkinson AB. Assessment of cure after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *Clin Endocrinol.* 1996;44:1-6.
6. Hammer GD, Tyrrel JB, Lamborn KR, Applebury CD, Anegán ET, Bell S, et al. Transsphenoidal microsurgery for Cushing. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:6348-57.
7. Yap LB, Turner HE, Adams CBT, Wass JAH. Undetectable postoperative cortisol does not always predict long-term remission in Cushing's disease: a single center audit. *Clin Endocrinol.* 2002;56:25-31.
8. Rees DA, Hanna FWF, Davies JS, Mills RG, Vafidis J, Scanlon MF. Long-term follow-up results of transsphenoidal surgery for Cushing's disease in a single center using strict criteria for remission. *Clin Endocrinol.* 2002;56:541-51.
9. Toms GC, McCarthy MI, Niven MJ, Orteu CH, King TT, Monson JP. Predicting relapse after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76:291-4.
10. Simmons NE, Alden TD, Thorner MO, Laws ER. Serum cortisol response to transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Neurosurg.* 2001;95:1-8.
11. Newell-Price J. Transsphenoidal surgery for Cushing's disease: defining cure and following outcome. *Clin Endocrinol.* 2002;56:19-21.
12. Martino J, Acebes JJ, Montanya E, Masuet C, Brell M. Estudio de factores pronósticos precoces de riesgo de fallo del tratamiento en la enfermedad de Cushing tras la cirugía hipofisaria transesfenoidal. *Med Clin (Barc).* 2007;128:330-2.
13. Patil CG, Prevedello DM, Lad SP, Vance ML, Thorner MO, Katznelson L, et al. Late recurrences of Cushing's disease after initial successful transsphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:358-62.
14. Rollin GA, Ferreira NP, Junges M, Gross JL, Czepielewski MA. Dynamics of serum cortisol levels after transsphenoidal surgery in a cohort of patients with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1131-9.
15. Hoffmann BM, Hlavac M, Martinez R, Buchfelder M, Müller OA, Fahlbusch R. Long-term results after microsurgery for Cushing's disease: experience with 426 primary operations over 35 years. *J Neurosurg.* 2008;108:9-18.
16. 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;80:3114-20.
17. Ram Z, Nieman LK, Cutler GB, Chrousos GP, Doppmann JL, Oldfield EH. Early repeat surgery for persistent Cushing's disease. *J Neurosurg.* 1994;80:37-45.
18. Tindall GT, Herring CJ, Clark RV, Adams DA, Watts NB. Cushing's disease: results of transsphenoidal microsurgery with emphasis on surgical failures. *J Neurosurg.* 1990;72:363-9.
19. Mampalan TJ, Tyrrel JB, Wilson CB. Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease. *Ann Int Med.* 1988;109:487-93.
20. Invitti C, Pecori Giralardi F, De Martin M, Cavagnini F. Diagnosis and management of Cushing's syndrome: results of an Italian multicentre study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:440-8.
21. Barbetta L, Dall'Asta C, Tomei G, Locatelli M, Giovanelli M, Ambrosi B. Assessment of cure and recurrence after pituitary surgery for Cushing's disease. *Acta Neurochir.* 2001;143:477-82.
22. Chee GH, Mathias DB, James RA, Kendall-Taylor P. Transsphenoidal pituitary surgery in Cushing's disease: can we predict outcome? *Clin Endocrinol.* 2001;54:617-26.
23. Losa M, Mortini P, Dylgjeri S, Barzaghi R, Franzin A, Mandelli C, et al. Desmopressin stimulation test before and after pituitary surgery in patients with Cushing's disease. *Clin Endocrinol.* 2001;55:61-8.
24. Nakane T, Kuwayama A, Watanabe M, Takahashi T, Kato T, Ichihara K, et al. Long term results of transsphenoidal adenectomy in patients with Cushing's disease. *Neurosurgery.* 1987;21:218-22.
25. Chen JC, Amar AP, Choi S, Singer P, Couldwell WT, Weiss MH. Transsphenoidal microsurgical treatment of Cushing's disease: postoperative assessment of surgical efficacy by application of an overnight low-dose dexamethasone suppression test. *J Neurosurg.* 2003;98:948-51.
26. McCance DR, Gordon DS, Fannin TF, Hadden DR, Kennedy L, Sheridan B, et al. Assessment of endocrine function after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *Clin Endocrinol.* 1993;38:79-86.
27. Post FA, Soule SG, De Villiers JC, Levitt NS. Pituitary function after selective adenectomy for Cushing's disease. *Br J Neurosurg.* 1995;9:41-6.
28. Swearingen B, Biller BMK, Barker FG, Katznelson L, Grinspoon S, Klibanski A, et al. Long-term mortality after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *Ann Int Med.* 1999;130:821-4.
29. Estrada J, García-Uría J, Lamas C, Alfaro J, Lucas T, Diez S, 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;86:5695-9.
