

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia

Vanessa Kerbes Yépez

Avaliação dos Efeitos da Radioterapia Hipofisária  
em Pacientes com Doença de Cushing

Porto Alegre

2016



Vanessa Kerbes Yépez

Avaliação dos Efeitos da Radioterapia Hipofisária  
em Pacientes com Doença de Cushing

Dissertação apresentada como  
requisito parcial para a obtenção do título de  
Mestre em Endocrinologia à Universidade  
Federal do Rio Grande do Sul, Programa de  
Pós-Graduação em Ciências Médicas:  
Endocrinologia

Orientador: Prof. Dr. Mauro Antônio Czepielewski

Porto Alegre

2016

## CIP - Catalogação na Publicação

Yépez, Vanessa Kerbes

Avaliação dos Efeitos da Radioterapia Hipofisária em Pacientes com Doença de Cushing / Vanessa Kerbes Yépez. -- 2016.

75 f.

Orientador: Mauro Antonio Czepielewski.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Porto Alegre, BR-RS, 2016.

1. Hipersecreção Hipofisária de ACTH . 2. Radioterapia. 3. Radiocirurgia. 4. Hipopituitarismo. I. Czepielewski, Mauro Antonio, orient. II. Título.

## FOLHA DE APROVAÇÃO

Avaliação dos Efeitos da Radioterapia Hipofisária em Pacientes com Doença de Cushing

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Endocrinologia à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia

Porto Alegre, 09 de novembro de 2016.

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação de Mestrado, elaborada por Vanessa Kerbes Yépez, como requisito parcial para obtenção de título de Mestre em Endocrinologia.

Comissão Examinadora:

---

---

---

---

Prof. Dr. Mauro Antonio Czepielewski - Orientador



## **FORMATO DA DISSERTAÇÃO**

Esta dissertação de mestrado segue o formato proposto pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, da Faculdade de Medicina da UFRGS, sendo apresentada na forma de dois manuscritos sobre o tema da Dissertação:

1. Artigo de revisão geral do tema, que deverá ser submetido para publicação em periódico científico nacional;
2. Artigo original referente ao trabalho de pesquisa propriamente dito, que deverá ser submetido para publicação em periódico científico de circulação internacional.

O presente trabalho foi realizado com o apoio das seguintes instituições:

1. FIPE-HCPA (Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos, Hospital de Clínicas de Porto Alegre) – através da alocação de recursos financeiros para o desenvolvimento do projeto de pesquisa.



## **DEDICATÓRIA**

Ao Prof. Dr. Mauro Antônio Czepielewski médico humano, exemplo a ser seguido, grande incentivador desse trabalho.

Aos meus pais, Gonzalo e Serenita, exemplos de força e caráter, que sempre me orientaram e mostraram a importância de lutar e nunca desistir. Com vocês, que muitas vezes abriram mão dos seus sonhos para permitir a realização dos meus, gostaria também de partilhar a alegria desse momento.

Ao meu amor Pablo, companheiro de vida, que de forma especial e carinhosa me deu força para seguir nessa caminhada. Obrigada pelo amor e pela capacidade de me trazer paz em meio à correria do dia-a-dia.

Ao Bruno, meu filho querido, razão da minha busca incessante pelo crescimento pessoal e profissional.



## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus amigos queridos pelo apoio incondicional, fonte de força para seguir em frente.

Aos Residentes da Endocrinologia pelo acolhimento e disponibilidade.

Aos colegas de mestrado pelo companheirismo nessa longa caminhada.

À Vânia Hirakata pela disponibilidade em auxiliar e aprender sempre.

À Dra. Fabíola Costenaro pela paciência e solicitude diante das minhas angústias e dificuldades.

Ao Dr. Rafael Barberena Moraes pela confiança e incentivo em todos os momentos, pelos conselhos, por ler e corrigir meus textos desde o início dessa jornada.



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ACTH: hormônio adrenocorticotrófico
- AP: anatomopatológico
- BDI-II: *Beck Depression Inventory-II*
- CLU: cortisol livre urinário de 24 horas
- CRH: hormônio liberador de corticotrofina
- CTE: cirurgia transesfenoidal
- CVa: coeficiente de variação intraensaio
- CVe: coeficiente de variação interensaio
- DC: doença de Cushing
- DCV: de doença cerebrovascular
- DDAVP: desmopressina ou 1-desamino-8-D-arginina vasopressina
- DI: *Diabetes Insipidus*
- DM: *Diabetes Mellitus*
- DP: desvio padrão
- ECLIA: imunoensaio de eletroquimioluminescência
- GH: hormônio do crescimento
- Gy: Gray
- HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica
- HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre
- IC: Intervalo de Confiança
- LINAC: acelerador linear
- LSN : limite superior da normalidade
- RIA: radioimunoensaio
- RM: ressonância magnética
- RT: radioterapia
- SC: síndrome de Cushing
- SDHEA: sulfato de dehidroepiandrosterona
- SHR: *subhazard ratio*
- TC: tomografia computadorizada
- VR: valor de referência
- 17-KGS: *17-ketogenic steroids*
- 17-OHCS: *17-hydroxycorticoid*



## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	15
<b>2 ARTIGO DE REVISÃO</b> .....	19
<b>3 ARTIGO ORIGINAL</b> .....	43
<b>APÊNDICE A</b> .....	63
<b>ANEXO I</b> .....	65
<b>ANEXO II</b> .....	67
<b>ANEXO III</b> .....	69
<b>ANEXO IV</b> .....	71
<b>ANEXO V</b> .....	73
<b>ANEXO VI</b> .....	75



## 1 INTRODUÇÃO

A Doença de Cushing (DC) é uma doença rara, com uma incidência de 0,7 a 2,4 casos por milhão/ano<sup>1,2</sup>. Ela resulta em elevada morbidade e mortalidade para os pacientes acometidos<sup>2,3</sup>. O controle do hipercortisolismo melhora esse cenário e reduz a morbimortalidade associada<sup>4</sup>. Por isso, torna-se fundamental buscar a remissão da hipersecreção hormonal.

A cirurgia hipofisária transesfenoidal (CTE) é o tratamento de escolha para a DC, com taxa de remissão variando de 53 a 96%<sup>5</sup>. Entretanto, o risco de recidiva é alto, de 15 a 66% em 5 a 10 anos<sup>6</sup>.

A radioterapia (RT) hipofisária é uma alternativa para os pacientes que não atingem remissão após essa primeira abordagem ou naqueles que apresentam recidiva<sup>7-9</sup>. A RT pode ser realizada de forma convencional fracionada, em que ela é administrada ao longo de 4 a 5 semanas, ou com RT estereotáxica, em que a radiação é emitida com maior precisão no alvo, podendo ser administrada em dose única, caracterizando a radiocirurgia, ou em doses fracionadas<sup>8,9</sup>.

Independente da técnica utilizada, os efeitos no controle da secreção de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) tumoral e conseqüentemente nos níveis de cortisol sérico são lentos e graduais. A taxa de remissão obtida com RT é bastante variável na literatura, oscilando de 27% a 92%, em 7 a 42 meses, dependendo da série analisada e dos critérios de remissão adotados<sup>3,9</sup>.

Apesar de diversos estudos na literatura sobre os efeitos da RT na DC, não há na literatura estudos de populações brasileiras acerca do tema. Em razão dessa diversidade de resultados na literatura internacional e da falta de dados em amostras de pacientes em nosso país, buscamos estabelecer os resultados em um centro terciário brasileiro.

Um dos objetivos desse trabalho foi revisar a literatura médica sobre o tema, descrevendo as taxas de remissão, de recidiva, de recorrência e de efeitos adversos em pacientes com DC submetidos a RT.

Outro objetivo foi avaliar a resposta à RT na DC em pacientes em acompanhamento no ambulatório de neuroendocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Em uma coorte histórica avaliamos a taxa de remissão e o tempo médio para atingí-la. Observamos a prevalência de realização de tratamentos complementares para controle da doença, que incluem terapia anti-esteroidogênica

e/ou adrenalectomia bilateral, além do surgimento de novas disfunções hipofisárias. A qualidade de vida e o estado de humor dos pacientes submetidos a RT foram comparados aos daqueles que realizaram apenas a CTE e se encontravam em remissão do hipercortisolismo.

A RT hipofisária é alternativa para pacientes com DC portadores de tumores refratários. O surgimento de novo comprometimento hipofisário é o principal limitante ao emprego rotineiro dessa técnica, devendo, portanto, ser individualizado.

## **Referências**

1. Lindholm, J. *et al.* Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* OU *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 86, n.1, p. 117–123, jan. 2001.
2. Wilson, P. J. *et al.* Cushing's disease: A single centre's experience using the linear accelerator (LINAC) for stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy. *Journal of Clinical Neuroscience* OU *J. Clin. Neurosci.*, v. 21, n. 1, p. 100-106, jan. 2014.
3. Starke, R. M. *et al.* Radiation therapy and stereotactic radiosurgery for the treatment of Cushing's disease: an evidence-based review. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* OU *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, v. 17, n. 4, p. 356–364, ago. 2010.
4. Swearingen, B. *et al.* Long-Term Mortality after Transsphenoidal Surgery for Cushing Disease. *Annals of Internal Medicine* OU *Ann. Intern. Med.*, v. 130, n. 10, p. 821-824, mai. 1999.
5. Costenaro, F. *et al.* Evaluation of Cushing's disease remission after transsphenoidal surgery based on early serum cortisol dynamics. *Clinical Endocrinology*, v. 80, n. 3, p. 411–418, mar. 2014.
6. Nieman, L. K. *et al.* Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* OU *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 100, n. 8, p. 2807–2831, ago. 2015.
7. Biller, B. M. K. *et al.* Treatment of Adrenocorticotropin-Dependent Cushing's Syndrome: A Consensus Statement. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* OU *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 93, n. 7, p. 2454–2462, jul. 2008.
8. Vance, M. L. Cushing's disease: radiation therapy. *Pituitary*, v. 12, n. 1, p. 11-14, abr. 2009.
9. Minniti, G. *et al.* Long-term follow-up results of postoperative radiation therapy for Cushing's disease. *Journal of Neuro-oncology* OU *J. Neurooncol.*, v. 84, n. 1, p. 79-84, ago. 2007.



## **2 ARTIGO DE REVISÃO**

### **EFEITOS DA RADIOTERAPIA NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM DOENÇA DE CUSHING**

**Vanessa K Yépez, Rafael B Moraes e Mauro A Czepielewski**

Título Resumido: Radioterapia na Doença de Cushing

Unidade de Neuroendocrinologia, Serviço de Endocrinologia,  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia  
Faculdade de Medicina  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Endereço para Correspondência:

Mauro A. Czepielewski, MD, PhD

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

R. Ramiro Barcellos, 2350, prédio 12, 4º Andar – Serviço de Endocrinologia

90035-003 – Porto Alegre – RS

E-mail: maurocze@terra.com.br

Fax: (51) 33598127

## RESUMO

**Introdução.** O tratamento de escolha para Doença de Cushing (DC) é a cirurgia hipofisária transesfenoidal (CTE). Tratamento de segunda linha inclui, nova CTE, adrenalectomia bilateral, medicamentos e radioterapia (RT). Na DC, a RT pode ser realizada de maneira convencional fracionada ou como RT estereotáxica, sendo essa última técnica podendo ser administrada em dose única ou em doses fracionadas. O objetivo desse estudo foi revisar a literatura quanto à eficácia e à segurança das diversas técnicas de RT para tratamento de pacientes com DC.

