

Douglas Guedes de Castro
João Victor Salvajoli
Miguel Montes Canteras
Soraya A. Jorge Cecílio

*Instituto de Radiocirurgia
Neurológica, São Paulo, SP.*

*Recebido em 23/11/05
Revisado em 24/03/06
Aceito em 08/06/06*

RESUMO

Os adenomas hipofisários correspondem a aproximadamente 15% dos tumores intracraniais. As modalidades de tratamento incluem microcirurgia, terapia medicamentosa e radioterapia. A microcirurgia é o tratamento primário realizado nos pacientes com adenomas não-funcionantes e na maioria dos adenomas funcionantes. Dentre estes, a exceção são os prolactinomas, cujo tratamento primário é baseado no uso de agonistas dopaminérgicos. Entretanto, cerca de 30% dos pacientes requerem tratamento adicional após a microcirurgia devido à recorrência ou persistência tumoral. Nesses casos, a radioterapia fracionada convencional tem sido tradicionalmente empregada. Mais recentemente, a radiocirurgia tem se estabelecido com uma alternativa terapêutica. A radiocirurgia permite que a dose prescrita seja precisamente conformada ao volume-alvo, e que se poupe os tecidos adjacentes. Portanto, os riscos de hipopituitarismo, alteração visual e vasculopatia são significativamente menores. Além disso, a latência da resposta à radiocirurgia é substancialmente menor do que na radioterapia fracionada convencional. Nesta revisão, procuramos definir a eficácia, segurança e o papel da radiocirurgia no tratamento dos adenomas hipofisários, bem como apresentar os dados preliminares de nossa instituição. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2006;50/6:996-1004**)

Descritores: Radiocirurgia; Neoplasias hipofisárias; Acromegalia; Síndrome de Cushing; Prolactinoma

ABSTRACT

Radiosurgery for Pituitary Adenomas.

Pituitary adenomas represent nearly 15% of all intracranial tumors. Multimodal treatment includes microsurgery, medical management and radiotherapy. Microsurgery is the primary recommendation for nonfunctioning and most of functioning adenomas, except for prolactinomas that are usually managed with dopamine agonist drugs. However, about 30% of patients require additional treatment after microsurgery for recurrent or residual tumors. In these cases, fractionated radiation therapy has been the traditional treatment. More recently, radiosurgery has been established as a treatment option. Radiosurgery allows the delivery of prescribed dose with high precision strictly to the target and spares the surrounding tissues. Therefore, the risks of hypopituitarism, visual damage and vasculopathy are significantly lower. Furthermore, the latency of the radiation response after radiosurgery is substantially shorter than that of fractionated radiotherapy. The goal of this review is to define the efficacy, safety and role of radiosurgery for treatment of pituitary adenomas and to present the preliminary results of our institution. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2006;50/6:996-1004**)

Keywords: Radiosurgery; Pituitary neoplasms; Acromegaly; Cushing syndrome; Prolactinoma

OS ADENOMAS HIPOFISÁRIOS correspondem a aproximadamente 15% dos tumores intracraniais e podem estar associados a morbidade significativa, devido aos efeitos da compressão local e/ou hipersecreção hormonal (1). As modalidades de tratamento incluem ressecção cirúrgica, terapia medicamentosa e radioterapia.

Os microadenomas hipofisários que causam acromegalia e doença de Cushing são tratados, primariamente, com microcirurgia via transesfenoidal. Na presença de macroadenomas com grande extensão supra-selar, pode-se utilizar a via transesfenoidal, transcranial, ou mesmo ambas. Tal abordagem é mais comum nos pacientes acromegálicos, tendo em vista que o diagnóstico é geralmente tardio e a maioria dos pacientes apresenta grandes adenomas. Os prolactinomas geralmente são controlados através de terapia medicamentosa com agonistas dopaminérgicos. Os adenomas não-funcionantes que causam sintomas em consequência do efeito compressivo são tratados com cirurgia. Embora muitos pacientes com microadenomas hipofisários sejam curados através da microcirurgia transesfenoidal, os resultados são menos satisfatórios nos macroadenomas, principalmente quando há extensão supra e parasselar, com invasão das estruturas ósseas e vasculares adjacentes. Nesses casos, o tratamento adicional é necessário. Considerando-se que os adenomas hipofisários são radiosensíveis, a radioterapia pode ser utilizada naqueles pacientes em que a cirurgia ou a terapia medicamentosa isolada seja insuficiente para obtenção do controle do crescimento tumoral e hormonal.

A radioterapia fracionada convencional é geralmente eficaz no controle do crescimento tumoral. As taxas de controle tumoral relatadas variam de 76 a 97%. No entanto, a eficácia é reduzida no controle hormonal, com taxas relatadas de 38 a 70% (2). A limitação da dose em 45 a 50 Gy, com frações diárias de 1,8 a 2 Gy, pode levar a uma redução muito lenta dos níveis hormonais. Além disso, o campo de irradiação usualmente envolve todo o eixo hipotálamo-hipofisário e tende a provocar uma maior incidência de insuficiência hipofisária, complicação visual, vasculopatia e necrose do lobo temporal.

