

# Radioterapia nos Prolactinomas: uma casuística nacional

Cláudia Freitas<sup>1</sup>, Isabel Ribeiro<sup>2</sup>, Fátima Borges<sup>1</sup>, Sequeira Duarte<sup>3</sup>, Leonor Gomes<sup>3</sup>, Olinda Marques<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Endocrinologia do Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto

<sup>2</sup> Serviço de Neurocirurgia do Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto

<sup>3</sup> Grupo de Estudo dos Tumores da Hipófise

## RESUMO

O Grupo de Estudos de Tumores da Hipófise da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, reviu o resultado do tratamento dos prolactinomas com radioterapia (RT) nos vários hospitais nacionais. De acordo com as linhas de orientação internacionais, a radioterapia (RT) não ocupa lugar no tratamento de primeira linha dos prolactinomas em Portugal. Registámos apenas 20 doentes tratados entre 1977 e 2003, todos com macroprolactinomas, metade dos quais invasivos. Quatro doentes não foram submetidos a cirurgia prévia. Os restantes 16 fizeram RT programada imediatamente após cirurgia (n=11) ou após recidiva do tumor (n=5), entre 4 a 23 anos depois. Apenas 15 doentes mantêm seguimento nas respectivas consultas. Destes, 5 estão curados. Não há diferença estatisticamente significativa quando comparamos idade média, tamanho do tumor, tratamento prévio com bromocriptina ou cirurgia entre doentes curados e não curados. Há uma tendência estatística para os doentes curados terem mais tempo de seguimento pós-RT (18,8 vs 16,3 anos; p=0,47) e maior prevalência de hipopituitarismo (100 vs 60%; p=0,2).

A RT é uma arma terapêutica valiosa nos macroprolactinomas com cura limitada, mas o facto de não ter efeitos terapêuticos a curto prazo e de causar hipotiroidismo numa percentagem elevada de doentes, torna-a inaceitável como tratamento de primeira linha.

## SUMMARY

*The Grupo de Estudos de Tumores da Hipófise da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo designed and maintains a national registry of pituitary tumours. In this review were analysed the outcome of the treatment of prolactinomas with radiotherapy (RT) in the participating portuguese hospitals. In international guidelines, radiotherapy (RT) has not a role as first line treatment of prolactinomas. Therefore, we only have 20 patients registered between 1977 and 2003, all carrying macroprolactinomas, half of which were invasive. Four patients were not operated. The remaining 16 had RT immediately after surgery (n = 11) or after recurrence of the tumor (n = 5), between 4 and 23 years later. Only 15 patients are kept in their consultation. Of these, 5 are healed. No statistically significant difference were found when comparing age, tumor size, previous treatment with bromocriptine or surgery between cured patients and not cured. There is a statistical trend for the patients cured who have more time for follow-RT (18.8 vs. 16.3 years, p = 0.47) and higher prevalence of hypopituitarism (100 vs 60%, p = 0.2).*

*The RT is a valuable therapeutic weapon in the macroprolactinomas not cured by the standard treatment. Once it has no therapeutic effects in the short term and causes hypopituitarism in a high percentage of patients, it's unacceptable as a first line treatment.*

## INTRODUÇÃO

Os prolactinomas constituem 40% dos adenomas hipofisários e são os tumores secretores mais frequentes. Estima-se que 90% sejam microprolactinomas (<10 mm) intra-selares e que destes apenas 5-10% evoluirão para macroprolactinomas (>10 mm).

A experiência demonstrou-nos que o tratamento médico com agonistas dopaminérgicos é altamente eficaz. A bromocriptina normaliza a prolactina e diminui o tamanho do tumor em 80-90% dos micro e 70% dos macroprolactinomas, sendo a cabergolina ainda mais eficaz e mais bem tolerada.<sup>1</sup>

Por esse motivo, raramente é necessária cirurgia. Nas situações de microprolactinomas em que, por opção do doente, por intolerância ou resistência aos fármacos a cirurgia foi a opção, as taxas de cura de variaram entre 65-85%, com uma taxa de recorrência de 0 a 50%, a maioria no primeiro ano após a cirurgia. A taxa de cura a longo prazo é de 45-65%. Os resultados são piores nas séries de macroprolactinomas.<sup>2</sup>

De igual forma a radioterapia (RT) não ocupa um lugar de primeira linha no tratamento destes tumores. Por um lado os efeitos terapêuticos só se fazem sentir a longo prazo, por outro, há elevada ocorrência de efeitos secundários, nomeadamente de hipopituitarismo.