**Métodos.** Realizamos pesquisa no PubMed em junho de 2016, utilizando os termos 'Cushing's disease' AND 'Radiotherapy' e após 'Cushing's disease' AND 'Radiosurgery'. Avaliamos cada um dos estudos para o número de pacientes alocados, a dose e a técnica de irradiação utilizada, o tempo médio de seguimento, a taxa de remissão hormonal, os critérios hormonais utilizados para definição de remissão, a taxa de controle tumoral e a toxicidade da terapia, com avaliação da prevalência de hipopituitarismo e de perda visual. **Resultados.** Analisamos 25 estudos que avaliaram a resposta RT convencional fracionada, que oscilou de 36,8 a 100%. A prevalência de hipopituitarismo também foi bastante variável, podendo chegar a 100% em estudos menores, mas em geral entre 0 e 67%. Avaliamos 29 estudos em que a radiocirurgia foi empregada, obtendo uma remissão entre 0 e 100%, entretanto, a maioria dos estudos que utilizou essa técnica evidenciou resposta no controle do hipercortisolismo de 50% ou mais. O hipopituitarismo com essa técnica parece ter uma taxa menor, com a maioria dos estudo encontrando 50% ou menos dos pacientes com novas disfunções. **Conclusão.** A RT, em suas diversas técnicas disponíveis, é alternativa terapêutica na DC, com taxas de remissão bastante variáveis. Essa opção terapêutica tem o hipopituitarismo como principal limitante, devendo portanto ser individualizada.

## DESCRITORES

Hipersecreção Hipofisária de ACTH, Radioterapia, Radiocirurgia, Hipopituitarismo

## ABSTRACT

**Introduction.** The first line treatment of Cushing's disease (CD) is pituitary surgery. Second-line treatment include repeat pituitary surgery, bilateral adrenalectomy, medical therapy and radiotherapy (RT). The modalities of RT for CD treatment are conventional fractionated RT or stereotactic RT. The aim of this study was to review the literature regarding the efficacy and safety of various RT techniques for treating patients with CD. **Methods.** We conduct research in PubMed in June 2016 using the terms, 'Cushing's disease' AND 'Radiotherapy', and 'Cushing's disease' AND 'Radiosurgery'. Then we evaluated each study for the number of patients, method of radiation delivery, dose of irradiation, length of follow-up, rate of hormone normalization, method used to assess endocrine remission, tumor-control rate, newly onset loss of pituitary function and visual impairment. **Results.** We analyzed 25 studies that evaluated the response to conventional fractionated RT, which ranged from 36,8 to 100%. The prevalence of hypopituitarism was also quite variable and may reach 100% in smaller studies, but generally stay between 0 and 67%. We evaluated 29 studies where the radiosurgery was the modality used, obtaining a remission rate between 0 and 100%. However, most studies using this technique showed response of 50% or more. With this modality of RT the rate of hypopituitarism appears to be lower, with most studies showing a rate of 50% or less of patients with new hormonal dysfunctions. **Conclusions.** The RT is still a therapeutic alternative in CD, with quite variable remission rates. This therapeutic option has hypopituitarism as the main limiting factor, and should therefore be individualized.

## KEYWORDS

Pituitary ACTH Hypersecretion, Radiotherapy, Radiosurgery, Hypopituitarism

## **Introdução**

A Doença de Cushing (DC) resulta da exposição prolongada a elevadas concentrações de glicocorticoides circulantes provenientes de adenoma hipofisário produtor de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH)<sup>1-3</sup>. É uma doença rara, com uma incidência de 0,7 a 2,4 casos por milhão/ano<sup>4,5</sup>.

A DC resulta em aumento importante da morbidade e da mortalidade<sup>3,5-8</sup>, podendo atingir uma mortalidade cardiovascular em 5 anos de até 50% quando não tratada<sup>3</sup>. O controle do hipercortisolismo reduz essa morbimortalidade<sup>9</sup>. Portanto, é fundamental instituir um tratamento efetivo para controle hormonal e de suas comorbidades associadas.

O tratamento de escolha para a DC é a cirurgia hipofisária transesfenoidal (CTE)<sup>1-3,5,7</sup>. A taxa de remissão após CTE atinge 53 a 96%<sup>10</sup>. Entretanto, o risco de recidiva é alto nos anos subsequentes, podendo variar de 15 a 66% em 5 a 10 anos<sup>7</sup>.

Para os pacientes em que não se atinge o controle da doença após essa primeira abordagem, existem outras terapias, que incluem nova CTE, adrenalectomia bilateral, medicamentos e radioterapia (RT)<sup>11-13</sup>. Os medicamentos inibem a síntese de esteroides adrenais (cetoconazol, mitotano, metirapona), antagonizam seus efeitos (mifepristona) ou agem diretamente na hipófise (pasireotide e cabergolina)<sup>7,14</sup>. Estas drogas são úteis no manejo da doença, não oferecendo porém sua remissão definitiva, só obtida pelos tratamentos cirúrgicos e pela radioterapia.

A RT tem sido utilizada para o tratamento de tumores hipofisários por mais de 10 décadas, sendo os primeiros casos descritos de pacientes com acromegalia<sup>15</sup>. Há relatos de RT hipofisária para pacientes com DC a partir da década de 1940. Inicialmente a técnica utilizada era de radioterapia convencional fracionada, com doses que não ultrapassavam 40Gy<sup>15,16</sup>. Os relatos iniciais dessa terapia para a DC evidenciaram melhora clínica em muitos pacientes<sup>15</sup>, mas sem dosagem hormonal específica para avaliação de controle por indisponibilidade de exames à época.

A indicação de RT *versus* neurocirurgia na década de 1940 passava pela experiência da equipe de neurocirurgia de cada centro, a sobrevida após cada uma das terapias (que à época não diferia significativamente), o estágio da doença, além

da presença ou não de alteração visual (a cirurgia mostrava-se superior em melhorar esses déficits)<sup>17</sup>.

Atualmente, as principais indicações para a RT hipofisária na DC são para situações em que a CTE falha em atingir a remissão ou quando há recidiva do hipercortisolismo e uma nova CTE não está indicada ou o hipercortisolismo permanece sem o controle adequado apesar do uso de medicamentos. Outra indicação seria como tratamento primário em casos selecionados, especialmente em tumores com invasão do seio cavernoso e cirurgicamente inacessíveis<sup>12</sup>.

A RT pode ser administrada de forma convencional fracionada ou esterotáxica. A RT esterotáxica pode ser utilizada de maneira fracionada ou em dose única, sendo essa última também denominada radiocirurgia esterotáxica. Os efeitos da RT convencional fracionada e esterotáxica são lentos e graduais no controle da secreção do ACTH tumoral e conseqüentemente nos níveis de cortisol sérico. Na medida em que a DC causa elevada morbidade, medicamentos para redução do cortisol devem ser administrados até que se obtenha os efeitos benéficos da RT sobre o hipercortisolismo<sup>12,13,18</sup>.

A avaliação da resposta à RT na DC é heterogênea entre os estudos e a taxa de remissão é bastante variável. São também utilizados diversos critérios para definir a remissão, variando desde cortisolúria de 24 horas, níveis basais de cortisol e ACTH e menos frequentemente testes de supressão com dexametasona ou avaliação do ritmo circadiano do cortisol. Além disso, há muita diferença entre o tempo de seguimento desses pacientes em cada um dos estudos<sup>3,13</sup>.

O objetivo desse estudo foi revisar a literatura disponível quanto à eficácia e à segurança da RT convencional fracionada, da RT estereotáxica fracionada e da radiocirurgia estereotáxica no tratamento de pacientes com DC. Nesta revisão analisamos o perfil dos pacientes que foram submetidos à RT, o tempo necessário para atingir o controle da doença e os critérios de remissão empregados.

### **Aspectos Técnicos da Radioterapia e da Radiocirurgia**

A RT tem sido utilizada ao longo de mais de 6 décadas como terapia adjuvante na síndrome de Cushing<sup>15</sup>. Estão disponíveis, hoje, diversas técnicas de emissão de radiação. Existem técnicas em que se administra um número maior de frações e se reduz a dose de radiação em cada uma dessas sessões, e em outros

casos opta-se pela emissão de doses maiores por fração emitida, totalizando menos sessões. A escolha da melhor técnica para cada caso depende do balanço entre o maior controle tumoral e o menor efeito deletério da irradiação em tecidos vizinhos<sup>19</sup>.

A radioterapia convencional fracionada tem como fonte de energia a geração de fótons por um acelerador linear<sup>20</sup>. O tratamento é distribuído geralmente ao longo de 5 semanas para possibilitar às células não tumorais reoxigenação, reparo, redistribuição e recuperação (Os conhecidos 4R's da radioterapia)<sup>3</sup>. O tratamento é constituído de 25 a 30 sessões diárias de 1,8 a 2,0 Gy ou menos por fração, totalizando 45 a 50 Gy<sup>3,19</sup>. Inicialmente esse tratamento era realizado em 2 campos, mas atualmente os aceleradores lineares são mais comumente utilizados em 3 campos, que consistem em campos lateral direito, lateral esquerdo e ântero-superior oblíquo<sup>19</sup>.

A RT esterotáxica é uma técnica de elevada acurácia com um sistema tridimensional para localização do alvo, que define o volume a ser irradiado com maior precisão do que a técnica convencional<sup>19</sup>. Ela pode ser utilizada de maneira fracionada ou em dose única, sendo essa última também chamada de radiocirurgia esterotáxica. Essa técnica começou a ser utilizada para tratamento de adenomas hipofisários em 1969, e em 1975 foi também introduzida para o tratamento de DC<sup>21</sup>. As primeiras administrações foram com doses de até 70-100Gy em uma única aplicação<sup>21,22</sup>.

A radiocirurgia estereotáxica emite uma dose maior de radiação diretamente no adenoma em uma única fração. Essa dose geralmente é de 18 a 24 Gy nos casos de adenomas hipofisários funcionantes, sendo todo o procedimento realizado no mesmo dia, dispensando a necessidade de internação. Existe mais de um método para realização de radiocirurgia estereotáxica, como *gamma-knife*, acelerador linear ou *proton beam*<sup>3,20</sup>.

Doses mais elevadas de radiação dispensadas de uma só vez são mais tóxicas às estruturas normais do sistema nervoso central do que as doses fracionadas<sup>20</sup>. O principal cuidado deve ser com a proximidade ao trato óptico, sendo indicada uma distância de pelo menos 3-5mm do alvo-adenoma até essa estrutura<sup>5,20</sup>.

Não há, até o momento, estudos prospectivos comparando os diferentes métodos de radiação na DC com avaliação de eficácia, de surgimento de novas

deficiências hipofisárias ou de complicações, sendo necessários maiores estudos para elucidação dessa conduta e sua melhor modalidade em cada caso.