As limitações inerentes à radioterapia fracionada convencional estimularam o desenvolvimento de métodos alternativos para a irradiação dos tumores hipofisários. Na era da tomografia computadorizada, da ressonância magnética e dos sistemas de planejamento computadorizados, o advento da radioterapia conformada tridimensional (RT3D) e com modulação da intensidade do feixe (IMRT) proporcionou um trata-

mento conformado ao volume-alvo e maior proteção às estruturas críticas adjacentes. Aliada a essas inovações, a utilização de sistemas de estereotaxia tornou o tratamento ainda mais preciso. A radioterapia estereotáxica fracionada apresenta todas essas vantagens, porém o fracionamento está relacionado a um maior período de latência para o controle hormonal, tendo em vista que os tecidos de resposta lenta, como os adenomas hipofisários, são mais sensíveis a regimes hipofracionados e, mais ainda em dose única, como na radiocirurgia. Se, por um lado, há a desvantagem radiobiológica em relação ao tecido de resposta lenta de interesse, que é o tumor, o fracionamento diminui a probabilidade de complicação no tecido de resposta lenta próximo ao tumor, que pode ser o nervo óptico, por exemplo. Essa relação de proximidade, portanto, define o tipo de tratamento mais adequado. A radiocirurgia permite que a dose de radiação, em fração única, seja precisamente conformada ao volume-alvo e que os tecidos adjacentes a ele, na maioria das vezes, sejam poupados. Desse modo, menores taxas de complicações, bem como maiores taxas de controle e redução tumoral e dos níveis hormonais, são relatadas quando comparadas a séries de radioterapia fracionada convencional (3-6).

Nesta revisão, avaliaremos a eficácia e definiremos o papel da radiocirurgia no tratamento dos adenomas hipofisários. Essa avaliação será baseada na revisão da literatura e na experiência da nossa instituição.

Técnicas de radiocirurgia

Em 1951, o conceito de radiocirurgia foi definido, por Lars Leksell, como a "destruição não-invasiva de um alvo intracranial através da utilização de radiação ionizante" (7). Em 1968, Leksell tratou o primeiro paciente com adenoma hipofisário com um aparelho "Gamma Knife".

Atualmente, existem três técnicas de radiocirurgia disponíveis. A irradiação por raios gama gerados por múltiplas fontes do elemento cobalto-60 (*Gamma Knife*), a irradiação por raios-X gerados nos aceleradores lineares (LINAC) e a irradiação por feixes de partículas pesadas produzidos nos grandes aceleradores de partículas (ciclotrons) (8).

A radiocirurgia no *Gamma Knife* usualmente envolve múltiplos isocentros com diferentes diâmetros de feixe a fim de se obter um planejamento cuja isodose de prescrição esteja conformada ao contorno irregular da maioria das lesões. A curva de isodose delimita a região que está recebendo a mesma dose de radiação. Na radiocirurgia de um adenoma hipofisário, por exemplo, a prescrição será determinada na curva de isodose que englobe todo e somente o volume tumoral, em detrimento das

curvas de isodose cujos volumes excedam ou deixem de envolver o volume tumoral. Em cada isocentro, que é determinado pelas coordenadas x, y e z, há a convergência dos feixes provenientes de até 201 fontes que se acoplam ao capacete-colimador, onde é posicionado o halo estereotáxico (figura 1). O número de isocentros pode variar na dependência do tamanho, formato e número de lesões. Trata-se de um aparelho dedicado exclusivamente à radiocirurgia. Até dezembro de 2004, cerca de 300.000 pacientes foram tratados por diversas doenças em 213 unidades instaladas no mundo, sendo 15.717 casos de adenomas funcionantes e 8.887 casos de adenomas não-funcionantes (9). No Brasil, há apenas uma unidade instalada, em São Paulo, com 524 pacientes tratados de 1998 a 2005 por diversas indicações, sendo que 6% dos casos correspondem a adenomas hipofisários.

Nos aceleradores lineares, múltiplos arcos de irradiação são utilizados e o cruzamento desses feixes é determinado no isocentro, este em número variável em função do tamanho e formato da lesão. A maioria dos sistemas disponíveis utiliza técnicas não-dinâmicas em que a mesa do aparelho é fixa num determinado ângulo e, então, a fonte do aparelho faz o movimento de arco em torno do isocentro. Várias técnicas têm sido desenvolvidas para melhorar a conformidade do planejamento nos sistemas baseados em LINAC. Dentre elas estão a modulação da intensidade e a conformação do feixe, que se tornaram possíveis com o desenvolvimento de colimadores não-circulares, de múltiplas micro-folhas. Os aceleradores lineares também são utilizados na radioterapia convencional e, portanto, no tratamento de lesões extracraniais. Por essa versatilidade, há um número muito maior de aparelhos instalados e, portanto, é a técnica mais utilizada de radiocirurgia no Brasil e no mundo. No Brasil, há disponibilidade de radiocirurgia por LINAC na rede pública em São Paulo, Rio de Janeiro e Goiás e, na rede privada, além dos estados citados, na Bahia, Pernambuco, Paraná e Rio Grande do Sul.

A irradiação por feixes de partículas pesadas, como o próton, é baseada na propriedade que essas partículas têm de perder pouca energia durante a penetração nos tecidos até liberá-la totalmente e em um curto espaço no final de sua trajetória. Desse modo, a dose de radiação recebida pelo tecido na trajetória do feixe é baixa proximal ao alvo, máxima (pico) no alvo e desprezível distal ao mesmo. Esse fenômeno, conhecido como pico de Bragg, confere uma melhor distribuição de doses a esta técnica. No entanto, o aparelho necessário a este procedimento está disponível em um número reduzido de centros devido a limites financeiros e logísticos. Essa modalidade não está



Figura 1. Leksell Gamma Knife.

disponível no Brasil e, até janeiro de 2005, cerca de 45.000 pacientes foram tratados em 27 centros em todo o mundo (10).

