



Revisão

Radioterapia nos tumores da hipófise – atualizações e controvérsias



Carolina Moreno^{a,*}, Isabel Paiva^b, Leonor Gomes^c, Luísa Ruas^b e Manuela Carvalheiro^d

^a Interna do Internato Complementar de Endocrinologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E., Coimbra, Portugal

^b Assistente Hospitalar Graduada do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E., Coimbra, Portugal

^c Assistente Hospitalar Graduada do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E. e Professora Auxiliar Convidada da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

^d Diretora do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E. e Professora Auxiliar da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 30 de agosto de 2012

Aceite a 23 de setembro de 2013

On-line a 1 de novembro de 2013

Palavras-chave:

Radioterapia

Radiocirurgia

Adenoma da hipófise

Acromegalia

Doença de Cushing

Prolactinoma

Tumor da hipófise clinicamente não

funcionante

Tirotrofinoma

R E S U M O

Introdução: A radioterapia é uma alternativa terapêutica eficaz no tratamento de tumores da hipófise recorrentes ou recidivantes, conciliando o controlo de volume tumoral com a diminuição ou normalização da hipersecreção hormonal nos tumores clinicamente funcionantes. Os riscos de efeitos secundários a longo prazo, de entre os quais o mais frequente é a insuficiência hipotálamo-hipofisária, têm colocado esta modalidade terapêutica como opção de última linha.

Objetivos: Descrever a eficácia, segurança e o papel da radioterapia externa convencional bem como da radiocirurgia no tratamento dos tumores da hipófise.

Material e métodos: Pesquisa de artigos originais ou de revisão publicados até janeiro de 2012, utilizando como termos de pesquisa: «*pituitary radiotherapy*», «*radiotherapy for pituitary adenomas*», «*stereotactic radiotherapy*», «*pituitary radiosurgery*», «*radiation therapy*», «*radiotherapy for Cushing's disease*», «*radiotherapy for acromegaly*», «*radiotherapy for non-functioning pituitary adenomas*», «*radiotherapy for prolactin-secreting pituitary tumors*».

Conclusões: O papel da radioterapia é ainda complementar à ressecção cirúrgica, embora possa ser o tratamento primário em casos selecionados. As novas técnicas de radioterapia apresentam resultados prometedores tanto na redução da morbilidade como no tempo de latência da resposta hormonal. No entanto, mais estudos de longo prazo serão necessários para confirmar a sua eficácia e segurança.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

Radiotherapy in pituitary tumours – updates and controversies

A B S T R A C T

Introduction: Radiotherapy is an effective treatment for residual or recurrent pituitary tumors with tumor volume control and decrease or normalization of excess hormone secretion in the clinically functioning adenomas. The risks of long-term toxicity, being the hypopituitarism the most frequent, make radiation therapy a rarely used second-line treatment.

Objectives: To describe efficacy, safety and role of conventional external beam radiotherapy, as well as radiosurgery in the treatment of pituitary tumors.

Material and Methods: Search of original or review papers published until January 2012 with the following keywords

“*pituitary radiotherapy*”, “*radiotherapy for pituitary adenomas*”, “*stereotactic radiotherapy*”, “*pituitary radiosurgery*”, “*radiation therapy*”, “*radiotherapy for Cushing's Disease*”, “*radiotherapy for acromegaly*”, “*radiotherapy for non-functioning pituitary adenomas*”, “*radiotherapy for prolactin-secreting pituitary tumors*”.

Keywords:

Radiotherapy

Radiosurgery

Pituitary adenoma

Acromegaly

Cushing's disease

Prolactinoma

Non-functioning pituitary adenoma

Thyrotropinoma

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: carolinamoreno@sapo.pt (C. Moreno).

Conclusions: Radiotherapy still has a complementary role to surgical resection, although it could be appropriate as a first-line treatment in selected cases. The new modalities of radiation treatment show promising results in the reduction of toxicity as well as in the latency of hormonal response; however more studies are necessary to prove long-term efficacy and safety.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

As modalidades de tratamento dos tumores da hipófise incluem ressecção cirúrgica, terapêutica médica e radioterapia, sendo o seguimento e observação determinantes para avaliar os resultados. Até à data, a radioterapia tem sido considerada um tratamento adjuvante, de última linha, para tumores da hipófise irresssecáveis, recidivantes ou persistentemente secretores. No entanto, o hipopituitarismo, a lesão óptica, a vasculopatia, a necrose do lobo temporal, o défice neurocognitivo e os tumores cerebrais secundários a radiação são complicações de frequência considerável e que limitam a sua utilização de forma mais abrangente¹. O desenvolvimento de novas técnicas de elevada precisão, preservando mais tecido saudável adjacente ao tumor, pode aumentar a sua eficácia e reduzir os efeitos nocivos. Desta forma tem-se questionado o papel das novas técnicas de radioterapia no tratamento dos tumores da hipófise e no controlo dos efeitos secundários a longo prazo.

Princípios gerais da radioterapia

A radiação ionizante produz os seus efeitos biológicos através de lesão no ADN e interferência na capacidade de reprodução celular. A maioria das células não manifesta evidência de dano até ocorrer mitose. Por este motivo, os tumores não evidenciam redução imediata do seu volume, principalmente os de baixo grau e lenta proliferação como são os tumores hipofisários. As células normais dos tecidos adjacentes ao tumor têm uma maior capacidade de reparação do ADN; assim, quando sujeitas a pequenas doses subletais de radiação, conseguem recuperar pois o seu dano cumulativo é inferior ao das células tumorais. A energia da radiação determina a profundidade da penetração tecidual, bem como a natureza da interação atómica².

Radioterapia externa convencional

A radioterapia clássica utiliza um feixe de fótons gerados através de um acelerador linear. Na prática, após a imobilização do doente para aquisição de imagem 3D (com ressonância magnética para localização espacial e tomografia computadorizada para definição das características de absorção da radiação do tumor), são utilizados 3 campos de radiação: um anterior oblíquo, dirigido à hipófise através da região frontal e 2 laterais que atravessam as regiões temporais. Uma margem de 7-10 mm para além da extensão do tumor é incluída no alvo a irradiar devido ao erro de recolocação do doente¹. O objetivo é atingir uma dose homogênea de radiação dentro do perímetro-alvo definido para a lesão e, simultaneamente, a menor dose possível nos tecidos adjacentes³. A dose máxima administrada para tumores hipofisários (habitualmente nos somatotrofinomas) é de 45-50 Gy, com frações diárias de 1,8 a 2 Gy, levando a uma redução muito lenta da hipersecreção hormonal. Associadamente, o campo de irradiação envolve todo o eixo hipotálamo-hipofisário e estruturas adjacentes, pelo que a incidência de hipopituitarismo, complicações visuais, vasculopatia e necrose do lobo temporal não é negligenciável².