## **Métodos**

Realizamos pesquisa no PubMed até junho de 2016, utilizando primeiramente os termos '*Cushing's disease*' AND '*Radiotherapy*' e após, '*Cushing's disease*' AND '*Radiosurgery*'. Avaliamos cada um dos estudos e selecionamos aqueles que apresentaram dados de dois ou mais pacientes com diagnóstico de doença de Cushing e submetidos a radioterapia convencional fracionada, estereotáxica fracionada ou radiocirurgia estereotáxica.

Em cada um dos estudos encontrados na literatura avaliamos o número de pacientes alocados, a dose e a técnica de irradiação utilizada, o tempo médio de seguimento, a taxa de remissão hormonal, os critérios hormonais utilizados para definição de remissão, a taxa de controle tumoral e a toxicidade da terapia, com avaliação da prevalência de hipopituitarismo e de perda visual.

## **Eficácia e Toxicidade da Irradiação na Doença de Cushing**

### **Radioterapia Convencional Fracionada**

A resposta à RT convencional fracionada na DC é bastante variável na literatura. Encontramos taxa de remissão hormonal que pode estar entre 36,8 e 100% em intervalos de seguimento também bastante heterogêneos, oscilando de 18 a 257 meses (Tabela 1). Avaliamos 25 estudos que utilizaram a RT convencional fracionada para tratamento de pacientes com DC, sendo que 9 deles incluíram menos de 10 pacientes, além de um braço do estudo de Howlett *et al.*, 1989<sup>23</sup>, com apenas 9 pacientes submetidos a esse procedimento após CTE. Os 4 estudos<sup>24-27</sup> em que a taxa remissão foi de 100% tiveram poucos pacientes alocados, com apenas 6 pacientes ou menos.

A administração de RT convencional fracionada em doses baixas, 20Gy, parece estar relacionada a menores taxas de remissão quando comparadas às doses usualmente utilizadas para tratamento da DC, de 45 a 50Gy. Nos estudos em que a dose média foi de 20Gy, a remissão hormonal foi atingida em apenas 37%<sup>28</sup> e 46%<sup>29</sup>, havendo, portanto, uma tendência à redução na eficácia do método com doses reduzidas. Diferentemente, quando a dose foi a usual (45-50Gy), a

prevalência de remissão foi de 50% ou mais em todos os estudos analisados (Tabela 1).

Os critérios de remissão utilizados pelos diferentes grupos mostraram-se desiguais. Cinco estudos<sup>25-27,30,31</sup> não estabelecem qual o parâmetro hormonal utilizado para a definição de remissão laboratorial. Dentre os estudos mais antigos, 3 deles utilizaram o *17-hydroxycorticoid* (17-OHCS) na urina de 24h como critério de remissão hormonal em associação com a dosagem do cortisol basal<sup>32,33</sup> ou com a aferição do *17-ketogenic steroids* (17-KGS) na urina de 24h<sup>34</sup>. Um grupo utilizou o ACTH e o cortisol basais<sup>35</sup> e outro, a medida de cortisol ao longo do dia <10,9-14,5 mcg/dl como critério de controle hormonal<sup>23</sup>.

Os demais estudos utilizaram isoladamente ou em associação os seguintes critérios (Tabela 1): cortisol livre urinário de 24h (CLU) (10 estudos), teste de supressão com baixa dose de dexametasona (9 estudos) e cortisol à meia noite (3 estudos), sendo que alguns ainda acrescentaram dosagens hormonais basais e características clínicas na definição de remissão.

O controle tumoral foi definido pelos estudos como volume tumoral estável ou em regressão em exame de imagem hipofisário. Somente 3 estudos apresentaram dados relativos ao controle tumoral, com taxas de 53%<sup>35</sup>, 93%<sup>13</sup> e 95%<sup>36</sup>. Esses dados foram baseados em exame de imagem, sendo geralmente a ressonância magnética (RM) a técnica utilizada.

A toxicidade da RT utilizada para tratamento da DC apresenta-se mais frequentemente como hipopituitarismo, perda visual e alteração motora de pares cranianos. Outros efeitos adversos temíveis são as neoplasias secundárias e os acidentes vasculares cerebrais.

O hipopituitarismo é sem dúvida o mais frequente dentre esses eventos, com prevalência variando de 0 a 100% nos 25 estudos avaliados (Tabela 1). Os dois estudos em que a prevalência de novas deficiências hormonais hipofisárias atingiu 100%, são pequenos, com 2 e 8 pacientes<sup>24,31</sup>. Ao avaliarmos apenas os estudos com mais de 10 pacientes, essa prevalência oscila de 0 a 67% (Tabela 1).

A perda visual foi relatada em alguns desses trabalhos, entretanto, sua prevalência é baixa, de 0 a 1% (Tabela 1).

Três estudos relataram acidente vascular cerebral em 1 e 2 pacientes<sup>13,29,35</sup>. Há relatos prévios de aumento da incidência de acidentes vasculares cerebrais entre pacientes com adenoma hipofisário tratados com radioterapia<sup>37,38,39</sup>, chegando a um

risco relativo de 4,11<sup>38</sup>. Entretanto, até o momento, não existem conclusões definitivas acerca da contribuição da radioterapia para o risco de doença cerebrovascular (DCV) em pacientes com Doença de Cushing<sup>39</sup>. As morbidades metabólicas associadas à DC, como Diabetes Melitus (DM) e Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), são também fatores de risco para DCV, dificultando ainda mais essa avaliação.

Os demais eventos adversos mostraram-se bastante raros, sendo que a necrose cerebral foi descrita em apenas 1 paciente (5%) no estudo de Murayama *et al.*, 1992<sup>32</sup>.

### **Radioterapia Esterotóxica Fracionada**

Os dados sobre a radioterapia estereotóxica fracionada para tratamento da DC disponíveis na literatura são escassos. A escolha por essa técnica de RT tem por objetivo combinar a precisão da administração da radioterapia estereotóxica com o fracionamento da dose total, e redução dos riscos associados a doses únicas elevadas (ex.: neuropatia óptica)<sup>40</sup>. Essa técnica foi poucas vezes utilizada para a DC, pois geralmente a modalidade de escolha nos dias atuais é a radiocirurgia estereotóxica. Entretanto, a radiocirurgia estereotóxica tem sua principal limitação quando estamos diante de tumores muito próximos ao trato óptico<sup>5,20</sup>.

Colin *et al.* em 2005<sup>40</sup> descreveram o resultado da RT estereotóxica fracionada em 110 pacientes com adenoma hipofisário, sendo apenas 10 deles com DC. Nesses 10 pacientes o tratamento radioterápico se mostrou eficaz em 100% deles para resposta hormonal completa, definida como normalização do nível hormonal basal e do teste dinâmico (sem especificar qual o teste ou a técnica laboratorial utilizada). Apenas 1 paciente apresentou déficit visual unilateral após o tratamento, mas não foi atribuído à RT realizada.

Wilson *et al.* em 2014<sup>5</sup> relataram o caso de apenas 1 paciente submetido a RT estereotóxica fracionada, dentre 50 indivíduos com DC submetidos a diferentes modalidades de radioterapia. Esse paciente tinha 51 anos, masculino e apresentava um adenoma com volume significativamente maior que o daqueles pacientes encaminhados à radiocirurgia (10,8cm<sup>3</sup> vs. 1,40cm<sup>3</sup>, respectivamente). Havia realizado 2 CTE não curativas, e foi submetido a RT estereotóxica fracionada com uma dose total de 50Gy. No seguimento, necessitou de radiocirurgia por não controle da doença, além de nova neurocirurgia por metástases intracerebrais do adenoma hipofisário. Apresentou deficiência de tiroxina após a RT estereotóxica

fracionada, mas não apresentou déficit visual. Foi a óbito cerca de 6 anos após o primeiro tratamento radioterápico.

Dessa forma, os dados disponíveis na literatura acerca dessa modalidade terapêutica para DC são escassos, havendo um extenso campo de estudo atualmente com o maior acesso à técnica estereotáxica.

### **Radiocirurgia Estereotáxica**

Avaliamos 29 estudos que incluíram pacientes com DC que foram submetidos a radiocirurgia estereotáxica para tratamento dessa patologia (Tabela 2). Encontramos uma diversidade muito grande entre os grupos, especialmente em relação ao número de pacientes incluídos e aos critérios de remissão utilizados.

Em 9 desses estudos avaliados foram incluídos apenas 10 pacientes ou menos<sup>41-49</sup>. Os critérios de remissão utilizados mostraram-se mais uniformes quando comparados àqueles encontrados nos estudos de radioterapia convencional fracionada na DC. Isso provavelmente ocorra por serem estudos mais recentes, publicados a partir de 1980. Dessa forma, encontramos o CLU como critério único ou associado a outras dosagens hormonais em 23 estudos. Quatro estudos utilizaram a dosagem de ACTH basal com ou sem associação com cortisol basal<sup>43,44,50,51</sup>. A falta de descrição dos parâmetros hormonais utilizados para definição de remissão também se mostrou menos prevalente quando comparada aos estudos apresentados anteriormente para a RT convencional, ocorrendo em apenas dois deles<sup>47,49</sup>.

A dose de irradiação utilizada na radiocirurgia estereotáxica dos pacientes com DC foi, inicialmente, bastante elevada, atingindo até 100Gy em dose única nos estudos iniciais<sup>22,52</sup>. Os estudos publicados entre 1980 e 1993 utilizaram as maiores doses, variando de 58 a 100Gy com a técnica radiocirúrgica<sup>22,41,42,52</sup>. Os demais estudos utilizaram doses que variaram de 15 a 35, sendo a maioria entre 20 e 30Gy.

A remissão com essa modalidade radioterapêutica foi muito variável entre esses heterogêneos estudos, com intervalo de 0 a 100%. O único estudo que não obteve sucesso com a terapia incluiu apenas 2 pacientes<sup>49</sup>. E aquele em que a terapia atingiu 100% de sucesso também era relato de somente 2 pacientes e utilizou como critérios de remissão o ACTH e o cortisol basais<sup>43</sup>.

No estudo de Wilson *et al.*, 2014<sup>5</sup>, com *n* de 36 pacientes e dose de 20Gy, o seguimento desses pacientes também foi satisfatório, ultrapassando uma média de 5 anos (66 meses). Entretanto, a taxa de remissão foi de apenas 2,8%. Os critérios

utilizados para controle hormonal foram bastante rigorosos, sendo o cortisol sérico basal  $<1,8\text{mcg/dl}$  e o CLU  $<20\text{mcg/24h}$ , podendo esse fator justificar a baixa taxa de remissão encontrada por esse grupo.

A maioria dos grupos que utilizou a radiocirurgia estereotáxica para o tratamento da DC evidenciou remissão em 50% ou mais dos seus pacientes. Apenas 9 estudos não atingiram essa taxa<sup>5,47,49-55</sup>, podendo estar relacionado ao número de pacientes incluídos e na diversidade e rigidez dos critérios de remissão adotados (Tabela 2).

Os resultados quanto ao controle tumoral após o procedimento foram apresentados em 18 estudos, variando de 80 a 100%, com exceção de um estudo pequeno, de apenas 8 pacientes, em que essa taxa foi de apenas 62,5%<sup>46</sup>.