A técnica ótima de radiocirurgia depende de vários fatores, como o formato, tamanho e localização da lesão, bem como do planejamento e tempo de irradiação. A comparação entre as técnicas descritas foi realizada por alguns autores, principalmente em relação aos dois métodos mais utilizados (11-15). Considerando-se a precisão mecânica, o *Gamma Knife* apresenta vantagem em relação ao LINAC. Nas lesões de volume limitado e formato irregular, com a utilização de múltiplos isocentros, é possível obter-se um planejamento altamente conformado com o *Gamma Knife*. Nas lesões de formato regular, a técnica de múltiplos arcos com um único isocentro no LINAC confere uma distribuição de dose mais homogênea dentro do alvo. A eventual desvantagem do LINAC na conformidade para o tratamento de lesões irregulares pode ser superada através da utilização da distribuição de dose com a utilização de múltiplos isocentros e arcos, à semelhança dos múltiplos isocentros no *Gamma Knife*; no entanto, há dificuldade na implementação desse tipo de tratamento no LINAC (16). Mais recentemente, a utilização de colimadores com múltiplas micro-folhas e múltiplos campos estáticos ou dinâmicos no LINAC oferece uma técnica alternativa e aplicável a lesões de qualquer formato. Essa estratégia de tratamento também tem demonstrado distribuições de dose e índices de conformidade semelhantes aos relatados nos planejamentos com múltiplos isocentros no *Gamma Knife* (17). Portanto, os dois métodos proporcionam resultados semelhantes na distribuição de dose para a cobertura do volume-alvo e restrição para o tecido normal adjacente.

Procedimento

No período que antecede a radiocirurgia, alguns autores recomendam a pausa temporária da terapia de supressão hormonal baseados em dados que sugerem que a bromocriptina e a octreotida podem conferir radiorresistência aos tumores. Tal fato seria explicado pela redução da atividade metabólica do tumor pelo medicamento, o que diminuiria o índice mitótico e, portanto, a radiosensibilidade. Landolt e cols. (18,19) relataram uma significativa redução da taxa de normalização hormonal em pacientes com acromegalia e prolactinoma que faziam uso de terapia medicamentosa para supressão hormonal no momento da radiocirurgia. Portanto, nesses centros, recomenda-se que a terapia de supressão hormonal seja suspensa pelo menos 1 a 2 meses antes do procedimento, ou 3 a 4 meses nos casos de uso de drogas de liberação lenta. Esses medicamentos podem ser restabelecidos uma semana após a radiocirurgia. Embora as evidências obtidas sejam oriundas de estudos retrospectivos uninstitucionais, essa recomendação é sugerida pelo consenso da *International Radiosurgery Association* (IRSA) (2). Por outro lado, Castinetti e cols. (20), em um estudo retrospectivo com 82 pacientes com acromegalia submetidos à radiocirurgia com *Gamma Knife*, não observaram diferença no resultado nos casos em que houve suspensão da medicação no momento da radiocirurgia. Na nossa instituição, não estabelecemos tal conduta como rotina. Ainda que o risco de progressão tumoral seja pequeno com a suspensão da medicação (21-23), consideramos os riscos de progressão dos demais sintomas e somente sugerimos a pausa temporária em comum acordo com o endocrinologista.

O procedimento é realizado, geralmente, em um único dia. Inicialmente, o halo estereotáxico é fixado ao crânio com a utilização de anestesia local nos pontos de fixação dos pinos e com o paciente sob leve sedação. Após o posicionamento do halo, o paciente é submetido a exames de imagem. A localização precisa do volume-alvo para o planejamento é obtida através da ressonância magnética e tomografia axial computadorizada. Após contraste endovenoso, as imagens são adquiridas em seqüências de cortes finos (1 mm) nos planos axial e coronal. Microadenomas usualmente aparecem como lesões hipointensas na ressonância ponderada em T1. O contraste com gadolínio realça a glândula normal adjacente e resalta a lesão. Os macroadenomas são usualmente isointensos em T1 e realçam de maneira homogênea, porém mais lentamente que o tecido normal (24). A tomografia axial computadorizada da região selar serve como referência para as estruturas ósseas e minimiza as distorções da ressonância magnética.

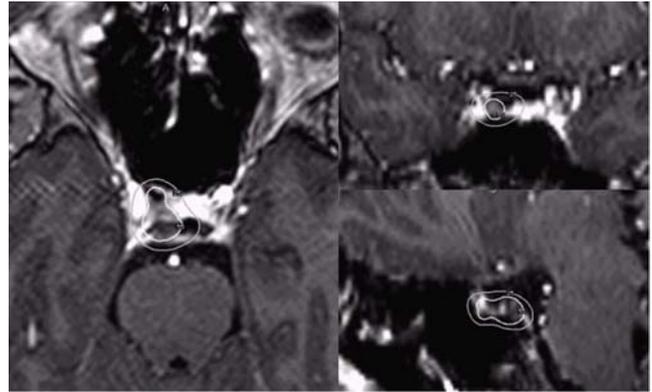


Figura 2. Planejamento da radiocirurgia. Observa-se que a curva da isodose de prescrição (55%, equivalente a 18 Gy neste caso) está restrita à região hipointensa da hipófise e que o quiasma óptico não está envolvido pela curva de isodose mais ampla (25%, equivalente a 8 Gy), que corresponde a uma dose segura para seqüela visual mínima.