As complicações inerentes à radioterapia fracionada convencional estimularam o desenvolvimento de métodos alternativos para a irradiação de tumores hipofisários. Na radioterapia conformacional

a radiação é formatada por um colimador multifolhas para adaptação do feixe à forma do tumor, preservando estruturas críticas adjacentes. Na radioterapia de intensidade modelada o colimador intensifica a dose de radiação nas estruturas-alvo¹.

Radioterapia estereotáxica fracionada

Através do aperfeiçoamento da técnica de radioterapia conformacional nasceu a radioterapia estereotáxica fracionada, em que um pequeno número de doses de radiação é aplicado a um determinado alvo muito bem definido. A dose terapêutica máxima é limitada à área onde os múltiplos feixes não paralelos convergem, o restante tecido normal recebe doses de radiação muito inferiores⁴.

Radiocirurgia

Em 1951, o conceito de radiocirurgia foi desenvolvido por Lars Lecksell como a destruição não invasiva de um alvo intracraniano através de uma única administração de radiação ionizante. Em 1968, Lecksell tratou o primeiro doente com adenoma hipofisário com um aparelho *Gamma Knife*.

Atualmente existem 2 modalidades de radiocirurgia disponíveis:

- **Radiação fotónica** (raios- γ e raios-X): os fótons penetram no tecido e a deposição de energia decresce exponencialmente com a profundidade da penetração da radiação. É administrada com as técnicas *GammaKnife*, *Linear Particle ACelerator (LINAC)* e *CyberKnife*⁵.
- **Radiação com partículas pesadas**: o feixe de prótons é acelerado num campo magnético até atingir rapidamente uma energia máxima (*Bragg peak*). É administrada com a técnica *STereotactic Alignment for Radiosurgery (STAR)*⁶.

A radiocirurgia *Gamma Knife* utiliza radiação γ por cobalto-60 emitida por mais de 200 fontes. Os vários eixos convergem num ponto designado por isocentro. O número de isocentros pode variar na dependência do tamanho, formato (tumores não esféricos) e número de lesões. A radiação é administrada em uma única sessão de modo preciso, como se tratasse de um bisturi. A curva de isodose delimita o volume tumoral (região hipointensa no estudo imagiológico da hipófise), em detrimento das estruturas adjacentes (quiasma e nervo óptico). A fixação com moldura craniana permite que todo o volume-alvo seja englobado pela isodose prescrita enquanto as estruturas críticas são poupadas. As vias ópticas não devem receber uma dose superior a 8 Gy para que o risco de neuropatia seja mínimo. Dependendo da dose marginal, a distância de 1-5 mm entre o tumor e o quiasma óptico pode ser suficiente para realizar radiocirurgia de forma segura^{5,6}.

No *LINAC* múltiplos arcos de radiação fotónica são gerados pela aceleração de eletrões e o cruzamento desses feixes é localizado no isocentro. Comparativamente com *Gamma Knife*, submete maiores porções de tecido cerebral a radiação, mas de menor dose⁷.

A irradiação por partículas pesadas (*STAR*) utiliza feixes de prótons (2-6) modelados por colimadores que são ajustados ao volume 3-D da lesão. Devido ao *Bragg-peak*, as partículas perdem pouca energia durante a penetração dos tecidos que precedem o alvo e

libertam-na totalmente no espaço final da sua trajetória, poupando as estruturas para além da lesão. O aparelho necessário a este procedimento está disponível num pequeno número de centros e é reservado a lesões com menos de 10 cm³, de contornos irregulares, com elevada proximidade a estruturas anatómicas críticas ou lesões previamente irradiadas⁶.

Como selecionar a melhor técnica?

A técnica de radioterapia mais apropriada depende de vários fatores: forma, tamanho e localização da lesão, necessidade de rapidez de eficácia e tempo disponível para irradiação.

A *radioterapia estereotáxica fracionada* é realizada em 25-30 sessões para um plano terapêutico típico de irradiação de tumor hipofisário. Além dos inconvenientes inerentes às várias deslocções, na repetida recolocção do doente perde-se precisão na definição do alvo a irradiar. No entanto, será a técnica indicada para adenomas com extensão supra-selar próximos do quiasma ótico ou de outras estruturas críticas. Como a dose por fração é cerca de 2 Gy, o risco de lesão nervosa rídica é mínimo (<1%), pelo que está indicada em tumores volumosos (> 3,5 cm³) ou localizados a menos de 5 mm do quiasma óptico⁸.

A *radiocirurgia* é muito conveniente para o doente, que completa o seu tratamento em apenas uma sessão. No entanto, a eficácia da terapêutica relaciona-se diretamente com a dose mínima efetiva na margem do tumor, pelo que a precisão na definição do volume tumoral é crítica e requer sofisticadas técnicas de radiologia 3D. A toxicidade da fração única de radiação é muito superior, por isso é necessário garantir uma distância mínima de segurança entre o limite tumoral e estruturas críticas adjacentes. Habitualmente o tempo de latência para normalização dos doseamentos hormonais, no caso de tumores da hipófise funcionantes, é inferior à radioterapia estereotáxica fracionada e geralmente ocorre em 2 anos⁴, alguns autores não encontraram evidência clara da superioridade da radiocirurgia em relação à radioterapia estereotáxica na redução da hipersecreção hormonal⁹. Alguns trabalhos não demonstraram relação da taxa de normalização hormonal nem com a dose administrada nem com o volume de tratamento¹⁰, outros relataram uma correlação entre a normalização hormonal e a isodose de tratamento, a dose máxima e a dose marginal¹¹. A diminuição de volume tumoral é semelhante em ambas as modalidades.