O surgimento de hipopituitarismo pós radiocirurgia estereotáxica também teve sua incidência bastante variável, de 0 a 100%. Entretanto, dentre todos os estudos apenas 3 evidenciaram essa taxa acima de 50%. E devemos ainda levar em consideração que muitos dos estudos não especificam os critérios utilizados para definição dessas deficiências, e a frequência com que essa avaliação era feita em seus pacientes. Além disso, 7 deles não apresentaram os dados referentes ao surgimento de novas disfunções hormonais<sup>42,50,51,55-58</sup>.

Treze estudos relataram a incidência de perda visual após a radiocirurgia em pacientes com DC, encontrando uma taxa que variou de 0 a 4%<sup>5,22,45,47-49,59-65</sup>.

## **Conclusão**

A RT convencional fracionada, a RT estereotáxica fracionada e a radiocirurgia estereotáxica são alternativas terapêuticas na DC com resultados bastantes divergentes na literatura. No entanto, todas essas modalidades terapêuticas levam a taxas de remissão razoáveis, tornando-as opções em casos de DC não curada ou com recidiva. O controle tumoral com essas técnicas mostra-se ainda mais animador a partir dos bons resultados encontrados.

O maior limitante para avaliação adequada da taxa de remissão em diferentes centros no mundo é a falta de uniformidade nos critérios utilizados. A DC, desde o seu diagnóstico é um grande desafio para o endocrinologista. Há consenso hoje a respeito dos critérios diagnósticos dessa patologia. Os critérios para remissão após

a cirurgia transesfenoidal também foram extensamente estudados, chegando-se a conformidades frente ao tema.

A definição do controle hormonal adequado após as terapias com irradiação ainda não apresentam consenso entre os especialistas e as entidades médicas. Defendemos a uniformização e rigidez dos critérios de remissão da DC a serem utilizados quando estamos diante de pacientes que realizaram RT fracionada ou radiocirurgia. Essa conduta é importante para podermos, no futuro, avaliar de maneira mais homogênea os estudos realizados em diferentes centros. Os critérios hormonais de remissão são importantes também para orientar a necessidade de uso dos medicamentos para controle do hipercortisolismo, sua associação e as doses a serem empregadas. Também são escassos dados de controle hormonal que utilizem metodologias mais recentemente descritas tais como o cortisol salivar coletado à meia noite, que tem se demonstrado uma forma simples e efetiva de determinar a normalização do ritmo circadiano do cortisol.

Critérios mais rigorosos de controle hormonal podem trazer benefício a longo prazo para esse grupo de pacientes, pois é conhecido que pequenas alterações no eixo do cortisol podem levar à piora na qualidade de vida.

A radiocirurgia nos tempos atuais é mais utilizada que a RT convencional fracionada, especialmente pelo seu reduzido risco teórico de provocar efeitos indesejados relacionados à irradiação de estruturas adjacentes. A precisão da técnica esterotáxica é a maior vantagem. Entretanto, a distância da via óptica deve ser respeitada.

Apesar dessas considerações acerca da teoria das modalidades terapêuticas avaliadas, ainda faltam estudos que definam a superioridade de uma técnica sobre a outra. A indicação da RT e de qual a técnica a ser utilizada, portanto, deve ser individualizada, considerando-se a gravidade da DC, as comorbidades, a extensão e a localização do tumor e o desejo do paciente.

## **Referências**

1. Newell-Price, J. *et al.* Cushing's syndrome. *Lancet*, v. 367, n. 9522, p. 1605-1617, mai. 2006.
2. Pivonello, R. *et al.* Cushing's Syndrome. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America OU Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, v. 37, n. 1, p. 135-149, mar. 2008.
3. Starke, R. M. *et al.* Radiation therapy and stereotactic radiosurgery for the treatment of Cushing's disease: an evidence-based review. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity OU Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, v. 17, n. 4, p. 356–364, ago. 2010.
4. Lindholm, J. *et al.* Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism OU J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 86, n.1, p. 117–123, jan. 2001.
5. Wilson, P. J. *et al.* Cushing's disease: A single centre's experience using the linear accelerator (LINAC) for stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy. *Journal of Clinical Neuroscience OU J. Clin. Neurosci.*, v. 21, n. 1, p. 100-106, jan. 2014.
6. Etxabe, J. *et al.* Morbidity and mortality in Cushing's disease: na epidemiological approach. *Clinical Endocrinology*, v. 40, n. 4, p. 479-484, abr. 1994.
7. Nieman, L. K. *et al.* Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism OU J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 100, n. 8, p. 2807–2831, ago. 2015.
8. McLaughlin, N. *et al.* Management of Cushing's Disease After Failed Surgery - A Review. *Canadian Journal of Neurological Sciences OU Can. J. Neurol. Sci.*, v. 38, n. 1, p. 12-21, jan. 2011.
9. Swearingen, B. *et al.* Long-Term Mortality after Transsphenoidal Surgery for Cushing Disease. *Annals of Internal Medicine OU Ann. Intern. Med.*, v. 130, n. 10, p. 821-824, mai. 1999.
10. Costenaro, F. *et al.* Evaluation of Cushing's disease remission after transsphenoidal surgery based on early serum cortisol dynamics. *Clinical Endocrinology*, v. 80, n. 3, p. 411–418, mar. 2014.
11. Biller, B. M. K. *et al.* Treatment of Adrenocorticotropin-Dependent Cushing's Syndrome: A Consensus Statement. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism OU J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 93, n. 7, p. 2454–2462, jul. 2008.
12. Vance, M. L. Cushing's disease: radiation therapy. *Pituitary*, v. 12, n. 1, p. 11-14, abr. 2009.

13. Minniti, G. *et al.* Long-term follow-up results of postoperative radiation therapy for Cushing's disease. *Journal of Neuro-oncology OU J. Neurooncol.*, v. 84, n. 1, p. 79-84, ago. 2007.
14. Eckstein, N. *et al.* Systemic therapy of Cushing's syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases OU Orphanet J. Rare Dis.*, v. 9, p.122, ago. 2014.
15. Wayte, A. B., Treatment of some disorders of the pituitary by radiotherapy. *Proceedings of the Royal Society of Medicine OU Proc. R. Soc. Med.*, v 44, n. 6, p. 450-452, jun. 1951.
16. Skrimshire, J. F., Radiotherapy of Cushing's syndrome. , v. 268, n. 6858, p. 270-272, fev. 1955.
17. Orley, A., Radiotherapy of Intracranial Tumours with Special Reference to Treatment of Pituitary Tumours. *Proceedings of the Royal Society of Medicine OU Proc. R. Soc. Med.*, v. 32, n. 9, p. 1137-1144, jul. 1939.
18. Vance, M. L., Pituitary Radiotherapy. *Endocrinology and metabolism clinics of North America OU Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.*, v. 34, n. 2, p. 479-487, jun. 2005.
19. Kevin, S. *et al.* Radiation Therapy in the Management. In: Swearingen, B.; Biller, B.M.K. (Ed.). *Cushing's Disease*, Endocrine Updates. New York: Springer Science+Business Media, 2011. p. 151-166
20. Minniti, G. *et al.* Radiotherapy and Radiosurgery for Cushing's Disease. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia OU Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, v. 51, n. 8, p. 1373-1380, nov. 2007.
21. Thorén, M. *et al.* Stereotactic Irradiation for Pituitary Disease. *Hormone research OU Horm. Res.*, v. 30, n. 2-3, p. 101-103, 1988.
22. Rähn, T. *et al.* Stereotactic radiosurgery in Cushing's syndrome: acute radiation effects. *Surgical Neurology OU Surg. Neurol.*, v. 14, n. 2, p. 85-92, ago. 1980.
23. Howlett, T. A. *et al.* Megavoltage pituitary irradiation in the management of Cushing's disease and Nelson's syndrome: long-term follow-up. *Clinical Endocrinology OU Clin. Endocrinol.*, v. 31, n. 3, p. 309-323, set. 1989.
24. Johnston, L.B., *et al.* Normal final height and apparent cure after pituitary irradiation for Cushing's disease in childhood: long-term follow-up of anterior pituitary function. *Clinical endocrinology OU Clin. Endocrinol.*, v. 48, n. 5, p, 663-667, mai. 1998.
25. Tran, L. M. *et al.* Radiation therapy of pituitary tumors: results in 95 cases. *American journal of clinical oncology OU Am. J. Clin. Oncol.*, v. 14, n. 1, p. 25-29, fev. 1991.

26. Sasaki, M. *et al.* Combined reserpine and pituitary irradiation therapy for Cushing's disease patients following unsuccessful transsphenoidal microsurgery. *Endocrinologia japonica OU Endocrinol. Jpn.*, v. 37, n. 4, p. 591-597, ago. 1990.
27. Grigsby, P. W. *et al.* Prognostic factors and results of radiotherapy alone in the management of pituitary adenomas. *International journal of radiation oncology, biology, physics OU Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, v. 15, n. 5, p. 1103-1110, nov. 1988.
28. Ahmed, S. R. *et al.* Treatment of Cushing's disease with low dose radiation therapy. *British Medical Journal (Clinical Research ed.) OU Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*, v. 289, n. 6446, p. 643-646, set. 1984.
29. Littley, M. D. *et al.* Long-term follow-up of low-dose external pituitary irradiation for Cushing's disease. *Clinical Endocrinology OU Clin. Endocrinol.*, v. 33, n. 4, p. 445-455, out. 1990.
30. Clarke, S.D. *et al.* Treatment of secretory pituitary adenoma with radiation therapy. *Radiology*, v. 188, n. 3, p. 759-763, set. 1993
31. Sharpe, G. F *et al.* Pituitary function following megavoltage therapy for Cushing's disease: long term follow up. *Clinical endocrinology OU Clin. Endocrinol.*, v. 22, n. 2, p. 169-177, fev. 1985.
32. Murayama, M. *et al.* Long term follow-up of Cushing's disease treated with reserpine and pituitary irradiation. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism OU J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 75, n. 3, p. 935-942, set. 1992.
33. Jennings, A. S. *et al.* Results of treating childhood Cushing's disease with pituitary irradiation. *The New England Journal of Medicine OU N Engl. J. Med.*, v. 297, n. 18, p. 957-962, nov. 1977.
34. Edmonds, M. W. *et al.* External irradiation of the hypophysis for Cushing's disease. *Canadian Medical Association Journal OU Can. Med. Assoc. J.*, v. 107, n. 9, p. 860-862, nov. 1972.
35. Murayama, M. *et al.* Long term follow-up of Cushing's disease treated with reserpine and pituitary irradiation followed by subtotal adrenalectomy. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine OU Tohoku J Exp Med.*, v. 172, n. 2, p. 97-109, fev. 1994.
35. Tsang, R. W. *et al.* Role of radiation therapy in clinical hormonally-active pituitary adenomas. *Radiotherapy and Oncology OU Radiother. Oncol.*, v. 41, n. 1, p. 45-53, out. 1996.
36. Budyal, S. *et al.* Encouraging efficacy of modern conformal fractionated radiotherapy in patients with uncured Cushing's disease. *Pituitary*, v. 17, n. 1, p. 60-67, fev. 2014.