## OBJECTIVO

Foi objectivo do Grupo de Estudos dos Tumores da Hipófise da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, rever o resultado do tratamento dos prolactinomas com RT nos hospitais portugueses.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foi efectuado um estudo retrospectivo com base na análise dos dados recolhidos dos processos clínicos dos doentes com pro-

lactinoma tratados com RT em Portugal. Os dados foram recolhidos e enviados pelos endocrinologistas dos diferentes hospitais que participaram. Foram registados 20 doentes, um do Hospital de São Marcos, 3 dos Hospitais da Universidade de Coimbra, 7 do Hospital Geral de Santo António e 9 do Hospital Egas Moniz.

Consideraram-se como curados os doentes com valor normal de prolactina sem terapêutica com agonistas dopaminérgicos e a ausência de tumor visível no exame imagiológico.

Foi efectuado tratamento estatístico utilizando os métodos teste t de Student para variáveis contínuas e o teste de Chi-Quadrado para variáveis categóricas. Considerou-se significância estatística para valores de p inferiores a 0,05.

## RESULTADOS

Entre 1977 e 2003 foram radioterapados 20 doentes com macroprolactinomas, metade dos quais registados como sendo invasivos. Eram 14 homens e 6 mulheres, com uma idade média na altura do diagnóstico de  $47,1 \pm 15,7$  anos ( $34,7 \pm 14,6$  para as mulheres e  $44,7 \pm 15,7$  para os homens,  $p = 0,2$ ). Quatro doentes foram tratados apenas com RT. Os restantes 16 foram submetidos também a cirurgia, 9 dos quais por craniotomia. Relativamente aos doentes operados, em 11 a RT foi programada para um a 6 meses após a cirurgia. Os 5 restantes foram tratados com RT por recidiva ou crescimento de restos tumorais, em média entre 4 a 23 anos depois da cirurgia. Apenas em 15 se registou o tratamento prévio com bromocriptina.

Todos foram tratados com RT convencional fraccionada com doses cumulativas que variaram entre 45 a 60 Gy. Não foi possível avaliar os efeitos agudos da RT, por ser sempre realizada noutra instituição e não haver registo no processo do hospital que enviou o doente.

Dos 20 doentes tratados, 15 mantêm seguimento nas respectivas consultas. Há 5 abandonos, dos quais dois por falecimento. Dos três doentes restantes, à data da última consulta, um tinha critérios de cura e dois tinham valores de prolactina normais medicados com agonistas dopaminérgicos, ainda que sem resíduo tumoral visível.

Os 15 doentes que mantêm seguimento na consulta têm um tempo médio de seguimento pós RT de  $16,3 \pm 6,1$  anos. Apenas 4 mantêm resíduo tumoral, tendo prolactinémias normais sob terapêutica médica. Os restantes 11 doentes sem tumor visível, têm valores de prolactina normais, 6 deles sob tratamento com agonistas dopaminérgicos. Relativamente a efeitos secundários a longo prazo, 4 doentes desenvolveram epilepsia (26,7%) e 13 (86,7%) deficiência pelo menos uma linha hipofisária.

São 5 os doentes curados: todos do sexo masculino. Na altura do diagnóstico tinham uma idade média de  $44,2 \pm 13,5$  anos, todos com macroprolactinomas, 2 dos quais invasivos. Foram operados previamente, 4 por craniotomia e um por cirurgia transfenoidal e todos fizeram RT imediatamente após a cirurgia. Têm um tempo de seguimento pós-RT de  $18,8 \pm 6,2$  anos. Todos têm panhipopituitarismo e em 3 regista-se epilepsia.

Se os compararmos com o grupo de 10 doentes não curados, não encontramos diferença relativamente à idade média ( $39 \pm 15,2$  anos vs  $44,2 \pm 13,5$ ,  $p=0,5$ ) ao tamanho do tumor, ao facto de terem ou não feito tratamento médico prévio. Salienta-se que 3 destes doentes foram tratados com bromocriptina e RT, sem cirurgia. Os restantes 7 doentes foram operados, 2 por via transfenoidal e 5 por craniotomia. Dois não têm défices hipofisários e em 2 o défice é apenas parcial, sendo a percentagem de panhipopituitarismo inferior à dos doentes curados (60 vs 100%,  $p=0,2$ ) O tempo de seguimento é  $16,3 \pm 6,2$  anos, tendencialmente mas não significativamente inferior ao tempo de seguimento dos doentes curados ( $p=0,47$ ).