Evidência clínica

A eficácia da radioterapia deverá ser avaliada nos seguintes termos: sobrevivência, sobrevivência com tumor controlado e qualidade de vida. Em doentes com adenomas secretores há também que considerar a normalização da secreção hormonal e as comorbilidades associadas à hipersecreção hormonal em questão¹.

É possível encontrar na literatura médica inúmeras séries de vários centros que utilizam a radioterapia como opção terapêutica para os tumores da hipófise. No entanto, fruto da multidisciplinariedade exigida no seguimento desta patologia, os resultados nem sempre são claros pois a eficácia do tratamento é interpretada de forma diferente segundo a perspetiva de radioterapeutas, de neurocirurgiões e de endocrinologistas. No que concerne ao controlo hormonal há ainda outra limitação relacionada com os critérios de remissão para síndromas de hipersecreção hormonal, que se vão modificando ao longo dos anos. Desta forma os resultados publicados podem ser de interpretação difícil e a comparação entre estudos exige muito rigor.

Acromegalia

A primeira linha na terapêutica da acromegalia é a cirurgia, de acordo com as diversas orientações clínicas, nomeadamente com a mais recente da Associação de Endocrinologistas Clínicos

Americanos (AACE), de 2011. No entanto, a taxa de remissão pode variar entre 50-90% dependendo do tamanho, localização do tumor, invasão de estruturas adjacentes e experiência do neurocirurgião. Nos casos de resseção cirúrgica incompleta há a considerar ainda a terapêutica médica com análogos da somatostatina ou antagonistas do recetor da somatotrofina. É um tratamento dispendioso necessário durante toda a vida e estima-se que 30% dos doentes são parcialmente ou totalmente resistentes a estes fármacos. Em última linha surge a radioterapia^{12,13}.

As séries publicadas entre 1980-1995 definiam como critério de doença controlada uma ST (somatotrofina) em colheita aleatória inferior a 5-10 ng/mL; desde 1997 a maioria dos estudos passaram a considerar o valor de ST inferior a 2 ng/mL. Também podem ser utilizadas: IGF1 dentro do intervalo da normalidade e valor de ST após prova de sobrecarga oral à glicose inferior a 1 ng/mL (presentemente discute-se a redução deste valor nadir para 0,4 ng/mL)¹².

É ainda controverso o potencial efeito radioprotetor dos análogos da somatostatina. Assim, alguns autores sugerem a suspensão da terapêutica médica 1-3 meses antes da radiocirurgia, com a justificação de esta ser mais eficaz em células hipermetabólicas que já não estão sob o efeito antiproliferativo dos análogos da somatostatina. Atualmente considera-se como o principal fator preditivo de remissão os níveis de ST e IGF-1 antes da radiocirurgia^{13,14}.

As séries publicadas entre 1980-1995 definiam como critério de doença controlada uma ST (somatotrofina) em colheita aleatória inferior a 5-10 ng/mL; desde 1997 a maioria dos estudos passaram a considerar o valor de ST inferior a 2 ng/mL. Também podem ser utilizadas: IGF1 dentro do intervalo da normalidade e valor de ST após prova de sobrecarga oral à glicose inferior a 1 ng/mL (presentemente discute-se a redução deste valor nadir para 0,4 ng/mL)¹².

É ainda controverso o potencial efeito radioprotetor dos análogos da somatostatina. Assim, alguns autores sugerem a suspensão da terapêutica médica 1-3 meses antes da radiocirurgia, com a justificação de esta ser mais eficaz em células hipermetabólicas que já não estão sob o efeito antiproliferativo dos análogos da somatostatina. Atualmente considera-se como o principal fator preditivo de remissão os níveis de ST e IGF-1 antes da radiocirurgia^{13,14}.

Radioterapia convencional na acromegalia

A radioterapia é administrada habitualmente com doses fracionadas de 1,8-2 Gy 4 a 5 vezes por semana perfazendo um total de 45-50 Gy. Estima-se que o risco de efeitos secundários será proporcional à dose máxima e também à dose fracionada diária^{1,13}.

Relativamente ao controlo hormonal, a maioria dos autores apresenta taxas de remissão entre 50-60% aos 10 anos quando são utilizados critérios mais estritos. Nos primeiros 2 anos após radioterapia há uma redução dos valores de ST para 50-70% do seu valor inicial, seguindo-se um decréscimo mais lento ao longo de 10-20 anos^{15,16}. A redução da IGF-1 mostrou-se mais lenta, com uma normalização em 60% dos doentes ao fim de 5-10 anos¹³.

Observa-se uma diminuição de volume tumoral em mais de 50% dos casos, sendo tanto maior quanto maior o tempo de seguimento do doente. Na maior série publicada até à data, a sobrevivência livre de tumor é de 53% aos 10 anos¹⁷.

A radioterapia convencional é uma alternativa válida sempre que os tumores invadam estruturas adjacentes (seio cavernoso e lobo temporal) em doentes não curados pela cirurgia, nos parcialmente ou totalmente resistentes aos análogos da somatostatina (cerca de 30% dos doentes) ou eventualmente como primeira linha se houver uma contra-indicação à cirurgia^{13,14}.

Radiocirurgia na acromegalia

Presentemente há apenas 5 estudos baseados nos mais recentes critérios de remissão, que reportam taxas entre 17-50% aos 24 e

60 meses, respetivamente. No entanto, o período de seguimento destes doentes é ainda escasso para que se possam estabelecer comparações com a radioterapia convencional^{18–22}.

A eficácia no controlo de volume tumoral é excelente; numa recente meta-análise envolvendo 463 doentes reportam-se taxas de redução tumoral de 86 e 100% aos 3 e 5 anos, respetivamente⁹.

Assim, a radiocirurgia apresenta-se como uma hipótese de tratamento adjuvante se houver um resíduo tumoral secretor de pequeno volume e necessidade de rápido controlo hormonal ou como primeira linha em casos particulares de doentes com contraindicação à cirurgia com tumores pequenos e bem delimitados^{13,23}.