30. Kanter AS, Diallo AO, Jane JA, Kanter AS, Diallo AO, Jane JA Jr, et al. Single-center experience with pediatric Cushing's disease. *J Neurosurg.* 2005;103:413-20.
31. Joshi SM, Hewitt RJ, Storr HI, Rezajooi K, Ellamushi H, Grossman AB, et al. Cushing's disease in children and adolescents: 20 years of experience in a single neurosurgical center. *Neurosurgery.* 2005;57:281-5.

32. Storr HI, Afshar F, Matson M, Sabin I, Davies KM, Evanson J, et al. Factors influencing cure by transsphenoidal selective adenectomy in paediatric Cushing's disease. *Eur J Endocrinol.* 2005;152:825-33.
33. 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;102:1004-12.
34. Trainer PJ, Lawrie HS, Verhesit J, Howlett TA, Lowe DG, Grossman AB, et al. Transsphenoidal resection in Cushing's disease: undetectable serum cortisol as the definition of successful treatment. *Clin Endocrinol.* 1993;38:73-8.
35. Locatelli M, Vance ML, Laws ER. The strategy of immediate reoperation for transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5478-82.
36. Schrell U, Fahlbusch R, Buchfelder M, Riedl S, Stalla GK, Müller OA. Corticotropin-releasing hormone stimulation test before and after transsphenoidal selective adenectomy in 30 patients with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;64:1150-9.
37. Guilhaume B, Bertagna X, Thomsen M, Bricaire C, Vila-Porcile E, Olivier L, et al. Transsphenoidal pituitary surgery for the treatment of Cushing's disease: results in 64 patients and long term follow-up studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;66:1056-64.
38. Pieters GFFM, Hermus ARMM, Meijer E, Smals AGH, Kloppeborg PWC. Predictive factors for initial cure and relapse rate after pituitary surgery for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;69:1122-6.
39. Arnott RD, Pestell RG, McKelvie PA, Henderson JK, McNeill PM, Alford FP. A critical evaluation of transsphenoidal pituitary surgery in the treatment of Cushing's disease: prediction of outcome. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1990;123:423-30.
40. Tahir AH, Sheeler LR. Recurrent Cushing's disease after transsphenoidal surgery. *Arch Intern Med.* 1992;152:977-81.
41. Vignati F, Berselli ME, Loli P. Early postoperative evaluation in patients with Cushing's disease: usefulness of ovine corticotropin-releasing hormone test in the prediction of recurrence of disease. *Eur J Endocrinol.* 1994;130:235-41.
42. Knappe UJ, Lüdecke DK. Persistent and recurrent hypercortisolism after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *Acta Neurochir.* 1996;65:31-4.
43. Devoe DJ, Miller WL, Conte FA, Kaplan SL, Grumbach MM, Rosenthal SM, et al. Long-term outcome in children and adolescents after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:3196-202.
44. Van Aken MO, De Herder WW, Van der Lely AJ, Jong FH, Lamberts SWJ. Postoperative metyrapone test in the early assessment of outcome of pituitary surgery for Cushing's disease. *Clin Endocrinol.* 1997;47:145-9.
45. Colombo P, Dall'Asta C, Barbetta L, Re T, Passini E, Faglia G, et al. Usefulness of the desmopressin test in the postoperative evaluation of patients with Cushing's disease. *Eur J Endocrinol.* 2000;143:227-34.
46. Shimon I, Ram Z, Cohen ZR, Hadani M. Transsphenoidal surgery for Cushing's disease: endocrinological follow-up monitoring of 82 patients. *Neurosurgery.* 2002;51:57-61.
47. Höybye C, Grenbäck E, Thorén M, Hulting AL, Lundblad L, Von Holst H, et al. Transsphenoidal surgery in Cushing disease: 10 years of experience in 34 consecutive cases. *J Neurosurg.* 2004;100:634-8.
48. Kelly PA, Samandouras G, Grossman AB, Afshar F, Besser M, Jenkins PJ. Neurosurgical treatment of Nelson's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:5465-9.
49. De Tommasi C, Vance ML, Okonkwo DO, Diallo A, Laws ER. Surgical management of adrenocorticotrophic hormone-secreting macroadenomas: outcomes and challenges in patients with Cushing's disease or Nelson's syndrome. *J Neurosurg.* 2005;103:825-30.
50. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet.* 2006;367:1605-17.
51. Blevins 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;83:63-7.
52. Esposito F, Dusick JR, Cohan P, Moftakhar P, McArthur D, Wang C, et al. Early morning cortisol levels as a predictor of remission after transsphenoidal surgery of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:7-13.
53. Barahona MJ, Sojo L, Wägner A, Bartomeus F, Oliver B, Cano P, et al. Determinants of neurosurgical outcome in pituitary tumors. *J Endocrinol Invest.* 2005;28:787-94.