O planejamento inicia-se com o delineamento do volume tumoral e estruturas adjacentes, especialmente o quiasma e nervos ópticos. Sua complexidade está no fato de que um planejamento de dose conformado ao volume-alvo é necessário a fim de poupar as vias ópticas (nervo, quiasma e trato) e a hipófise normal remanescente. No *Gamma Knife*, a seleção estratégica de isocentros, colimadores e ângulos de fixação do halo permite que todo o volume-alvo seja adequadamente englobado pela isodose de prescrição (usualmente a de 50%). Existem 4 tamanhos de colimadores (4, 8, 14 e 18 mm), através dos quais a radiação é administrada. Quanto menor o tamanho do colimador utilizado, maior o gradiente de dose entre o volume-alvo e as estruturas adjacentes (figura 2).

A prescrição de dose é baseada na tolerância dessas estruturas. As vias ópticas são as mais sensíveis à exposição à radiação e idealmente não devem receber uma dose maior do que 8 Gy para que o risco de neuropatia permanente seja próximo a zero. Esse risco é menor do que 2% para pacientes submetidos a doses de 10 a 12 Gy (25). Dependendo da dose marginal (dose prescrita na margem do tumor) e do volume tumoral, uma distância de 1 a 5 mm entre o tumor e o quiasma óptico pode ser suficiente para realizar a radiocirurgia de maneira eficaz e segura no *Gamma Knife*. Se necessário, algumas das 201 fontes de cobalto podem ser bloqueadas e, dessa maneira, é possível reduzir a dose nas vias ópticas sem detrimento da conformidade da isodose ao volume-alvo (figura 3). A dose de prescrição mínima geralmente considerada segura para o controle tumoral é de 12 Gy. Quando a distância da margem tumoral ao aparato óptico for

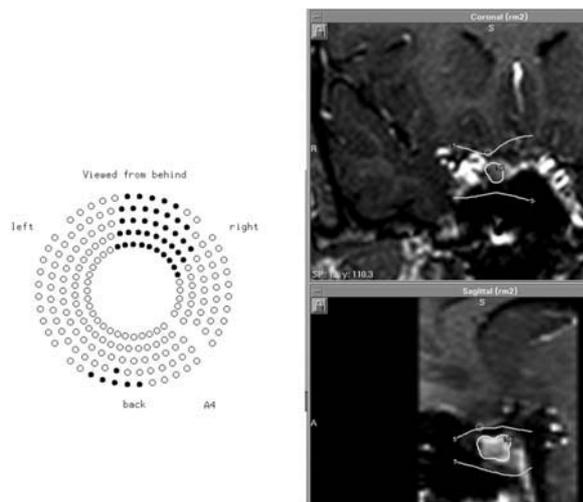


Figura 3. Planejamento da radiocirurgia. À direita, observam-se, nos planos coronal e sagital, as distribuições da curva da isodose de prescrição restrita ao adenoma hipofisário (50%, equivalente a 20 Gy neste caso) e da isodose de 5% (equivalente a 2 Gy). Esta isodose não envolve o quiasma óptico devido à colocação de *plugs* (representados pelo pequeno círculo no quiasma), que acabam por afastar a curva da estrutura crítica. À esquerda, há a representação das fontes bloqueadas pelos *plugs*, representadas pelos círculos pretos (neste caso, 45 das 201 fontes estão bloqueadas).

adequada, doses maiores que 15 Gy podem ser prescritas a fim de se garantir um controle precoce do crescimento tumoral. Embora o controle do crescimento tumoral seja possível na maioria dos pacientes, a taxa de normalização hormonal é menor com baixas doses. Alguns autores sugerem doses maiores (até 30 a 35 Gy) sempre que possível no tratamento de adenomas secretores de pequeno volume, haja vista que doses maiores estão associadas a uma maior taxa de normalização hormonal (26,27). Na maioria dos centros, a dose marginal utilizada é de 13 a 15 Gy nos adenomas não-funcionantes e 20 a 30 Gy nos adenomas secretores (28).

Após o término do procedimento, que pode variar de 30 minutos a 3 horas em função do número de isocentros e atividade das fontes, o halo estereotáxico é retirado. A alta hospitalar ocorre, geralmente, no mesmo dia. O seguimento clínico e radiológico com ressonância magnética é realizado a cada 6 meses nos 2 primeiros anos e, depois, anualmente por 4 a 5 anos. As dosagens séricas hormonais e a verificação do campo visual são recomendáveis a intervalos coincidentes com as avaliações clínica e radiológica. Pacientes com tumores estáveis após 5 anos de seguimento radiológico podem ser avaliados a cada 2 a 4 anos.

RESULTADOS

Os adenomas hipofisários são tumores benignos caracterizados pelo crescimento lento. Portanto, o seguimento em longo prazo é essencial para a avaliação dos resultados. O tumor é considerado controlado quando há redução ou estabilização da lesão e, nos casos de adenomas funcionantes, a normalização hormonal. Idealmente, esses objetivos devem ser alcançados sem que haja comprometimento da hipófise residual normal e das estruturas nervosas e vasculares adjacentes.

Tumores produtores de ACTH

Os critérios para definição de controle bioquímico para a doença de Cushing ainda não foram definitivamente estabelecidos. Muitos preconizam o uso da dosagem do cortisol livre urinário coletado durante 24 horas como o método padrão. Outros, porém, advogam a dosagem do ACTH sérico, cortisol basal sérico ou cortisol salivar. De fato, em um recente consenso, não houve uma concordância com relação à definição de cura, e as taxas de remissão variaram conforme o critério utilizado e o tempo de avaliação (29).