Doença de Cushing

Os critérios de remissão maioritariamente utilizados na avaliação da eficácia da radioterapia são: cortisol livre urinário das 24 horas normal e supressão do cortisol sérico matinal (< 1,8 µg/dL) após prova de frenação noturna (1 mg de dexametasona em toma única às 23 h). Os critérios de cura/remissão a longo prazo sugeridos na conferência de consenso para o tratamento da doença de Cushing (sinais clínicos de insuficiência adrenocortical, cortisol sérico matinal inferior a 2 µg/dL e cortisol livre urinário das 24 horas inferior a 20 µg/24 h) são raramente aplicáveis na avaliação da eficácia de radioterapia, dado o carácter agressivo e recidivante dos corticotrofinomas que necessitam desta modalidade terapêutica²⁴.

Radioterapia convencional na doença de Cushing

Esta modalidade de tratamento tem sido progressivamente abandonada em favor da radiocirurgia pois, ao contrário dos doentes com acromegalia, o diagnóstico é feito mais precocemente e, em média, o volume tumoral é inferior ao dos somatotrofinomas. Por esta razão, a maioria dos estudos sobre radioterapia convencional são antigos. Uma meta-análise de 7 estudos envolvendo 171 doentes reporta remissão do hipercortisolismo entre 46–100% aos 94,8 e 82,8 meses, respetivamente, com uma média de normalização hormonal de 68%. A taxa de diminuição de volume tumoral varia entre 93–100% aos 108 e 114 meses, respetivamente²⁵.

Radiocirurgia na doença de Cushing

Numa meta-análise de 22 séries compreendendo 406 doentes, a remissão bioquímica ocorreu em 20–83% num período de 26 a 108 meses, o que é inferior à percentagem de normalização do hipercortisolismo naqueles que realizam radioterapia convencional. No entanto, os doentes que fizeram radiocirurgia foram seguidos, em média, durante 42 meses, tempo que ainda é insuficiente para avaliar a máxima eficácia desta terapêutica⁹. Já a taxa de controlo tumoral, definida como redução ou estabilização de volume tumoral nos exames imagiológicos de seguimento, pode variar entre 50–100%, dependendo do tempo de acompanhamento do doente, com melhores resultados a longo prazo²⁵.

Assim, na doença de Cushing a radiocirurgia é uma opção a considerar em tumor recorrente ou residual, pois na maioria dos casos corresponde a um microadenoma com um excelente volume-alvo para o tratamento em dose única, evitando o incómodo das múltiplas sessões fracionadas e os efeitos secundários da radioterapia convencional²⁶.

O período de latência até à remissão endócrina pode variar entre 12–24 meses; neste período está indicado o tratamento médico com inibidores da síntese de esteroides para controlo do hipercortisolismo. O seguimento destes doentes deve ser prolongado a fim de avaliar o controlo de volume tumoral, rastrear os efeitos

secundários a longo prazo da radioterapia e a eventual recorrência da doença de Cushing²⁷.

Prolactinomas

Devido à excelente resposta à terapêutica médica em adenomas de vários tamanhos e à rápida melhoria sintomática, a radioterapia está reservada para casos muito excecionais como os prolactinomas refratários aos agonistas dopaminérgicos e irresssecáveis ou recidivantes após cirurgia²⁸.

A maioria dos doentes inicia agonistas dopaminérgicos como tratamento de primeira linha dada a eficácia comprovada deste tratamento médico nos prolactinomas. Todavia, esta terapêutica poderá ser nefasta por uma eventual influência nas características biológicas do tumor. Ao reduzir a atividade proliferativa das células tumorais, os agonistas dopaminérgicos podem contribuir inadvertidamente para alguma resistência das células ao dano induzido pela radiação. Nos raros casos em que a radioterapia é uma opção de tratamento, os dados relativos à sua eficácia em doentes ainda sob terapêutica médica são inconclusivos. No entanto, pensa-se que uma descontinuação prévia da terapêutica médica poderá maximizar o efeito da radioterapia²⁹.

Radioterapia convencional nos prolactinomas

Os resultados da radioterapia convencional no tratamento adjuvante dos prolactinomas são, na sua globalidade, insatisfatórios. Alguns estudos reportam normalização dos níveis de prolactina de 29–63% após seguimento de 2–13 anos^{30,31}. A série que reúne maior número de doentes remonta a 1989, em que 36 mulheres foram submetidas a uma dose total de 45 Gy após cirurgia. Todas as doentes retomaram o agonista dopaminérgico após termo da radioterapia, no entanto 4,2 anos depois este foi suspenso tendo-se mantido declínio progressivo dos níveis de prolactina em 26 doentes³².

Radiocirurgia nos prolactinomas

Apesar das taxas de controlo de volume tumoral serem excelentes: 86,7–100% após 28–42,5 meses de seguimento, o número de doentes em remissão é reduzido: 2023%, pelo que a maioria dos doentes mantém terapêutica com agonistas dopaminérgicos após a radiocirurgia⁶.

A remissão após radiocirurgia pode ser difícil de avaliar porque à lesão da haste ou do hipotálamo pela radiação pode associar-se uma ligeira hipersecreção de prolactina²⁸. O reduzido tempo de seguimento dos doentes submetidos a este procedimento também poderá contribuir para os fracos resultados. Conclui-se que ainda são necessários mais estudos controlados aleatorizados para uma avaliação clara da efetividade da radioterapia na terapêutica dos prolactinomas. Parece claro que, até à data, o seu papel resume-se a controlo sintomático dos efeitos de massa em caso de macroadenomas, em adenomas resistentes aos agonistas dopaminérgicos e em que a cirurgia se revelou ineficaz.

Tumores da hipófise clinicamente não funcionantes

Dado o carácter indolente destes tumores, a radioterapia era habitualmente considerada como uma abordagem excecional, apenas indicada em grandes resíduos pós-operatórios ou em doentes já com hipopituitarismo decorrente do efeito de massa. No entanto, com a evolução da técnica cirúrgica, dos métodos de diagnóstico imagiológicos e das modalidades de radioterapia, alguns centros passaram a utilizar a radioterapia de forma sistemática como tratamento de consolidação para estabilização do volume

tumoral. No entanto, esta prática foi caindo em desuso uma vez que os efeitos secundários da radiação se mostraram superiores ao benefício do controlo tumoral³³.