37. Brada, M. *et al.* The incidence of cerebrovascular accidents in patients with pituitary adenoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics* OU *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, v. 45, n. 3, p. 693-698, out. 1999.
38. Brada, M. *et al.* Cerebrovascular mortality in patients with pituitary adenoma. *Clinical endocrinology* OU *Clin. Endocrinol.*, v. 57, n. 6, p. 713-717, dez. 2002.
39. Ayuk, J. Does pituitary radiotherapy increase the risk of stroke and, if so, what preventative actions should be taken? *Clinical endocrinology* OU *Clin. Endocrinol.*, v. 76, n. 3, p. 328-331, mar. 2012.
40. Colin, P. *et al.* Treatment of pituitary adenomas by fractionated stereotactic radiotherapy: a prospective study of 110 patients. *International journal of radiation oncology, biology, physics* OU *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, v. 62, n. 2, p. 333-341, jun. 2005.
41. Thorén, M. *et al.* Treatment of Cushing's disease in childhood and adolescence by stereotactic pituitary irradiation. *Acta paediatrica Scandinavica* OU *Acta Paediatr. Scand.*, v. 75, n. 3, p. 388-395, mai. 1986.
42. Ganz, J. C. *et al.* The effects of Gamma Knife surgery of pituitary adenomas on tumor growth and endocrinopathies. *Stereotactic and functional neurosurgery* OU *Stereotact. Funct. Neurosurg.*, v.61, suppl 1, p. 30-37, 1993.
43. Seo, Y. *et al.* Gamma knife surgery for Cushing's disease. *Surgical neurology* OU *Surg. Neurol.*, v. 43, n. 2, p. 170-175, fev. 1995.
44. Martinez, R. *et al.* Pituitary tumors and gamma knife surgery. Clinical experience with more than two years of follow-up. *Stereotactic and functional neurosurgery* OU *Stereotact. Funct. Neurosurg.*, v. 70, suppl 1, p. 110-118, out. 1998.
45. Morange-Ramos, I. *et al.* Short-term endocrinological results after gamma knife surgery of pituitary adenomas. *Stereotactic and functional neurosurgery* OU *Stereotact. Funct. Neurosurg.*, v. 70, suppl 1, p. 127-138, out. 1998.
46. Kim, S. H. *et al.* Gamma Knife radiosurgery for functioning pituitary adenomas. *Stereotactic and functional neurosurgery* OU *Stereotact. Funct. Neurosurg.*, v. 72, suppl 1, p. 101-110, 1999.
47. Hayashi, M. *et al.* Gamma Knife radiosurgery for pituitary adenomas. *Stereotactic and functional neurosurgery* OU *Stereotact. Funct. Neurosurg.*, v. 72, suppl 1, p. 111-118, 1999.
48. Wong, G. K. *et al.* LINAC radiosurgery in recurrent Cushing's disease after transsphenoidal surgery: a series of 5 cases. *Minimally invasive neurosurgery* OU *Minim. Invasive Neurosurg.*, v. 46, n. 6, p. 327-330, dez. 2003.
49. Jensen, R. L. *et al.* Overall and progression-free survival and visual and endocrine outcomes for patients with parasellar lesionstreated with intensity-

modulated stereotactic radiosurgery. *Journal of neuro-oncology* OU *J. Neurooncol.*, v. 98, n. 2, p. 221-231, jun. 2010.

50. Kobayashi, T. *et al.* Gamma knife radiosurgery in the treatment of Cushing disease: long-term results. *Journal of Neurosurgery* OU *J. Neurosurg.*, v. 97, n. 5, p. 422-428, dez. 2002.

51. Kobayashi, T. Long-term results of stereotactic gamma knife radiosurgery for pituitary adenomas. Specific strategies for different types of adenoma. *Progress in Neurological Surgery* OU *Prog. Neurol. Surg.*, v. 22, p. 77-95, 2009.

52. Degerblad, M. *et al.* Long-term results of stereotactic radiosurgery to the pituitary gland in Cushing's disease. *Acta endocrinologica (Copenh.)* OU *Acta Endocrinol. (Copenh.)*, v. 112, n. 3, p. 310-314, jul. 1986.

53. Castinetti, F. *et al.* Gamma knife radiosurgery is a successful adjunctive treatment in Cushing's disease. *European journal of endocrinology* OU *Eur. J. Endocrinol.*, v. 156, n. 1, p. 91-98, jan. 2007.

54. Devin, J. K. *et al.* The efficacy of linear accelerator radiosurgery in the management of patients with Cushing's disease. *Stereotactic and Functional Neurosurgery* OU *Stereotact. Funct. Neurosurg.*, v. 82, n. 5-6, p. 254-262, jan. 2005.

55. Pollock, B. E. *et al.* Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: imaging, visual and endocrine results. *Acta Neurochirurgica* OU *Acta Neurochir.*, v. 62, p. 33-38, 1994.

56. Wattson, D. A. *et al.* Outcomes of proton therapy for patients with functional pituitary adenomas. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* OU *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, v 90, n. 3, p. 532-539, nov. 2014.

57. Voges, J. *et al.* Linear accelerator radiosurgery for pituitary macroadenomas: a 7-year follow-up study. *Cancer*, v. 107, n. 6, p. 1355-1364, set. 2006.

58. Castinetti, F. *et al.* Long-term results of stereotactic radiosurgery in secretory pituitary adenomas. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* OU *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 94, n. 9, p. 3400-3407, set. 2009.

59. Lee, C. C. *et al.* Whole-sellar stereotactic radiosurgery for functioning pituitary adenomas. *Neurosurgery*, v. 75, n. 3, p. 227-237, set. 2014.

60. Sheehan, J. P. *et al.* Results of gamma knife surgery for Cushing's disease. *Journal of Neurosurgery* OU *J. Neurosurg.*, v. 119, n. 6, p. 1486-1492, dez. 2013.

61. Wein, L. *et al.* Stereotactic radiosurgery for treatment of Cushing disease: an Australian experience. *Internal Medicine Journal OU Intern. Med. J.*, v. 42, n. 10, p. 1153-1156, out. 2012.
62. Petit, J. H. *et al.* Proton stereotactic radiotherapy for persistent adrenocorticotropin-producing adenomas. *The Journal of Clinical Endocrinology and metabolism OU J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 93, n. 2, p. 393-399, fev.2008.
63. Jagannathan, J. *et al.* Gamma Knife surgery for Cushing's disease. *Journal of Neurosurgery OU J. Neurosurg.*, v. 106, n. 6, p. 980-987, jun. 2007.
64. Jane, J. A. Jr. *et al.* Stereotactic radiosurgery for hypersecreting pituitary tumors: part of a multimodality approach. *Neurosurgical Focus OU Neurosurg. Focus*, v. 14, n. 5, p. e12, mai. 2003.
65. Sheehan, J. M. *et al.* Radiosurgery for Cushing's disease after failed transsphenoidal surgery. *Journal of Neurosurgery OU J. Neurosurg.*, v. 93, n. 5, p. 738-742, nov. 2000.
66. Acharya, S. V. *et al.* Radiotherapy in paediatric Cushing's disease: efficacy and long term follow up of pituitary function. *Pituitary*, v. 13, n. 4, p. 293-297, dez. 2010.
67. Chan, L. F. *et al.* Long-term anterior pituitary function in patients with paediatric Cushing's disease treated with pituitary radiotherapy. *European Journal of Endocrinology OU Eur. J. Endocrinol.*, v. 156, n. 4, p. 477-482, abr. 2007.
68. Storr, H. L. *et al.* Clinical and Endocrine Responses to Pituitary Radiotherapy in Pediatric Cushing's Disease: Na Effective Second-Line Treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism OU J Clin Endocrinol Metab.*, v. 88, n. 1, p. 34-37, jan. 2003.
69. Imaki, T. *et al.* Postoperative plasma cortisol levels predict long-term outcome in patients with Cushing's disease and determine which patients should be treated with pituitary irradiation after surgery. *Endocrine Journal OU Endocr. J.*, v. 48, n. 1, p. 53-62, fev. 2001.
70. Nagesser, S. K. *et al.* Treatment of pituitary-dependent Cushing's syndrome: long-term results of unilateral adrenalectomy followed by external pituitary irradiation compared to transsphenoidal pituitary surgery. *Clinical Endocrinology OU Clin. Endocrinol.*, v. 52, n. 4, p. 427-435, abr. 2000.
71. Estrada, J. *et al.* The long-term outcome of pituitary irradiation after unsuccessful transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *The New England Journal of Medicine OU N Engl. J. Med.*, v. 336, n. 3, p. 172-177, jan. 1997.
72. Vicente, A. *et al.* Results of external pituitary irradiation after unsuccessful transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *Acta endocrinologica (Copenh.) OU Acta Endocrinol. (Copenh.)*, v. 125, n. 5, p. 470-474, nov. 1991.

73. Ross, W. M. *et al.* Treatment of Cushing's disease with adrenal blocking drugs and megavoltage therapy to the pituitary. *Clinical Radiology OU Clin. Radiol.*, v. 30, n. 2, p. 149-153, mar. 1979.
74. Hunter, P. R. *et al.* Treatment of Cushing's disease with adrenal blocking drugs and megavoltage therapy to the pituitary. *Proceedings of the Royal Society of Medicine OU Proc R Soc Med.*, v. 67, p. 1225, dez. 1974.
75. Marek, J. *et al.* Gamma knife radiosurgery for Cushing's disease and Nelson's syndrome. *Pituitary*, v. 18, n. 3, p. 376-384, jun. 2015.
76. Aghi, M. K. *et al.* Management of recurrent and refractory Cushing's disease with reoperation and/or proton beam radiosurgery. *Clinical Neurosurgery OU Clin. Neurosurg.*, v. 55, p. 141-144, 2008.

Tabela 1. Resultados de estudos com Radioterapia Convencional Fracionada na DC.