54. Pouratian N, Prevedello DM, Jagannathan J, Lopes MB, Vance ML, Laws ER Jr. Outcomes and management of patients with Cushing's disease without pathological confirmation of tumor resection after transsphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3383-8.
55. Semple PL, Laws ER Jr. Complications in a contemporary series of patients who underwent transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Neurosurg.* 1999;91:175-9.
56. Boggan JE, Tyrrel JB, Wilson CB. Transsphenoidal microsurgical management of Cushing's disease. Report of 100 cases. *J Neurosurg.* 1983;59:195-200.
57. Tagliaferri M, Berselli ME, Loli P. Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1986;113:5-11.
58. Chandler WF, Schteingart DE, Lloyd RV, McKeever PE, Ibarra-Perez G. Surgical treatment of Cushing's disease. *J Neurosurg.* 1987;66:204-12.
59. Lindholm J, Juul S, Jorgensen JOL, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:117-23.
60. Bigos ST, Somma M, Rasio E, Eastman RC, Lanthier A, Johnston HH, et al. Cushing's disease: management by transsphenoidal pituitary microsurgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;50:348-54.
61. Lamberts SWJ, Van der Lely AJ, De Herder WW. Transsphenoidal selective adenectomy is the treatment of choice in patients with Cushing's disease. Considerations concerning preoperative medical treatment and the long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:3111-3.
62. Burke CW, Adams CBT, Esiri MM, Morris C, Bevan JS. Transsphenoidal surgery for Cushing's disease: does what is removed determine the endocrine outcome? *Clin Endocrinol.* 1990;33:525-37.
63. Mahmood-Ahmed AS, Suh JH. Radiation therapy for Cushing's disease: a review. *Pituitary.* 2002;5:175-80.
64. Vance ML. Pituitary radiotherapy. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2005;34:479-87.
65. Orth DN, Liddle GW. Results of treatment in 108 patients with Cushing's syndrome. *N Engl J Med.* 1971;285:243-7.
66. Sharpe GF, Kendall-Taylor P, Prescott RW, Ross WM, Davison C, Watson MJ, et al. Pituitary function following megavoltage therapy for Cushing's disease: long term follow up. *Clin Endocrinol.* 1985;22:169-77.
67. Howlett TA, Plowman PN, Was JAH, 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;31:309-23.
68. Litley 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;33:445-55.
69. 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;75:935-42.

70. Lamberts SW, De Jong FH, Birkenhäger JC. Evaluation of a therapeutic regimen in Cushing's disease. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1977;86:146-55.
71. Scheingart 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;92:613-9.
72. Jennings AS, Liddle GW, Orth DN. Results of treating childhood Cushing's disease with pituitary irradiation. *N Engl J Med*. 1977;297:957-62.
73. Estrada J, Boronat M, Mielgo M, Magallón R, Millán I, Díez S, et al. The long-term outcome of pituitary irradiation after unsuccessful transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *N Engl J Med*. 1997;336:172-7.
74. Storr HL, Plowman PN, Carrol PV, François I, Krassas GE, Afshar F, et al. Clinical and endocrine responses to pituitary radiotherapy in pediatric Cushing's disease: an effective second-line treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:34-7.
75. Brada M, Ajithkumar TV, Minniti G. Radiosurgery for pituitary adenomas. *Clin Endocrinol*. 2004;61:531-43.
76. Kobayashi T, Kida Y, Mori Y. Gamma-knife radiosurgery in the treatment of Cushing's disease: long-term results. *J Neurosurg (Suppl)*. 2002;97:422-8.
77. 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;112:310-4.
78. Sheehan JM, Vance ML, Sheehan JP, Ellegala DB, Laws ER Jr. Radiosurgery for Cushing's disease after failed transsphenoidal surgery. *J Neurosurg*. 2000;93:738-42.
79. 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;49:284-91.
80. Jane JA, Vance ML, Woodburn CJ, Laws ER. Stereotactic radiosurgery for hypersecreting pituitary tumors: part of a multimodality approach. *Neurosurg Focus*. 2003;14:e12.
81. 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;82:254-62.
82. Hentschel SJ, McCutcheon IE. Stereotactic radiosurgery for Cushing's disease. *Neurosurg Focus*. 2004;16:E5.
83. Castinetti F, Nagai M, Dufuor H, Kuhn JM, Morange I, Jaquet P, et al. Gamma-knife radiosurgery is a successful adjunctive treatment in Cushing's disease. *Eur J Endocrinol*. 2007;156:91-8.
84. Minniti G, Traish D, Ashley S, Gonsalves A, Brada M. Fractionated stereotactic conformal radiotherapy for secreting and non-secreting pituitary adenomas. *Clin Endocrinol*. 2006;64:542-8.
85. Colin P, Delemer B, Nakib I, Caron J, Bazin A, Bernard MH, et al. Echec après chirurgie de la maladie de Cushing: rôle et résultats de la radiothérapie stéréotaxique fractionnée. *Neurochirurgie*. 2002;48:285-93.