Tem sido difícil encontrar fatores preditivos de recidiva, pois os dados da literatura não são consistentes. No entanto, a invasão do seio cavernoso (pré-cirúrgica) e a extensão supra-selar do resíduo tumoral (no pós-operatório) parecem ser os mais importantes, a par dos marcadores de proliferação celular (Ki-67, PCNA, p53, Bcl-2), do número de mitoses e da idade de diagnóstico. Dado o fato de não existirem estudos controlados aleatorizados, a definição de tumor «de elevado risco de recorrência» permanece mal esclarecida³⁴.

Radioterapia convencional nos tumores da hipófise clinicamente não funcionantes

O objetivo maior da radioterapia é o controlo tumoral, que é definido pelo declínio ou estabilização do seu volume no seguimento neurorradiológico.

O maior estudo realizado até à data com 252 doentes foi conduzido por Brada et al. reportando taxas de controlo de volume tumoral de 97 e 92% aos 10 anos e 20 anos, respectivamente³⁵.

Num estudo português sobre tumores da hipófise clinicamente não funcionantes, nos doentes tratados com radioterapia complementar à cirurgia verificou-se uma taxa de progressão da doença significativamente inferior (27,8% de progressão ou recorrência vs. 80,0% sem progressão ou recorrência, $p = 0,034$)³⁶.

Radiocirurgia nos tumores da hipófise clinicamente não funcionantes

Neste tipo de tumores habitualmente são administradas doses de 13-16 Gy, numa única sessão, cumprindo a distância mínima de estruturas críticas, o que na teoria poderá reduzir consideravelmente o risco de efeitos secundários da radiação³⁷.

Numa meta-análise de 21 estudos realizados entre 1998-2007 englobando 648 doentes, as taxas de controlo tumoral variam entre 88-100% com um seguimento relativamente curto (média de 38, 5 meses). Estas percentagens poderão ainda ser superiores dentro de 10-20 anos³³.

Atualmente a conduta mais consensual e prudente em doentes sem resíduo tumoral pós-cirúrgico tem sido o seguimento e observação. Quanto a optar pela radioterapia para controlo de volume tumoral, em tumores que mostram potencial de agressividade, a evidência clínica até à data não nos permite afirmar superioridade em nenhuma das modalidades de tratamento (radiocirurgia vs. radioterapia estereotáxica).

Tirotrofinomas

Os tirotrofinomas são infrequentes, no entanto, facilmente diagnosticados pela sua apresentação bioquímica. Os raros casos descritos na literatura caracterizam-se por serem na sua maioria macroadenomas, com extensão supra-selar em mais de 30% dos doentes, que poderá dificultar a sua resseção completa. Associadamente, a marcada fibrose destes tumores, possivelmente relacionada com a expressão do fator de crescimento fibroblástico básico (bFGF), dificulta a técnica cirúrgica³⁸. A radioterapia surge assim como um aliado importante da cirurgia transesfenoidal para se cumprirem os objetivos terapêuticos (redução do volume tumoral e restauração do eutiroidismo).

São escassos os estudos respeitantes à avaliação da eficácia da radioterapia no tratamento dos tirotrofinomas, sendo as maiores séries relativas a doentes que realizaram radioterapia convencional fracionada na dose total preconizada de 45 Gy. Num estudo que reúne 211 doentes com tirotrofinoma, em 57 foi realizada

radioterapia convencional com controlo do volume do resíduo tumoral e, simultaneamente, normalização do hipertiroidismo em 28% dos casos³⁸. Num trabalho multicêntrico franco-belga que estudou 43 doentes com tirotrofinoma, em 8 casos foi necessário recorrer à radioterapia convencional por recorrência bioquímica e tumoral pós-cirúrgica. Em 5 destes doentes foi possível obter controlo da doença ao fim de 6,8 anos de seguimento, período durante o qual foi necessária terapêutica com análogos da somatostatina e agonistas dopaminérgicos para controlo do hipertiroidismo³⁹.

Efeitos secundários da radioterapia

A morbilidade imediata parecer ser inferior com a radioterapia estereotáxica fracionada e com a radiocirurgia em relação à radioterapia externa convencional, tirando partido do desenvolvimento das técnicas de imagiologia que proporcionam melhor definição do alvo e preservam estruturas críticas adjacentes²⁹. No entanto, ainda não existe informação sobre a toxicidade a longo prazo induzida pelas novas modalidades de radioterapia e por isso não é ainda possível tirar conclusões sobre a relação risco/eficácia⁴⁰.

Efeitos secundários a curto prazo

A radioterapia externa convencional pode provocar efeitos secundários a curto prazo relativamente nefastos que influenciam principalmente a qualidade de vida: náuseas e vômitos, astenia e mal-estar, otite média serosa, parotidite, mucosite, dermatite rádica e alopecia.

Com o desenvolvimento da radioterapia conformacional e das novas técnicas imagiológicas 3-D que permitem uma grande precisão, as estruturas que distam 3 mm do alvo podem ser totalmente preservadas, pelo que a incidência dos efeitos secundários imediatos diminuiu consideravelmente⁴¹.

Hipopituitarismo

Parece ser o efeito secundário mais frequente em todas as modalidades de radioterapia, com um risco cumulativo atuarial de 50% aos 10-20 anos²⁹. O fator mais importante na probabilidade de desenvolvimento deste efeito secundário é a dose de radiação que atinge a glândula normal. Os riscos variam com a anatomia do tumor (em relação à haste e restante tecido hipofisário) e com a presença ou não de hipersecreção hormonal, uma vez que os tumores funcionantes necessitam de uma maior isodose. Os tumores não funcionantes que envolvem apenas o seio cavernoso acarretam os menores riscos de hipopituitarismo, enquanto os tumores funcionantes próximos da eminência mediana ou que levam à definição de toda a sela turca como volume de tratamento são os que implicam maior risco⁴.

Estima-se que a dose limitante para a função adrenocorticotrófica seja de 18 Gy e para as funções gonadotrófica e tirotrofica seja de 15 Gy⁴².