## DISCUSSÃO

A pequena dimensão da amostra e o longo tempo de seguimento dos doentes, provavelmente traduz a diminuição da frequência com que se tem recorrido à RT para tratamento de prolactinomas nos hospitais portugueses. Esta tendência está de acordo com o que se descreve na literatura internacional.

As primeiras séries de doentes tratados com RT associada ou não a tratamento médico ou cirúrgico foram publicadas nas décadas de 70-80. Nesta época, depositava-se alguma esperança nesta modalidade terapêutica. Por exemplo Johnston, partia dos pressupostos de que a cirurgia isolada raramente curava os doentes com macroprolactinomas, e de que, a bromocriptina poderia ser usada como tratamento primário mas frequentemente havia recorrência após suspensão. Preconizava assim que a bromocriptina deveria ser associada à RT no tratamento primário ou poderia ser usada nos primeiros anos pós-RT para alívio sintomático. Assim, tratou 14 doentes com RT, em 2 de forma isolada, em 3 associada a bromocriptina e nos 9 restantes a cirurgia. Concluiu que a bromocriptina isolada produzia reduções da massa tumoral em proporções semelhantes à RT isolada ou em combinação. Por outro lado a RT, cujos efeitos terapêuticos só se fizeram sentir a longo prazo, induziu hipopituitarismo em praticamente todos os doentes.<sup>3</sup>

Já então se concluiu que a RT deveria ser reservada como terapêutica adjuvante em doentes com macroadenomas que não respondessem completamente ao tratamento médico e cirúrgico.

As décadas seguintes trouxeram inovações: a diferenciação das técnicas de imagem e mais estudos comparativos com base nas reais dimensões do tumor e não apenas os valores de prolactina, ou ainda novas técnicas de irradiação como a radiocirurgia. No entanto, as conclusões são semelhantes: o efeito inibidor sobre a hipersecreção de prolactina é retardado. Com radiocirurgia os

valores começam a normalizar 3 anos após o tratamento e 50-60% dos doentes atingem níveis normais de prolactina apenas aos 8 anos de seguimento.<sup>4</sup> Admite-se que para tumores maiores que 30 cm<sup>3</sup>, doses de 50 Gy na RT convencional fraccionada possam não ser suficientes, pelo que podem ser bons candidatos a radiocirurgia estereotaxica.<sup>5</sup>

A RT parece ser tanto mais eficaz quanto menor for o tumor.<sup>6</sup> No entanto sabe-se que para estes tumores o tratamento com agonistas dopaminérgicos oferece resultados imediatos quer na normalização da prolactina, quer na redução do tamanho do tumor numa percentagem que chega a atingir 90% dos doentes, com uma incidência de efeitos secundários incomparavelmente menor.

Independentemente da técnica de RT utilizada, os efeitos secundários, nomeadamente o hipopituitarismo a longo prazo continuam a ser uma realidade.

## CONCLUSÃO

A evidência continua a demonstrar que a RT não é aceitável como tratamento de primeira linha. Deve ser reservada apenas como complemento pós-operatório imediato nas situações de cura limitada quer pela extensão quer pela invasibilidade do tumor, nos casos em que tenha havido crescimento sob terapêutica médica, nas recidivas de doentes com contra-indicação para nova cirurgia ou tratamento médico ou ainda nos prolactinomas malignos.<sup>2,7</sup>

## AGRADECIMENTOS

A todos quantos colaboraram em cada um dos centros na revisão dos processos clínicos.

## BIBLIOGRAFIA

1. Schlechte. Approach to the patient. Long term management of prolactinomas. *The J Clin Endoc & Metab*; 92(8): 2861-5, 2007.
2. Casanueva et al: Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clinical Endocrinology*; 65: 265-273, 2006.
3. Johnston DG et al: The long term effects of mega-voltage radiotherapy as sole or combined therapy for large prolactinomas: studies with high definition computerised tomography. *Clin Endocrinology*; 24: 675-85, 1986.
4. Landolt AM, Lomax N: Gamma knife radiosurgery for prolactinomas. *Neurosurgery*, 93(3): 14-8, 2000.
5. Isobe K et al: Postoperative radiation therapy for pituitary adenoma. *Neurooncology*, 48(2): 135-40, 2000.
6. Pan et al: Gamma knife radiosurgery as a primary treatment for prolactinomas. *Neurosurgery*, 93(3): 10-3, 2000.
7. Grupo de Estudos dos Tumores da Hipófise: Radioterapia dos tumores hipofisários: conferência de consenso. *Endocrinologia Metabolismo & Nutrição*; 8 (1): 31-54, 1999.