Autores	Pacientes	Dose	Follow up	Remissão Hormonal	Controle Tumoral	Toxicidade		Critérios de Remissão
	n	Gy	Média (meses)	%	%	Hipopituitarismo (%)	Perda Visual (%)	
Budyal, 2014	20	45	37,5	75	95	40	0	Supressão com baixa dose de dexametasona <50nmol/l (<1.8mcg/dl)
Acharya, 2010	8	45	59,25	50	NA	12,5	NA	Cortisol à meia noite <3.2mcg/dl e Supressão com baixa dose de dexametasona <1.8mcg/dl
Chan, 2007	12	45	126	92	NA	17	NA	Média do cortisol em curva de 5 pontos <150nmol/l (<5.4mcg/dl) e cortisol à meia noite <50nmol/l (<1.8mcg/dl)
Minniti, 2007	40	46	108	84	93	53	0	CLU 24h normal e supressão de cortisol pós 1mg de dexametasona <50ng/ml (<5mcg/dl)
Storr, 2003	7	45	82,8	100	NA	88,7	NA	Média do cortisol em curva de 5 pontos <150nmol/l (<5.4mcg/dl), cortisol à meia noite <50nmol/l (<1.8mcg/dl) e teste de supressão com baixa dose de dexametasona <50nmol/l (<1.8mcg/dl)
Imaki, 2001	19	50	81	79	NA	21	NA	Normalização do ACTH, cortisol e CLU 24h, assim como adequada supressão com dexametasona
Nagesser, 2000	86	30	256,8	64	NA	36	1	(1) desaparecimento de caracteres clínicos; (2) CLU 24h normal ou cortisol <i>afternoon</i> normal; (3) resposta adequada do cortisol (<80nmol/l ou <2.9mcg/dl) após dose baixa de dexametasona
Johnston, 1998	2	45	110	100	NA	100	NA	Supressão com baixa dose de dexametasona <50nmol/l (<1.8 mcg/dl) + normalização do ritmo circadiano

Estrada, 1997	30	50	55	83	NA	57	0	Remissão da clínica + CLU 24h normal + cortisol pós 1mg de dexametasona <5mcg/dl
Tsang, 1996	29	50	NA	53	53	NA	0	Sem crescimento tumoral no exame de imagem e CLU 24h <220nmol/dia
Murayama, 1994	10	51,7	157,2	80	NA	20	NA	Nível de glicocorticoide normal-baixo sem evidência de aumento do ACTH sob terapia com hidrocortisona
Clarke, 1993	6	45	53	50	NA	NA	0	Normalização dos níveis hormonais → não define critérios
Murayama, 1992	20	53,9	130	55	NA	NA	NA	Cortisol normal; 17OHCS urina 24h normal, melhora clínica
Vicente, 1991	14	50	29	70	NA	21	NA	CLU 24h <303,5nmol/24h e supressão com baixa dose de dexametasona <138 nmol/l (<5.0 mcg/dl)
Tran, 1991	3	49	NA	100	NA	NA	0	Não crescimento tumoral, remissão clínica + normalização hormonal → não define critério de normalização
Littley, 1990	24	20	93	46	NA	67	0	CLU 24h normal + recuperação do ritmo diurno do cortisol
Sasaki, 1990	2	40	NA	100	NA	0	NA	NA
Howlett, 1989 <sup>1</sup>	21	45	124	57	NA	NA	NA	Cortisol entre 300-400nmol/l (10,9-14,5 mcg/dl) ao longo do dia
Howlett, 1989 <sup>2</sup>	9	45	NA	56	NA	NA	NA	Cortisol entre 300-400nmol/l (10,9-14,5 mcg/dl) ao longo do dia
Grigsby, 1988	6	40	NA	100	NA	NA	NA	1 de 3 critérios: (1) remissão clínica; (2) normalização hormonal → não define critério de normalização; (3) sem progressão radiográfica do tumor

Sharpe, 1985 <sup>3</sup>	8	43	108	50 <sup>4</sup>	NA	100	NA	NA
Ahmed, 1984	19	20	43,2	36,8	NA	0	NA	CLU 24h <105mcg/24h e/ou 11-hidroxicorticosteroide <378mcg/24h
Ross, 1979	13	46	40	62	NA	NA	NA	CLU 24h <300nmol/24h
Jennings, 1977	15	43	NA	80	NA	0	NA	Cortisol plasmático <10µg/dl e 17OHCS urina <7mg/g de creatinina
Hunter, 1974	6	46	17,5	50	NA	NA	NA	CLU 24h normal, ACTH normal e cortisol 16h normal
Edmonds, 1972	15	43	NA	60	NA	NA	NA	17 OHCS urina 24h <10mg/24h; 17KGS urina 24h <12mg/24h

---

NA: não avaliado

17-OHCS: 17-hydroxycorticoid

17-KGS: 17-ketogenic steroids

<sup>1</sup> RT primária

<sup>2</sup> CTE prévia

<sup>3</sup> Cinco pacientes foram descritos por Ross, 1979

<sup>4</sup> Taxa estimada utilizando critério de pós 1mg (dados disponível para todos os pacientes analisados no estudo)

Tabela 2. Resultados de estudos com Radiocirurgia na DC.

Autores	Pacientes	Dose	Follow up	Remissão Hormonal	Controle Tumoral	Toxicidade		Critérios de Remissão
	n	Gy	Média (meses)	%	%	Hipopituitarismo (%)	Perda Visual (%)	
Marek, 2015	26	28	78	80,7	100	11	NA	CLU 24h, cortisol manhã e ACTH manhã normais
Wattson, 2014	74	20	47	64	98,5	NA	NA	CLU 24h normal por 3 meses
Lee, 2014	28	25	41	71	100	44	1,6	CLU <45mcg/24h
Wilson, 2014	36	20	66	2,8	83	14	0	Cortisol sérico <50nmol/l (<1.8mcg/dl) ou CLU 24h <55nmol/L
Sheehan, 2013	96	22	48	70	98	36	0	CLU 24h normal e cortisol manhã normal
Wein, 2012	17	18	23	59	NA	12	0	CLU 24h normal
Jensen, 2010	2	20	67,5	0	0	50	0	NA, apenas descrevem monitorização do ACTH
Castinetti, 2009	18	28	96	50	100	NA	NA	CLU normal e cortisol pós 1mg <50nmol/l (<1.8mcg/dl)
Kobayashi, 2009	25	29	64,1	28	100	NA	NA	ACTH <50pg/ml e cortisol <10mcg/dl
Aghi, 2008	31	20	NA	58	NA	42	NA	CLU 24h normal
Petit, 2008	33	20	58	52	NA	52	0	CLU 24h normal por pelo menos 3 meses e não crescimento do tumor na RM
Jagannathan, 2007	90	23	45	54	95	22	4	CLU 24h normal

Castinetti, 2007	40	29,5	54,7	43	NA	15	NA	CLU 24h normal e supressão de cortisol após baixa dose de dexametasona
Voges, 2006	17	20	58,7	53	88	NA	NA	Cortisol sérico <25mcg/dl ou CLU 24h normal
Devin, 2005	35	33,7	42	49	91	40	NA	CLU 24h normal
Jane, 2003	45	15	16	73	NA	31	2	CLU 24h normal
Wong, 2003	5	16-20	38	80	NA	20	0	CLU 24h normal e cortisol <5mcg/dl pós 2mg dexa
Kobayashi, 2002	25	29	64	35	100	NA	NA	ACTH <50pg/ml e cortisol <10mcg/dl
Sheehan, 2000	43	20	39,1	63	100	16	2	CLU 24h normal
Hayashi, 1999	10	22,5	14,9	10	80	0	0	Normalização hormonal → não descreve qual o critério utilizado
Kim, 1999	8	29	NA	62,5	62,5	0	NA	CLU <100mg/24h
Morange-Ramos, 1998	6	33	24	66	NA	0	0	CLU 24h normal (20-90mcg/24h) + ACTH e Cortisol normais
Martinez, 1998	3	28	NA	67	100	33	NA	Normalização do ACTH
Seo, 1995	2	27,5	26,5	100	NA	0	NA	Cortisol e ACTH normais
Pollock, 1994	15	NA	NA	27	83	NA	NA	CLU <90mcg/24h ou ACTH <80pg/ml
Ganz, 1993	4	58	≥18	50	100	NA	NA	CLU <650nmol/24h
Degerblad, 1986	29	70-100	36-108	48	NA	54,54	NA	Melhora clínica + CLU 24h normal
Thorén, 1986 <sup>1</sup>	8	64	60	88	NA	100	NA	CLU 24h normal (80-300nmol/24h)
Rähn, 1980	18	74	24	50	NA	11	0	CLU 24h normal

NA: não avaliado

<sup>1</sup> Alguns pacientes descritos por Rähn, 1980

### **3 ARTIGO ORIGINAL**

## **AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA RADIOTERAPIA EM PACIENTES COM DOENÇA DE CUSHING**

Vanessa K. Yepez, Rafael B. Moraes, Fabíola Costenaro e Mauro A. Czepielewski

Título Resumido: Radioterapia na Doença de Cushing

Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia  
Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Endereço para Correspondência:

Mauro A. Czepielewski, MD, PhD

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

R. Ramiro Barcellos, 2350, prédio 12, 4º Andar – Serviço de Endocrinologia

90035-003 – Porto Alegre – RS

E-mail: maurocze@terra.com.br

Fax: (51) 33598127

## RESUMO

**Introdução.** A radioterapia (RT) é uma alternativa para pacientes que não obtiveram a cura da Doença de Cushing (DC) após cirurgia hipofisária transesfenoidal (CTE), ou ainda para aqueles que recidivaram. A remissão com RDT é bastante variável na literatura, oscilando de 27 a 92% dependendo da série avaliada. **Objetivo.** Avaliar a eficácia da RT e a prevalência de seus efeitos adversos em pacientes com DC atendidos em um centro terciário. Adicionalmente analisar a qualidade de vida e o estado de humor desses pacientes submetidos a RT, em comparação a pacientes com DC em remissão apenas após a CTE. **Métodos.** Estudo de coorte retrospectivo para o primeiro objetivo e estudo de caso-controle para avaliação de qualidade de vida e de estado de humor. **Resultados.** Avaliamos 19 pacientes (15F/4M), com DC que realizaram a CTE e que não curaram ou recidivaram, idade média ao diagnóstico de 33 anos. Antes da RT, 8 pacientes já apresentavam algum eixo hipofisário comprometido. A taxa de remissão após a RT foi de 59% em nosso grupo de pacientes. A prevalência de tratamentos complementares foi de 42% (4 por uso de cetoconazol e 4 por adrenalectomia). O tempo médio de *follow-up* foi de 129 meses. Após a RT, foi identificado novo comprometimento hipofisário em 72% dos pacientes. Não houve diferença estatisticamente significativa quanto aos escores de estado de humor e de qualidade de vida ( $p=0,08$ ), quando comparamos a um grupo controle de pacientes com DC em remissão pela CTE. **Conclusão.** RT hipofisária é indicada para pacientes com DC portadores de tumores refratários e com algum grau de hipopituitarismo, sendo efetivo em 59% dos casos. Entretanto, pode levar a novas disfunções hipofisárias em um número grande de pacientes. Não houve diferença entre os escores de humor e de qualidade de vida entre os pacientes submetidos a RT e aqueles submetidos apenas a CTE.

## DESCRITORES

Hipersecreção Hipofisária de ACTH, Radioterapia, Radiocirurgia, Hipopituitarismo

## ABSTRACT

**Introduction.** Radiotherapy (RT) is an alternative for patients with Cushing's disease (CD) not cured after transsphenoidal pituitary surgery (TSS) or in relapse. The remission rate observed after this therapy is variable in the literature, ranging from 27 to 92%. **Objective.** To evaluate the effectiveness of RT and the prevalence of its adverse events in patients with CD from a Brazilian hospital. To analyze the quality of life and humor status of these patients in comparison to patients cured after TSS. **Methods.** We conducted a cohort study to evaluate the rate of CD remission and the rate of adverse events. And we conducted a case-control study to evaluate the quality of life and humor status of these patients. **Results.** Nineteen patients (15F/4M) with CD who underwent pituitary RT were included, with mean age at the diagnosis of 33 years. Before RT 8 patients had at least one compromised pituitary axis. The prevalence of remission was 59% in our group of patients. The prevalence of complementary treatment was 42% (4 patients used ketoconazole and 4 underwent bilateral adrenalectomy). The mean follow-up was 129 months. After RT we observed new pituitary axis impairment in 72% of the patients. There was no statistically significant difference in quality of life ( $p=0,08$ ) between the group of patients who underwent RT and the control group cured after TSS. **Conclusion.** Pituitary RT is indicated for patients with CD and refractory tumors with some degree of hypopituitarism, showing to be effective in 59% of cases. However, it may lead to high rate of hypopituitarism. There was no difference in quality of life ( $p=0,08$ ) between the group of patients who underwent RT and the control group cured after TSS.