Um viés muito frequente na maioria dos estudos que reportam este efeito secundário é a incapacidade de diferenciação entre 1) hipopituitarismo decorrente do efeito de massa tumoral e hipopituitarismo de novo após radioterapia; 2) hipopituitarismo secundário à cirurgia e hipopituitarismo secundário à radioterapia pós-cirúrgica. Em séries que avaliam o efeito exclusivo da radioterapia, a incidência de hipopituitarismo não é tão expressiva, Erridge et al. descrevem 36% de hipopituitarismo atuarial atribuível à radioterapia após um seguimento de 10 anos, com 22% de défice tiroideu, 19% de défice adrenocorticotrófico e 25% de défice gonadotrófico⁴³.

Neuropatia óptica

Na avaliação do défice visual há que excluir inicialmente a recorrência do tumor da hipófise, a síndrome da sela vazia, a compressão dos nervos ópticos pela cicatriz pós-operatória e o desenvolvimento de doença ocular primária. A neuropatia óptica rídica é um diagnóstico de exclusão que pode ser erradamente inferida num doente com diminuição da acuidade visual que tenha antecedentes de radioterapia cerebral⁴⁴.

A maioria das séries descreve incidência de dano visual induzido pela radiação entre 0,8–2,5% cuja sintomatologia se manifesta entre os 6 meses a 6 anos após radioterapia⁴⁵.

A comparação direta entre a incidência de neuropatia óptica nos doentes submetidos a radioterapia externa convencional e a radiocirurgia é confundida pelo facto da proximidade do quiasma e dos nervos ópticos ser uma contra-indicação à radiocirurgia. Por este motivo todos os resultados apontam para uma baixa incidência desta complicação na radiocirurgia.

Lesão da retina por isquemia também pode ocorrer após a radioterapia. A retinopatia rídica é assintomática e habitualmente um achado na fundoscopia. Pode provocar diminuição da acuidade visual meses a anos após da radiação e os fatores de risco para o seu desenvolvimento incluem dose de radiação, quimioterapia prévia e diabetes *mellitus*. Num estudo com 64 doentes irradiados, desenvolveram retinopatia rídica 27 olhos de 26 doentes, com uma diminuição da acuidade visual em média de 20/200. No entanto, nenhum doente submetido a uma dose inferior a 45 Gy desenvolveu esta complicação retiniana⁴⁶.

Lesão tecidual cerebral

Raramente a radioterapia induz lesão cerebral por efeito tóxico celular direto, em relação com as regiões mais atingidas pelo trajeto dos feixes de radiação. Estas lesões verificam-se apenas na radioterapia externa convencional e resultam em necrose do lobo temporal que pode provocar epilepsia do lobo temporal⁴⁷.

Tumores cerebrais secundários a radiação

A mais controversa complicação a longo prazo é a possibilidade de surgirem tumores do sistema nervoso central secundários a radiação.

Numa série de 334 doentes com tumores hipofisários submetidos a cirurgia seguida por radioterapia externa convencional com uma dose média de 45 Gy, um segundo tumor foi diagnosticado em 5 doentes (2 astrocitomas, 2 meningiomas e um sarcoma meningeal), traduzindo um risco cumulativo desta complicação em 1,3% aos 10 anos e 1,9% aos 20 anos, o que significa um risco relativo para desenvolver um tumor cerebral 10 vezes superior à população em geral⁴⁸. Numa atualização deste estudo realizado em 2005 com 426 doentes submetidos a radioterapia convencional após cirurgia, entre 1962–1994, 11 pessoas desenvolveram um segundo tumor do SNC, 5 benignos (5 meningiomas) e 6 malignos (4 gliomas, um sarcoma e um tumor neuroectodérmico primitivo periférico) durante 20 anos de seguimento, que se traduz num risco cumulativo de 2% aos 10 anos e 2,4% aos 20 anos⁴⁹.

Há, no entanto, a considerar que a população estudada é alvo de exames imagiológicos seriados, o que aumenta a probabilidade de diagnóstico de tumores do SNC (sabe-se que existe uma percentagem importante de meningiomas benignos assintomáticos na população geral). Também existem lacunas relativamente ao estudo do perfil molecular destes doentes, cujas alterações genéticas, ainda não esclarecidas até à data, os poderão tornar mais suscetíveis ao desenvolvimento tumoral⁴¹.

Apesar deste efeito secundário não ser negligenciável, a qualidade de vida de um doente com uma endocrinopatia em remissão e sem sintomas decorrentes do efeito de massa durante 20 anos poderá ser superior ao risco de vir a desenvolver um tumor benigno do SNC, principalmente em doentes com mais de 50 anos.

Não existem ainda dados publicados relativamente à radiocirurgia e radioterapia fracionada estereotáxica por não haver tempo de seguimento suficiente dos doentes submetidos a estas técnicas. No entanto, o facto de reduzirem o volume de tecido cerebral normal sujeito a radiação poderá contribuir para uma diminuição deste efeito secundário⁴⁹.

Efeitos neurocognitivos

Nesta área existe uma grande lacuna relativamente à falta de testes internacionalmente validados para quantificar o grau de défice cognitivo pré e pós-radioterapia. Também o dano tecidual peri-cirúrgico e o hipopituitarismo poderão manifestar-se desta forma. Ainda se acrescenta o facto dos médicos que habitualmente seguem estes doentes (endocrinologistas, neurocirurgiões, radioterapeutas) não estarem tão alerta para queixas menos específicas (défices de memória, dificuldade de concentração, labilidade emocional, etc.) o que contribui para a subvalorização destes efeitos secundários⁴¹.

Sabe-se que na radioterapia externa convencional o hipocampo, sistema límbico e corpos mamilares estão dentro da área irradiada. Em doentes com metástases cerebrais submetidos a irradiação do hipocampo comprovou-se um declínio na capacidade de aprendizagem proporcional à dose hipocámpica de radiação⁵⁰.

Além do efeito direto da radiação, há também a considerar outros mecanismos de lesão: variações hormonais com interferência na performance neurocognitiva e o stress secundário às várias terapêuticas e anos de seguimento. No entanto, no único estudo dirigido à função cognitiva realizado até à data em doentes com tumores da hipófise (tumores clinicamente não funcionantes) não houve diferenças significativas entre o grupo irradiado e não irradiado⁵¹.