Os resultados obtidos com a radiocirurgia são discretamente inferiores à cirurgia com relação à normalização secretora. Além disso, há um período de latência de 14 a 18 meses para a máxima resposta terapêutica (30). Em várias séries publicadas, uma taxa de normalização hormonal de 63 a 98% após a radiocirurgia tem sido relatada (2). Numa revisão com séries de pelo menos 10 pacientes e seguimento mediano de 2 anos, a taxa de normalização hormonal variou de 17 a 83% (31). Importante ressaltar que muitos desses pacientes foram tratados na era pré-tomografia e ressonância magnética.

Tumores produtores de GH

Da mesma maneira que os critérios para a doença de Cushing, os critérios para definição de controle bioquímico na acromegalia são motivos de debate. Do ponto de vista bioquímico, a doença é considerada controlada quando o nadir de GH no teste de tolerância oral à glicose (TTOG) cai para $<1 \mu\text{g/L}$ e o nível de IGF-1 (ajustado para idade e sexo) normaliza (32). O TTOG permanece o padrão-ouro para a definição do controle bioquímico. Entretanto, a dosagem do GH basal é muito mais prática, de maneira que muitos estudos definem o controle sob esse critério, ainda que discutível.

A cirurgia resulta em controle bioquímico em 31 a 80% dos casos, e a normalização hormonal após a radiocirurgia é relatada em 29 a 82% dos casos (2). Numa revisão com séries de pelo menos 10 pacientes e segui-

mento mediano de 2 anos, a taxa de normalização hormonal variou de 20 a 96% (31). Attanasio e cols. (33) relataram, em 40 pacientes submetidos à radiocirurgia com *Gamma knife*, uma taxa de normalização hormonal de 37% após um seguimento mediano de 46 meses.

Tumores produtores de prolactina

Os critérios para definição de controle hormonal são mais consistentes nos pacientes com prolactinoma. Na grande maioria dos estudos, o controle é definido pelo nível de prolactina sérica normal para o sexo do paciente.

A maior parte dos prolactinomas pode ser controlada de maneira eficaz através do tratamento medicamentoso. A cirurgia é indicada para casos de intolerância ou resistência (5 a 10% dos pacientes) a agonistas dopaminérgicos. Alguns pacientes preferem a cirurgia ou radiocirurgia à terapia medicamentosa por um longo período. Em séries publicadas de pacientes submetidos à radiocirurgia, 25 a 29% mostraram normalização (34). Numa revisão com séries de pelo menos 10 pacientes e seguimento mediano de 2 anos, a taxa de normalização hormonal variou de 0 a 84% (31). Embora a taxa de controle para os prolactinomas seja aparentemente menor do que na doença de Cushing e acromegalia, um número substancial de pacientes apresenta resposta, ou seja, redução da hiperprolactinemia. O possível efeito radioprotetor dos agonistas dopaminérgicos deve ser levado em consideração. Como discutido anteriormente, alguns centros recomendam que esses medicamentos sejam retirados previamente à radiocirurgia. Além disso, Hoybye e cols. (35) demonstraram que a radiocirurgia pode causar uma elevação dos níveis de prolactina, possivelmente por lesão do infundíbulo e conseqüente comprometimento do transporte de dopamina à hipófise anterior. Essa elevação pode permanecer por alguns anos e mascarar as taxas de remissão relatadas.

Controle do crescimento tumoral

Os adenomas não-funcionantes geralmente são diagnosticados tardiamente, quando os pacientes se queixam de alteração visual. A cirurgia descompressiva via transesfenoidal é recomendada como a terapia inicial. A radiocirurgia é usualmente indicada como tratamento complementar após ressecção parcial ou recidiva. Entretanto, em alguns casos, pode ser utilizada como tratamento primário em pacientes selecionados que apresentem contra-indicações clínicas ou recusa à cirurgia. As taxas de controle do crescimento tumoral têm variado de 90 a 100% em diversos centros no mundo (2). O efeito anti-proliferativo da radiocirurgia

foi relatado em quase todos os pacientes tratados no *Gamma Knife*. Poucos pacientes que receberam uma dose marginal pequena necessitaram de tratamento adicional (36).

Resposta hormonal e recorrência tardia

O tratamento ideal deve levar a uma rápida normalização dos níveis hormonais. No entanto, a taxa de resposta ou normalização hormonal após a radiocirurgia é difícil de ser prevista. Em algumas séries, a normalização hormonal ocorreu logo aos 3 meses, enquanto em outras, após 8 anos (25,37). Geralmente, ela ocorre em até 2 anos (30,37,38). Vários casos de recorrência tardia da hipersecreção hormonal foram relatados, a despeito da remissão clínica e laboratorial obtidas previamente (37). Portanto, o seguimento com exames de imagem e dosagem hormonal por um longo prazo é recomendado.

Os efeitos do volume de tratamento e da dose prescrita na resposta hormonal não estão efetivamente estabelecidos. Alguns autores não demonstraram relação da taxa de normalização hormonal com a dose e volume de tratamento (39). Outros relataram uma correlação entre a normalização hormonal e isodose de tratamento, dose máxima, dose marginal e ausência de medicamento supressor de hormônio no período da radiocirurgia (18,34,40). Aparentemente, não há uma correlação entre as respostas hormonal e do volume tumoral após a radiocirurgia (18,37,41). Como nos adenomas funcionantes os objetivos primários são o controle do volume tumoral e a normalização hormonal, é razoável que seja dada a máxima dose permitível (≥ 20 Gy na margem tumoral). Nos adenomas não-funcionantes, cujo único objetivo é o controle do volume tumoral, a dose requerida é menor do que a necessária nos funcionantes (25,36). A dose mínima considerada efetiva para um adenoma não-funcionante não está estabelecida. Em nosso serviço, temos utilizado uma dose marginal média de 14 Gy e 20 Gy nos adenomas não secretores e secretores, respectivamente.