## KEYWORDS

Pituitary ACTH Hypersecretion, Radiotherapy, Radiosurgery, Hypopituitarism

## **Introdução**

A Doença de Cushing (DC) é ocasionada por tumor hipofisário secretor de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e representa a principal causa endógena de Síndrome de Cushing (SC)<sup>1-3</sup>. O hipercortisolismo da SC está associado a aumento da morbidade e da mortalidade em 4 a 5 vezes à da população geral<sup>4-6</sup>. A remissão do hipercortisolismo reduz essa morbimortalidade<sup>7</sup>.

Atualmente, o tratamento de escolha para a DC é a cirurgia hipofisária transesfenoidal (CTE)<sup>1,5,8-11</sup>. A taxa de remissão após CTE atinge 53 a 96%<sup>12</sup>. Entretanto, o risco de recidiva é alto nos anos subsequentes, podendo variar de 15 a 66% em 5 a 10 anos de seguimento<sup>10</sup>.

Nos pacientes em que não se atinge o controle da doença após a primeira abordagem cirúrgica, existem outras opções terapêuticas, que incluem nova CTE, adrenalectomia bilateral, terapia medicamentosa e radioterapia (RT)<sup>1,13,14</sup>. Dentre esses procedimentos, somente a nova CTE, a adrenalectomia bilateral e a RT podem levar a remissão definitiva do hipercortisolismo.

A RT pode estar indicada em pacientes não curados com CTE e na recidiva da doença nos casos em que não se pode reintervir, seja por doença muito extensa ou por contraindicação cirúrgica<sup>1</sup>. A RT pode ser realizada de forma convencional fracionada, administrada ao longo de 4 a 5 semanas. Entretanto, a técnica mais utilizada atualmente é a RT estereotáxica, em que a radiação é emitida com maior precisão no alvo, podendo ser administrada em dose única, caracterizando a radiocirurgia, ou em doses fracionadas. A RT estereotáxica pode ser realizada por diversas técnicas, entre elas *gamma knife*, acelerador linear (LINAC) e *protom beam*<sup>13,15</sup>.

Independente da técnica utilizada, os efeitos no controle da secreção de ACTH tumoral e consequentemente nos níveis de cortisol sérico são lentos e graduais<sup>13,14</sup>. A taxa de remissão obtida com RT é bastante variável na literatura, oscilando de 27% a 92%, em 7 a 42 meses, dependendo da série analisada<sup>14,16-49</sup>. Como a DC causa elevada morbidade, medicamentos para redução do cortisol devem ser administrados até que se obtenham os efeitos benéficos da radioterapia<sup>13,14</sup>. Os medicamentos utilizados inibem a síntese de esteroides adrenais (cetoconazol, mitotano, metirapona), antagonizam seus efeitos

(mifepristona) ou agem diretamente na hipófise (pasireotida e cabergolina)<sup>10,50</sup>. Em alguns casos, dependendo de sua gravidade, necessita-se de adrenalectomia bilateral para rápido controle hormonal.

A RT pode ainda provocar deficiência de hormônios hipofisários e prejuízo à acuidade visual ou à função motora ocular<sup>14,17-21,24-26,28,30,31,34-36,38,42,44</sup>. A incidência de hipopituitarismo é bastante variável na literatura, com séries mostrando variações de 0 a 57% na RT convencional fracionada<sup>14,20,27,33,35-38,40,41,45,48</sup> e de 11 a 55% na radiocirurgia<sup>16,18,19,21,24-26,28,30,31,34,44,46</sup>. O comprometimento da acuidade visual está relacionado à localização do tumor, sendo maior o risco quanto mais próximo estiver do trato óptico.

Há dúvidas na literatura sobre o impacto das diferentes técnicas utilizadas nos resultados terapêuticos e nos parâmetros a curto e a longo prazo. O impacto dessas técnicas na qualidade de vida e nas questões de saúde mental são pouco estudadas nesses pacientes.

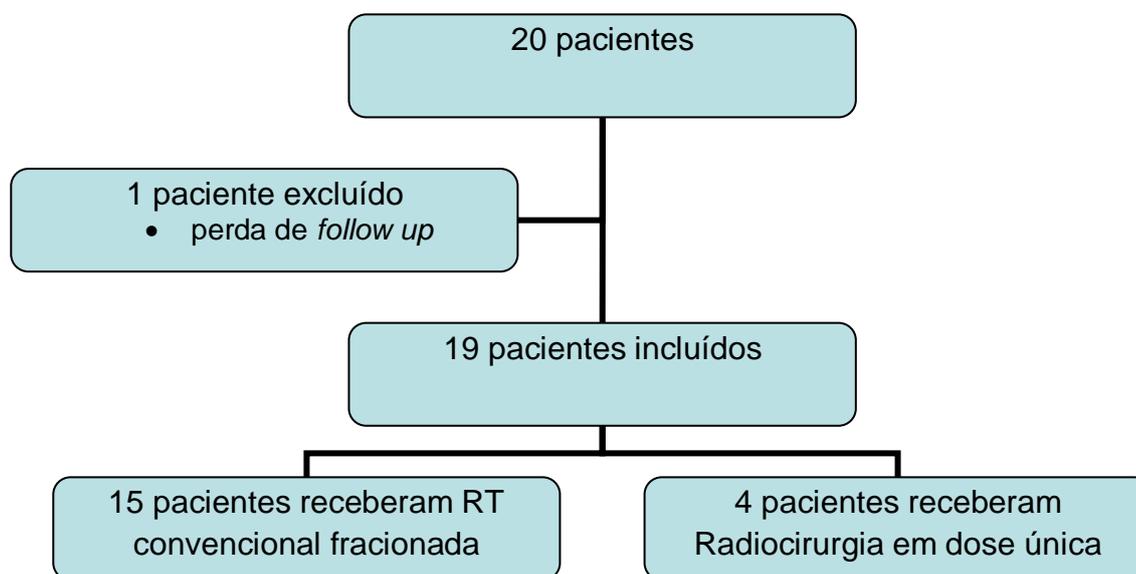
Nesse estudo avaliamos a prevalência de remissão e o tempo necessário para sua obtenção em um grupo de pacientes com DC submetidos a RT em acompanhamento em nosso centro. Avaliamos também os efeitos colaterais agudos, subagudos e crônicos observados nesses pacientes submetidos a diferentes técnicas de RT. Como parte dos objetivos secundários, analisamos escores de qualidade de vida e de estado de humor nos pacientes submetidos à RT comparados àqueles que atingiram a remissão apenas com CTE.

## **Pacientes e Métodos**

### ***Coorte de pacientes***

Entre 1982 e 2014, 20 pacientes com DC do ambulatório de Neuroendocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) foram submetidos à RT convencional fracionada ou à radiocirurgia com dose única. Um paciente foi excluído da análise porque perdeu o acompanhamento, não tendo realizado nenhuma consulta de seguimento em nosso serviço após o procedimento. Portanto, 19 pacientes de uma coorte de 108 pacientes com DC foram avaliados. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA e todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, cujo modelo encontra-se no apêndice A.

Segue o fluxograma de pacientes incluídos no estudo.



Todos os pacientes submetidos à RT realizaram CTE previamente exceto 1 caso.

Após a identificação dos pacientes com DC submetidos a RT e revisão dos respectivos prontuários, realizamos um estudo de caso-controle para avaliação do impacto da RT na qualidade de vida e no estado de humor dos pacientes após a RT em comparação àqueles que realizaram apenas a CTE. Essa avaliação foi realizada a partir da aplicação de questionários sobre a qualidade de vida (*Cushing's QoL Questionnaire*)<sup>51</sup> e sobre o seu estado de humor (*Beck Depression Inventory-II*)<sup>52</sup>.

### ***Diagnóstico de Doença de Cushing***

O diagnóstico de SC foi realizado conforme as orientações do Guideline da Endocrine Society<sup>53</sup>. O diagnóstico de DC necessitava ACTH detectável, supressão do cortisol sérico/ urinário acima de 50% após 8 mg de dexametasona e identificação de tumor em exame de imagem hipofisário<sup>53</sup>. Na ausência da identificação tumoral, a partir do ano 2000, quando esta técnica se tornou disponível em nosso meio, os pacientes eram submetidos ao cateterismo bilateral do seio petroso inferior para dosagem de ACTH basal e após estímulo com Hormônio Liberador da Corticotrofina (CRH) ou com Desmopressina (1-desamino-8-D-arginina vasopressina - DDAVP), sendo considerado positivo um gradiente de ACTH central/periferia  $\geq 3$ <sup>54</sup>.

### ***Crêterios de Remissão e recidiva***

Os critérios de remissão após a CTE foram definidos como a presença de sinais clínicos e laboratoriais de insuficiência adrenal, hipocortisolismo no pós-operatório imediato (cortisol <5,0 µg/dl) e CLU p s-operatório normal. Portanto, aqueles pacientes que não preencheram os critérios acima foram considerados como falha do tratamento neurocirúrgico.

Os pacientes que apresentaram critérios de remissão por pelo menos 1 ano após CTE, mas que posteriormente reiniciaram com quadro clínico e laboratorial compatível com hipercortisolismo (CLU acima do limite superior da normalidade em mais de uma medida e cortisol sérico após 1 mg de dexametasona maior que 1,8µg/dl) foram considerados com DC recorrente.

Os pacientes com falha do tratamento neurocirúrgico, que após RT atingiram resolução do hipercortisolismo clínico, normalização do CLU em duas amostras distintas e/ou cortisol sérico p s 1 mg de dexametasona < 1,8µg/dl, sem uso de medicamento para hipercortisolismo, foram considerados em remissão após a RT.

Pacientes submetidos a adrenalectomia bilateral foram considerados em remissão pela adrenalectomia, sendo incluídos no grupo com falha ao tratamento radioterápico.

### ***Avaliação da qualidade de vida e escore de depressão***

A avaliação da qualidade de vida dos pacientes foi realizada a partir da aplicação de questionário específico para indivíduos com SC (*Cushing's Qol Questionnaire*)<sup>51</sup>. E a avaliação de escore de depressão ocorreu através dos escores obtidos com a aplicação do *Beck Depression Inventory-II* (BDI-II)<sup>52</sup>. Ambos questionários eram auto preenchidos e foram explicados previamente por um médico endocrinologista durante consultas de rotina no ambulatório de endocrinologia.

CushingQol é um questionário específico para avaliar a qualidade de vida de pacientes com SC, que foi desenvolvido e validado por Webb SM *et al.*<sup>51</sup>. Esse questionário avalia as 4 semanas anteriores e as respostas se baseiam em uma escala com pontuação de 1 a 5, com as seguintes categorias: sempre, frequentemente, às vezes, raramente e nunca; onde 1 corresponde a sempre e 5 a nunca. Portanto, quanto menor o escore maior o impacto na qualidade de vida. O escore pode variar de 12 (pior qualidade de vida) a 60 (melhor qualidade de vida)<sup>51</sup>.