Mortalidade

Um grande estudo prospetivo com 1.000 doentes publicado em 2001 demonstrou uma associação entre radioterapia e um aumento na taxa de mortalidade nos doentes com hipopituitarismo que tinham realizado radioterapia externa convencional (incremento absoluto de 0,61 atribuível maioritariamente a doença cerebrovascular, que foi 4 vezes superior neste grupo de doentes). Os autores também reportaram uma maior mortalidade nos doentes diagnosticados com hipopituitarismo em idade jovem (taxa de mortalidade padronizada de 4,87 nos doentes diagnosticados com menos de 20 anos vs. 1,0 naqueles com mais de 60 anos) sendo de particular relevância o facto de metade dos doentes submetidos a radioterapia terem menos de 50 anos na altura do tratamento⁵¹. Em outros trabalhos a incidência atuarial de acidentes vasculares cerebrais (AVC) em doentes irradiados por adenoma hipofisário foi de 4% aos 5 anos, 11% aos 10 anos e 21% aos 20 anos, ou seja, um risco relativo de 1,45 para os homens e 2,22 para as mulheres relativamente à população em geral⁵². No entanto, a etiologia do AVC é discutível, uma vez que para a doença cerebrovascular concorrem vários fatores: hipopituitarismo (particularmente os défices de somatotrofina e gonadotrofinas), lesão rídica do endotélio vascular do tipo aterosclerótica, efeito angiogénico dos fatores de crescimento produzidos pelo tumor, sequelas do efeito de massa nos vasos cerebrais e dano peri-cirúrgico. Também há que ter em conta as características específicas dos doentes propostos para radioterapia que podem contribuir para a doença cerebrovascular: tumores

hipofisários com características de maior agressividade, comorbidades significativas que contraindicam a cirurgia e hipersecreção hormonal persistente⁴¹.

Deste modo, parece ser precipitado atribuir apenas à radiação a responsabilidade do aumento de prevalência de AVC nestes doentes.

Conclusões

O tratamento dos tumores da hipófise é baseado numa abordagem multidisciplinar em que várias opções terapêuticas são válidas (cirurgia, terapêutica médica, radioterapia) necessitando de seguimento e observação prolongados.

Atualmente, a radioterapia externa convencional parece já não ter lugar face às vantagens claras das novas técnicas. Ainda permanece o debate sobre a eficácia da radiocirurgia vs. radioterapia estereotáxica fracionada. Os resultados relativamente ao controlo de volume tumoral são sobreponíveis e a rapidez de normalização de secreção hormonal é maior na radiocirurgia, embora alguns estudos afirmem que não há diferenças significativas. A toxicidade não parece ser muito superior na radiocirurgia, desde que se respeitem as indicações precisas relativamente à proximidade tumoral a estruturas críticas¹.

O papel da radiocirurgia é ainda complementar à ressecção cirúrgica, embora possa ser o tratamento primário em casos selecionados. A publicação de novas séries, de preferência prospectivas, com critérios uniformes e bem definidos para o controlo da secreção hormonal e com seguimento prolongado dos doentes poderá confirmar os resultados até agora apresentados e definir a eficácia e segurança da radiocirurgia no tratamento dos tumores da hipófise.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