Complicações

As complicações da radiocirurgia nos adenomas hipofisários podem ser divididas em três categorias: hipopituitarismo, deterioração visual e hipotalâmica.

O fator mais importante relacionado ao hipopituitarismo após a radiocirurgia é a dose na glândula normal. Vladyka e cols. (42) observaram redução das funções gonadotrófica, adrenocorticotrófica ou tireotrófica após 12 a 87 meses da radiocirurgia. Não houve redução das funções gonadotrófica e tireotrófica quando a dose média

na hipófise não excedeu 15 Gy. A dose limitante para a função adrenocorticotrófica foi 18 Gy. As incidências de hipopituitarismo relatadas têm variado de 4 a 66%, conforme revisão de 5 estudos com seguimento mediano global corrigido de 64 meses (43). Os riscos variam com a anatomia do tumor em relação à haste e glândula hipofisária e a presença, ou não, de secreção hormonal, já que uma dose maior é necessária nos tumores funcionantes. Tumores não-funcionantes que envolvem somente o seio cavernoso trazem os menores riscos de hipopituitarismo, enquanto tumores funcionantes próximos à eminência mediana ou que levam à definição de toda a sela turca como volume de tratamento são os que trazem mais riscos.

Os déficits visuais após a radiocirurgia variam da quadrantsia à perda visual completa. As doses associadas à perda visual variam de 0,7 a 12 Gy. Levy e cols. (44) relataram aumento do déficit visual < 1% na sua série. Rocher e cols. (45), com LINAC, demonstraram uma incidência de 39% de algum comprometimento visual. Os principais fatores para se evitar esse tipo de complicação são a seleção apropriada de pacientes (distância adequada entre o aparato óptico e o limite superior do tumor), planejamento estritamente conformado e precisão na liberação de dose.

Lunsford e cols. (46) relataram uma morte devido a lesão hipotalâmica em um paciente com história prévia de múltiplas cirurgias, apoplexia hipofisária e radioterapia fracionada. Voges e cols. (47) descreveram o caso de um paciente que desenvolveu síndrome hipotalâmica grave.

Além das complicações acima descritas, há um pequeno risco de lesão cérebro-vascular tardia devido ao efeito da radiação nos vasos adjacentes à hipófise. Até o momento, quatro casos foram descritos e somente dois desses pacientes apresentaram sintomas por estenose carotídea. A incidência de neoplasias induzidas pela radiocirurgia é desconhecida até o momento. Entretanto, o risco é muito reduzido e claramente menor que o da radioterapia fracionada convencional. Sheehan e cols. (31) revisaram 1621 pacientes e não observaram nenhum caso de neoplasia radioinduzida após seguimento mediano que variou de 12 a 204 meses. Portanto, embora o risco de morbi-mortalidade exista com a radiocirurgia, essas ocorrências são extremamente raras.

Dados do Instituto de Radiocirurgia Neurológica
No período de 1999 a 2004, 26 pacientes consecutivos com diagnóstico de adenoma hipofisário foram submetidos à radiocirurgia no *Gamma Knife*. Destes, 35% correspondiam a prolactinomas, 35% a adenomas

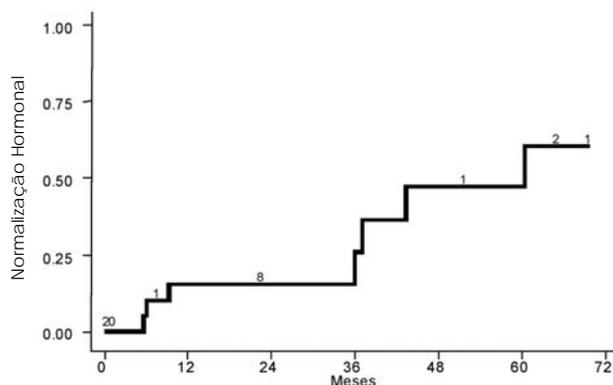


Figura 4. Taxa atuarial de normalização hormonal (método de Kaplan-Meier).

produtores de ACTH, 15% a adenomas produtores de GH e 15% a adenomas não-funcionantes. Os pacientes foram referidos por doença residual (64%), recidiva (24%) ou para tratamento primário (12%). A idade mediana dos pacientes tratados foi 39 anos (16 a 78). Os microadenomas corresponderam a 30% dos casos e os macroadenomas a 70%. O volume tumoral mediano foi 0,7 cm³ (0,029 a 11,1). A dose mediana prescrita na periferia do tumor foi de 20 Gy (9 a 48) na isodose de 50%. As doses medianas máximas no quiasma óptico e na haste hipofisária foram, respectivamente, 3,85 Gy (0,1 a 9,2) e 10 Gy (4,8 a 19,5).

Após seguimento mediano de 40,8 meses (10,8 a 73,9), observamos um controle radiológico (tumor estável ou com redução maior do que 20%) de 95,8%. O controle hormonal (normalização ou redução do nível hormonal maior do que 50%) foi obtido em 14 dos 20 pacientes com adenoma funcional (70%). Desses 14 pacientes, 7 obtiveram a normalização do nível hormonal (35%). O tempo mediano para a obtenção do controle e normalização hormonal foi, respectivamente, 22,2 meses (5,6 a 65,6) e 36 meses (5,6 a 60,3). Nossos dados preliminares mostram que a taxa atuarial de normalização hormonal, calculada pelo método de Kaplan-Meier (48), em 1 ano, 3 anos e 5 anos foi, respectivamente, 15,3%, 25,9% e 60,3% (figura 4). Não houve complicações visuais ou necessidade de reposição dos demais hormônios hipofisários nesse período de seguimento.