- Brada M, Jankowska P. Radioterapy for pituitary adenomas. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2008;37:263–75.
- Lee N, Puri DR, Blanco AI, Chao KS. Intensity-modulated radiation therapy in head and neck cancers: An update. *Head Neck*. 2007;29:387–91.
- Chan A, Cardinale R, Loeffler J. Stereotactic irradiation. In: Perez CA, Brady LW, Halperin CA, Schmidt-Ullrich RK, editors. *Principles and practice of radiation oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
- Castro D, Salvajoli J, Canteras M, Cecilio SA. Radiocirurgia nos adenomas hipofisários. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50:996–1004.
- Jackson I, Norén G. Role of gamma knife therapy in the management of pituitary tumors. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 1999;28:133–42.
- Platta C, Mackay C, Welsh J. Pituitary Adenoma – a radiotherapeutic perspective. *Am J Clin Oncol*. 2010;33:408–19.
- Rahman M, Murad G, Bova F, Friedman WA, Mocco J. Stereotactic radiosurgery and the linear accelerator: Accelerating electrons in neurosurgery. *Neurosurg Focus*. 2009;2:E13.
- Sun D, Cheng J, Frazier J, Batra S, Wand G, Kleinberg L, et al. Treatment of pituitary adenomas using radiosurgery and radiotherapy: A single center experience and review of literature. *Neurosurg Rev*. 2011;34:181–9.
- Minniti G, Gilbert C, Brada M. Modern techniques for pituitary radiotherapy. *Rev Endoc Metab Disord*. 2009;10:135–44.
- Kim MS, Lee SI, Sim JH. Gamma Knife radiosurgery for functioning microadenoma. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1999;72 Suppl 1:119–24.
- Pollock BE, Nippoldt TB, Stafford SL, Foote RL, Abboud CF. Results of stereotactic radiosurgery in patients with hormone-producing pituitary adenomas: Facts associated with endocrine normalization. *J Neurosurg*. 2002;97:525–30.
- Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM, Ezzat SZ, Hamrahian AH, Miller KK. American Association of Clinical Endocrinologists. Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly – 2011 update. *Endocr Pract*. 2011;17 Suppl 4.
- Castinetti F, Morange I, Dufour H, Regis J, Brue T. Radiotherapy and radiosurgery in acromegaly. *Pituitary*. 2009;12:3–10.
- Rowland N, ASti M. Radiation treatment strategies for acromegaly. *Neurosurg Focus*. 2012;29:E12.
- Jenkins PJ, Bates P, Carson MN, Stewart PM, Wass JA. Conventional pituitary irradiation is effective in lowering serum growth hormone and insulin-like growth factor-I in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:1239–45.
- Jallad RS, Musolino NR, Salgado LR, Bronstein MD. Treatment for acromegaly: Is there still a place for radiotherapy? *Pituitary*. 2007;10:53–9.
- Barrande C, Pittino-Lungo M, Coste J, Ponvert D, Bertagna X, Luton JP, et al. Hormonal and metabolic effects of radiotherapy in acromegaly: Long-term results in 128 patients followed in a single center. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;53:321–7.
- Attanasio R, Epaminonda P, Motti 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;88:3105–22.
- 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;90:4483–8.
- Jezková J, Marek J, Hána V, Krsek M, Weiss V, Vladyka V, et al. Gamma knife radiosurgery for acromegaly: Long term experience. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;64:588–95.
- Pollock BE, Jacob JT, Brown PD, Nippoldt TB. Radiosurgery of growth hormone-producing pituitary adenomas: Factors associated with biochemical remission. *J Neurosurg*. 2007;106:833–8.
- Vik-Mo EO, Oksnes M, Pedersen PH, Wentzel-Larsen T, Rødahl E, Thorsen F, et al. Gamma Knife stereotactic radiosurgery for acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2007;157:255–63.
- Oldfield E. Unresolved issues: Radiosurgery versus radiation therapy; medical suppression of growth hormone production during radiosurgery; and endoscopic surgery versus microscopic surgery. *Neurosurg Focus*. 2010;29:E16.
- Biller BM, Grossman AB, Stewart PM, Melmed S, Bertagna X, Bertherat J, et al. Treatment of adrenocorticotropic-dependent Cushing's syndrome: A consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:2454–62.
- Starke R, Williams B, Vance M, Sheehan JP. Radiation therapy and stereotactic radiosurgery for the treatment of Cushing's disease: An evidence-based review. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010;17:356–64.
- Losa M, Picozzi P, Redaelli M. Pituitary radioterapy for Cushing's disease. *Neuroendocrinol*. 2010;92 Suppl 1:107–10.
- Minniti G, Brada M. Radiotherapy and radiosurgery for Cushing's Disease. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51/8:1373–80.
- Ghostine S, Ghostine MS, Johnson WD. Radiation therapy in the treatment of pituitary tumors. *Neurosurg Focus*. 2008;24:E8.
- Sheplan Olsen L, Robles Irizarry L, Chao S, Weil R, Hamrahian A, Hatipoglu B, et al. Radiotherapy for prolactin-secreting pituitary tumors. *Pituitary*. 2012;15:135–45.
- Sheline G, Grossman A, Jones AE, Besser G. Radiation therapy for prolactinomas. New York, NY: Raven Press; 1984.
- Mehta AE, Reyes FI, Faiman C. Primary radiotherapy of prolactinomas: Eight- to 15-year follow up. *Am J Med*. 1987;83:49–58.
- Grisby PW, Simpson JR, Emami BN, Fineberg BB, Schwartz HG. Prognostic facts and results of surgery and postoperative irradiation in the management of prolactinomas. *Int J Radioat Oncol Biol Phys*. 1989;16:1411–7.
- Kanner A, Corn B. Radiotherapy of nonfunctioning and gonadotroph adenomas. *Pituitary*. 2009;12:15–22.
- Boelaert K, Gittoes N. Radiotherapy for non-functioning pituitary adenomas. *European J Endocrinol*. 2001;144:569–75.
- Brada M, Rajan B, Traish D, Ashley S, Holmes-Sellers P, Nussey S, et al. The long-term efficacy of conservative surgery and radiotherapy in the control of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993;38:571–8.
- Gomes ML. Tese de Doutoramento da Universidade de Coimbra Tumores da Hipófise: contribuição do estudo clínico e molecular para o conhecimento da patogenia e comportamento biológico dos tumores clinicamente não funcionantes. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. 2011.
- Weber D, Momjian S, Pralong F. Adjuvant or radical fractionated stereotactic radiotherapy for patients with pituitary functional and nonfunctional macroadenoma. *Radiation Oncol*. 2011;6:169–75.
- Peccoz-Beck P, Persani L. Thyrotropinomas. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2008;37:123–34.
- Socin HV, Chanson P, Delemer B, Tabarin A, Rohmer V, Mockel J, et al. The changing spectrum of TSH-secreting pituitary adenomas: Diagnosis and management in 43 patients. *Eur J Endocrinol*. 2003;148:433–42.
- Kajiwarra K, Saito K, Yoshikawa K, Ideguchi M, Nomura S, Fujii M, et al. Stereotactic radiosurgery/radiotherapy for pituitary adenomas: A review of recent literature. *Neurol Med Chir*. 2010;50:749–55.
- Ayuk J, Stewart P. Mortality following pituitary radiotherapy. *Pituitary*. 2009;12:35–9.
- Vladyka V, Liscak R, Novotny J, Marek J, Jezková J. Radiation tolerance of functioning pituitary tissue in Gamma Knife surgery for pituitary adenomas. *Neurosurgery*. 2003;52:309–16.
- Erridge SC, Conkey DS, Stockton D, Strachan MW, Statham PF, Whittle IR, et al. Radiotherapy for pituitary adenomas: Long-term efficacy and toxicity. *Radiation Oncol*. 2009;93:597–601.
- Goldsmith B, Shrieve D, Loeffler J. HiST efficacy without visual damage: The current status of pituitary radiotherapy. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*. 1995;33:765–7.
- Becker G, Kocher M, Kortmann RD, Paulsen F, Jeremic B, Müller RP, et al. Radiation therapy in the multimodal treatment approach of pituitary adenoma. *Strahlenther Onkol*. 2002;178:173–86.

46. Parsons JT, Bova FJ, Fitzgerald CR, Mendenhall WM, Million RR. Radiation retinopathy after external-beam irradiation: Analysis of time-dose factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994;30:765.
47. Vance M. Pituitary radiotherapy. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2005;34:479–87.
48. Brada M, Ford D, Ashley S, Bliss JM, Crowley S, Mason M, et al. Risk of secondary brain tumor after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma. *BMJ.* 1992;304:1343–6.
49. Minniti G, Traish D, Ashley S, Gonsalves A, Brada M. Risk of second brain tumor after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma: Update after an additional 10 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:800–4.
50. Mahajan A, Dong L, Prabhu S, Wang C, Zhang Y, Lifei Z, et al. Application of deformable image registration to hippocampal doses and neurocognitive outcomes. *Soc Neuro Oncol.* 2007;9:583–9.
51. Brummelman P, Elderson MF, Dullaart RP, van den Bergh AC, Timmer CA, van den Berg G, et al. Cognitive functioning in patients treated for nonfunctioning pituitary macroadenoma and the effects of pituitary radiotherapy. *Clin Endocrinol.* 2011;74:481–7.
52. Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, Wheatley K, Clayton RN, Bates AS, et al. Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. *Lancet.* 2001;357:425–31.