CONCLUSÕES

O tratamento dos adenomas hipofisários é baseado em uma abordagem multidisciplinar e as opções terapêuticas incluem microcirurgia, medicamento e radiote-

rapia. A radioterapia fracionada convencional tem sido tradicionalmente empregada nos casos de persistência ou recidiva tumoral após tratamento cirúrgico ou medicamentoso primário.

As experiências relatadas demonstram que a radiocirurgia proporciona um controle do crescimento tumoral e hormonal efetivos em longo prazo. Além disso, a morbidade associada à radiocirurgia é baixa e menos freqüente do que na radioterapia fracionada convencional. Ainda que o desenvolvimento de novas técnicas tenha auxiliado a reduzir a morbidade agregada à radioterapia fracionada, a latência da resposta à radiocirurgia é substancialmente menor do que na radioterapia fracionada (49).

Atualmente, o principal papel da radiocirurgia é como complementar à ressecção, embora possa ser o tratamento primário em casos selecionados. Em se tratando de resposta lenta e gradual, o seguimento periódico tardio é necessário, seja para avaliação dos controles tumoral e hormonal, como para a avaliação dos eventuais efeitos adversos. A publicação de novas séries, de preferência prospectivas, com critérios uniformes e definidos para o controle hormonal e tumoral e com seguimento tardio em diferentes centros, faz-se necessária e deve confirmar os resultados por ora apresentados e estabelecer, cada vez mais, a eficácia e segurança da radiocirurgia no tratamento dos adenomas hipofisários.

REFERÊNCIAS

1. Kreutzer J, Fahlbusch R. Diagnosis and treatment of pituitary tumors. *Curr Opin Neurol* 2004;17:693-703.
2. IRSA. Stereotactic radiosurgery for patients with pituitary adenomas [monograph on the Internet]. Harrisburg (PA): International Radiosurgery Association; 2004 [cited 2005 Sep 8]. Available from: <http://www.irs.org/Pituitary%20Guideline.pdf>
3. Thoren M, Hoybye C, Grenback E, Degerblad M, Rahn T, Hulting AL. The role of gamma knife radiosurgery in the management of pituitary adenomas. *J Neurooncol* 2001;54:197-203.
4. Petrovich Z, Yu C, Giannotta SL, Zee CS, Apuzzo ML. Gamma knife radiosurgery for pituitary adenoma: early results. *Neurosurgery* 2003;53:51-9.
5. 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;44:602-7.
6. Niranjan A, Lundsford LD. Radiosurgery: where we were, are, and may be in the third millennium. *Neurosurgery* 2000;46:531-43.
7. Leksell L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand* 1951;102:316-9.
8. De Salles AA. Radiocirurgia e Radioterapia Estereotáxica. In: Salvajoli JV, Souhami L, Faria SL, eds. *Radioterapia em Oncologia*. 1ª ed. São Paulo: Medsi; 1999. pp. 923-34.
9. elekta.com [homepage on the Internet]. Atlanta: Leksell Gamma Knife Society; c2005 [updated 2005 Aug 30; cited 2005 Sep 8]. Available from: http://www.elekta.com/controlcenter.nsf/va_LookupResorces/treatstats/Sfile/ww_dec04.pdf
10. ptcog.mgh.harvard.edu [homepage on the internet]. Boston: Particle Therapy Co-Operative Group; c2005 [updated 2005 Jan 14; cited 2005 Sep 8]. Available from: <http://ptcog.mgh.harvard.edu>
11. Graham JD, Nahum AE, Brada M. A comparison of techniques for stereotactic radiotherapy by linear accelerator based on 3-dimensional dose distributions. *Radiother Oncol* 1991;22:29-35.
12. Philips MH, Stelzer KJ, Griffin TW, Mayberg MR, Winn HR. Stereotactic radiosurgery: a review and comparison of methods. *J Clin Oncol* 1994;12:1085-99.
13. Podgorsak EB, Pike GB, Pla M, Olivier A, Souhami L. Radiosurgery with high energy photon beams: a comparison among techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:857-65.
14. Schwartz M. Stereotactic radiosurgery: comparing different technologies. *CMAJ* 1998;158:625-8.
15. Yu C, Luxton G, Jozsef G, Apuzzo ML, Petrovich Z. Dosimetric comparison of three photon radiosurgery techniques for an elongated ellipsoid target. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:817-26.
16. Yu C. Principles of physics of stereotactic radiosurgery. In: Petrovich Z, Brady LW, Apuzzo ML, Bamberg M, editors. *Combined modality therapy of central nervous system tumors*. Berlin: Springer; 2000. pp. 81-107.
17. Shrieve DC, Watson GA, Jensen RL, Heilbrun MP, Leavitt DD. Conformity of LINAC-Based SRS utilizing dynamic arcs with MMLC. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51 (Suppl 1):126.
18. Landolt AM, Haller D, Lomax N, Scheib S, Schubiger O, Siegfried J, et al. Octeotride may act as a radioprotective agent in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1287-9.
19. Landolt AM, Lomax N. Gamma knife radiosurgery for prolactinomas. *J Neurosurg* 2000;93(Suppl 3):14-8.
20. Castinetti F, Taieb D, Kuhn JM, Chanson P, Tamura M, Jaquet P, et al. Outcome of gamma knife radiosurgery in 82 patients with acromegaly: correlation with initial hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5478-82.
21. Johnston DG, Hall K, Kendall-Taylor P, Patrick D, Watson M, Cook DB. Effect of dopamine agonist withdrawal after long-term therapy in prolactinomas. Studies with high-definition computerized tomography. *Lancet* 1984;2:187-92.
22. Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, Di Somma C, Pivonello R, Lombardi G. Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *N Engl J Med* 2003;349:2023-33.

23. Stewart PM, Stewart SE, Clark PM, Sheppard MC. Clinical and biochemical response following withdrawal of a long-acting, depot injection form of octreotide (Sandostatim-LAR). **Clin Endocrinol (Oxf)** 1999;50:295-9.
24. Simonetta AB. Imaging of suprasellar and parasellar tumors. **Neuroimaging Clin N Am** 1999;9:717-32.
25. Shin M, Kurita H, Sasaki T, Tago M, Morita A, Ueki K, et al. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenoma invading the cavernous sinus. **J Neurosurg** 2000;93(Suppl 3):2-5.
26. Kim SH, Huh R, Chang JW, Park YG, Chung SS. Gamma Knife radiosurgery for functioning pituitary adenomas. **Stereotact Funct Neurosurg** 1999;72(Suppl 1):111-8.
27. Kobayashi T, Kida Y, Mori Y. Gamma knife radiosurgery in the treatment of Cushing disease: long-term results. **J Neurosurg** 2002;97(Suppl 5):422-8.
28. Laws ER, Sheehan JP, Sheehan JM, Jagnathan J, Jane JA Jr, Oskouian R. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: a review of the literature. **J Neurooncol** 2004;69:257-72.
29. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. **J Clin Endocrinol Metab** 2003;88:5593-602.
30. Laws ER Jr, Vance ML. Radiosurgery for pituitary tumors and craniopharyngiomas. **Neurosurg Clin N Am** 1999;10:327-36.
31. Sheehan JP, Niranjan A, Sheehan JM, Jane JA Jr, Laws ER, Kondziolka D. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: an intermediate review of its safety, efficacy, and role in the neurosurgical treatment armamentarium. **J Neurosurg** 2005;102:678-91.
32. Boguszewski CL. O laboratório no diagnóstico e seguimento da acromegalia. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2002;46(1):34-44.
33. Attanasio R, Epaminonda P, Montti E, Giugni E, Ventrella L, Cozzi R, et al. Gamma-knife radiosurgery in acromegaly: a 4-year follow-up study. **J Clin Endocrinol Metab** 2003;88:3105-12.
34. Landolt AM, Lomax N. Gamma knife radiosurgery for prolactinomas. **J Neurosurg** 2000;93(Suppl 3):14-8.
35. Hoybye C, Grenback E, Rahn T, Degerblad M, Thoren M, Hulting AL. Adrenocorticotrophic hormone-producing pituitary tumors: 12- to 22-year follow-up treatment with stereotactic radiosurgery. **Neurosurgery** 2001;49:284-92.
36. 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):119-26.
37. 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.
38. Zhang N, Pan L, Wang EM, Dai JZ, Wang BJ, Cai PW. Radiosurgery for growth hormone-producing pituitary adenomas. **J Neurosurg** 2000;93(Suppl 3):6-9.
39. Kim MS, Lee SI, Sim JH. Gamma Knife radiosurgery for functioning microadenoma. **Stereotact Funct Neurosurg** 1999;72(Suppl 1):119-24.
40. Pollock BE, Nippoldt TB, Stafford SL, Foote RL, Abboud CF. Results of stereotactic radiosurgery in patients with hormone-producing pituitary adenomas: factors associated with endocrine normalization. **J Neurosurg** 2002;97:525-30.
41. Feigl GC, Bonelli CM, Berghold A, Mokry M. Effects of gamma knife radiosurgery of pituitary adenomas on pituitary function. **J Neurosurg** 2002;97(Suppl 5):415-21.
42. Vladyka V, Liscak R, Novotny J Jr, Marek J, Jezkova J. Radiation tolerance of functioning pituitary tissue in gamma knife surgery for pituitary adenomas. **Neurosurgery** 2003;52:309-16.
43. Brada M, Ajithkumar TV, Minniti G. Radiosurgery for pituitary adenomas. **Clin Endocrinol** 2004;61:531-43.
44. Levy RP, Fabrikant JI, Frankel KA, Phillips MH, Lyman JT, Lawrence JH, et al. Heavy-charged-particle radiosurgery of the pituitary gland: clinical results of 840 patients. **Stereotact Funct Neurosurg** 1991;57:22-35.
45. Rocher FP, Sentenac I, Berger C, Marquis I, Romestaing P, Gerard JP. Stereotactic radiosurgery: the Lyon experience. **Acta Neurochir Suppl** 1995;63:109-14.
46. Lunsford LD, Witt TC, Kondziolka D, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery for anterior skull base tumors. **Clin Neurosurg** 1995;42:99-118.
47. 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 Suppl** 1996;65:41-3.
48. Kaplan EL, Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observations. **J Am Stat Assoc** 1958;53:457-81.
49. Landolt AM, Haller D, Lomax N, Scheib S, Schubiger O, Siegfried J, et al. Stereotactic radiosurgery for recurrent surgically treated acromegaly: comparison with fractionated radiotherapy. **J Neurosurg** 1998;88:1002-8.

Endereço para correspondência:

Douglas Guedes de Castro
Rua Alvorada 64, cjs. 13/14
04550-000 São Paulo, SP
E-mail: douguedes@uol.com.br