BDI-II é uma ferramenta utilizada mundialmente para detectar sintomas depressivos, em que os indivíduos selecionados respondem a 21 questões com múltipla escolha, embasadas em sintomas depressivos nas últimas 2 semanas. Cada resposta pode ser graduada de 0 a 3, podendo-se atingir um total de 63 pontos. A partir do resultado encontrado, sugere-se os seguintes intervalos: 0 a 13 – sintomas depressivos mínimos ou sem depressão; 14 a 19 – depressão leve; 20 a 28 – depressão moderada; 29 a 63 – depressão grave<sup>52</sup>.

### ***Métodos laboratoriais***

Até abril de 2004, o cortisol foi aferido por kit radioimunoensaio (RIA) (Diagnostic Systems Laboratories, Webster, TX, USA) com coeficiente de variação intra e interensaio (CVa e CVe, respectivamente) de 8,3% e 9,8%, respectivamente, e um limite inferior de detecção de 0,15µg/dl. O intervalo de normalidade para o CLU era 20-90µg e para o cortisol sérico era 7-24µg/dl. De 2004 até março de 2010, o método para aferição do cortisol foi modificado para kit de imunoensaio de eletroquimioluminescência (ECLIA) (Modular Analytics E 170; Roche, Mannheim, Germany), com um CVa de 1,7%, um CVe de 2,8% e um limite inferior de detecção de 0,15µg/dl. O intervalo de normalidade era de 36-137µg para CLU e 6,2–19,4µg/dl para cortisol sérico. A partir de março de 2010 até o final do estudo o cortisol foi aferido por imunoensaio de quimioluminescência (ADVIA Centaur XP Immunoassay System, Tarrytown, NY, USA), com um CVa de 4,8% e um CVe de 5,5%, com um limite inferior de detecção de 0,38µg/dl. O intervalo de normalidade para CLU e para cortisol sérico eram 55,5–286µg e 4,3-22,4µg/dl, respectivamente<sup>12</sup>.

Como o intervalo de normalidade do CLU variou ao longo do seguimento, consideramos o percentual acima do limite superior da normalidade (LSN) de acordo com cada metodologia utilizada para aferição em cada um dos momentos.

### ***Radioterapia e Radiocirurgia***

Avaliamos 19 pacientes com DC que realizaram RT hipofisária. Todos os pacientes foram submetidos a irradiação por acelerador linear, sendo 2 deles submetidos a terapia em 2 campos e 16 a terapia em 3 campos. Apenas uma paciente não obtivemos a descrição detalhada do aparelho utilizado. RT fracionada foi realizada em 15 pacientes e radiocirurgia em dose única em 4 indivíduos (dose total média 47Gy e 24Gy, respectivamente) (Anexos III e IV).

### **Análise estatística**

As variáveis quantitativas com distribuição normal estão apresentadas como média  $\pm$  desvio padrão. A taxa de remissão foi calculada utilizando a análise de Regressão de Riscos Competitivos. As variáveis analisadas para associação com remissão foram sexo, idade ao diagnóstico, tamanho inicial do tumor, CLU inicial, cortisol sérico pós 1mg dexametasona *overnight* inicial, CTE única vs. múltiplas, uso de cetozonazol no momento da realização da RT e modalidade de RT. Os grupos foram comparados através da Regressão de Riscos Competitivos. A análise estatística foi realizada através do programa SPSS 18.0 (*statistical package software*, SPSS Incorporation, Chicago, IL, USA) e STATA 7.0 (*Statistics Data Analysis*). Diferenças foram consideradas significativas quando  $p < 0,05$ .

## **Resultados**

### **Características dos pacientes ao diagnóstico da DC**

Foram analisados 19 pacientes, sendo 15 do sexo feminino, todos com diagnóstico prévio de DC, em acompanhamento no Serviço de Neuroendocrinologia do HCPA que foram submetidos a RT. Os pacientes apresentavam idade média ao diagnóstico de 33 anos (intervalo 15-49).

Os exames iniciais desses pacientes no momento do diagnóstico da DC, evidenciaram um CLU de 607,35 $\mu$ g/24h (intervalo 76-1155), correspondendo a uma média de 498% acima do LSN. O cortisol sérico pós 1mg de dexametasona *overnight* era de 20,95 $\mu$ g/dl (intervalo 5-55), o ACTH de 79,61pg/ml (intervalo 24-170) e o sulfato de dehidroepiandrosterona (SDHEA) de 390,27  $\mu$ g/dl (intervalo 30-1466).

O exame de imagem de sela túrcica (RM ou TC) realizado previamente à CTE foi normal em 6 indivíduos e com sela vazia em 2. Em 4 pacientes foi encontrado microadenoma (<1,0cm) e macroadenoma em 6 deles. Em um dos pacientes não localizamos a descrição do exame de imagem de sela túrcica.

### **Característica dos pacientes antes da realização da radioterapia (Anexo I)**

Apenas 1 paciente dos 19 analisados não realizou CTE, como citado previamente e cujo caso encontra-se descrito a seguir. Dentre os 18 pacientes submetidos a esse procedimento, 8 deles foram encaminhados para mais de uma

intervenção cirúrgica pela agressividade do tumor. Nenhum dos pacientes havia recebido irradiação previamente.

No momento da realização da radioterapia 9 pacientes estavam em uso de cetoconazol e 9 pacientes não utilizavam nenhum medicamento para controle do hipercortisolismo.

### ***Remissão após a Radioterapia***

O tempo médio de seguimento foi de 129 meses (intervalo 25 - 399 meses), em consultas periódicas, que variaram de bimestral a anual, de acordo com a necessidade clínica de cada paciente. Nesse período observamos uma prevalência de remissão pela RT de 47% (9 de 19 pacientes analisados). Entretanto, precisamos considerar o fato de que 4 pacientes foram submetidos a adrenalectomia e um paciente foi a óbito, não estando mais em risco para o desenvolvimento do desfecho de interesse (remissão). Portanto, analisamos a taxa de remissão a partir da Regressão de Risco Cumulativo e encontramos um valor de 59% (Anexo II). A partir dessa análise, constatamos que a maioria dos pacientes que entram em remissão o fazem nos primeiros 45 meses, ou seja antes de 4 anos após a RT.

Conforme apresentado no gráfico do Anexo II, após um período de 154 meses não observamos nenhum novo paciente no qual tenha se obtido remissão da DC.

Ao analisarmos as variáveis possivelmente associadas com a taxa de remissão, evidenciamos diferença significativa apenas na avaliação do sexo masculino. A partir dessa avaliação identificamos um *subhazard ratio* (SHR) de 8,25 ( $p=0,018$ ) para pacientes do sexo masculino em comparação com os do sexo feminino, com Intervalo de confiança (IC) de 1,43 a 47,67.

As demais variáveis não trouxeram diferença nas análises de associação com o desfecho proposto: idade ao diagnóstico ( $p=1,00$ ), tamanho inicial do tumor ( $p=0,616$ ), CLU inicial ( $p=0,341$ ), cortisol sérico pós 1mg dexametasona *overnight* inicial ( $p=0,249$ ), CTE única vs. múltiplas ( $p=0,939$ ), uso de cetoconazol no momento da realização da RT ( $p=0,754$ ) e modalidade de RT ( $p=0,975$ ).

A prevalência de tratamentos complementares após a RT foi de 42% (4 por uso de cetoconazol e 4 por adrenalectomia bilateral). Os pacientes que realizaram adrenalectomia bilateral o fizeram em 1, 6, 12 e 108 meses após a realização da RT.

A paciente que realizou adrenalectomia bilateral em até um mês após a RT (paciente 5 do anexo IV) apresentava cortisol sérico pós 1mg de dexametasona *overnight* de 36µg/dl, cortisol sérico pós 8mg de dexametasona de 23,40µg/dl. Ela teve seu diagnóstico hormonal estabelecido aos 15 anos, com imagem negativa à TC de hipófise (no ano de 1982) e na época não se dispunha de cateterismo de seio petroso inferior, não sendo encaminhada, portanto, à CTE. A indicação foi de RT convencional fracionada com 45Gy seguida de adrenalectomia bilateral. O diagnóstico de DC desta paciente é reforçado pela ausência de surgimento de tumor ectópico secretor de ACTH após 33 anos de seguimento pós RT.

A paciente que realizou adrenalectomia bilateral 6 meses após RT (paciente 14 do anexo IV), recebeu RT convencional fracionada. Ao diagnóstico apresentava CLU de 1146µg/24h (VR=até 90µg/24h), cortisol sérico pós 1mg de dexametasona *overnight* de 28,5µg/dl, cortisol sérico após 8mg de dexametasona de 3,40 µg/dl, RM de hipófise normal, realizou três CTE, com anatomopatológico (AP) evidenciando adenoma secretor de ACTH. Essa paciente teve a adrenalectomia bilateral indicada pela gravidade das comorbidades associadas ao hipercortisolismo não controlado, especialmente por um quadro de insuficiência cardíaca e hipertensão arterial sistêmica de difícil controle.

A terceira paciente a realizar adrenalectomia bilateral (paciente 2 do anexo III), teve o procedimento indicado um ano após a radiocirurgia com 25Gy. Ela permanecia com hipercortisolismo ativo e com comorbidades associadas, especialmente o *Diabetes Mellitus*, 12 meses após o seguimento. Ao diagnóstico apresentava CLU de 169 µg/24h (VR=até 90µg/24h), cortisol sérico de 13µg/dl após 1mg de dexametasona *overnight*, RM de hipófise com macroadenoma e foi submetida a duas CTE, com AP demonstrando adenoma secretor de ACTH.

A quarta paciente a realizar adrenalectomia bilateral (paciente 10 do anexo IV), o fez 108 meses posteriores à RT. Ao diagnóstico apresentava CLU de 208 µg/24h (VR=até 90µg/24h), cortisol sérico pós 1mg de dexametasona *overnight* de 7,4µg/dl, RM de hipófise com sela vazia e foi submetida a duas CTE, com AP mostrando adenoma secretor de ACTH. Realizou RT fracionada com 45Gy.

### ***Hipopituitarismo***

Antes da RT, 8 pacientes apresentavam algum eixo hipofisário comprometido: hipogonadismo em 6 de 17 pacientes avaliados, hipotireoidismo em 6 de 18,

deficiência de hormônio do crescimento (GH) em 1 de 8 e *Diabetes Insipidus* (DI) em 3 de 19 analisados.

Após a RT, foi identificado novo comprometimento hipofisário em 72% dos pacientes. Hipogonadismo foi observado em 13 pacientes de 17 avaliados, hipotireoidismo em 13 de 19 pacientes e deficiência de GH em 11 de 16 analisados. Nenhum indivíduo desenvolveu ou reverteu o DI nesse período. Ao final do seguimento observamos 6 indivíduos (32%) com hipocortisolismo, incluindo os 4 que realizaram adrenalectomia bilateral. (Anexos III, IV e V)

### ***Avaliação da qualidade de vida e do estado de humor***

Na tabela 5 (Anexo VI) apresentamos as características de ambos os grupos incluídos nessa etapa do estudo, o primeiro, de pacientes com DC que foram submetidos à RT hipofisária, e o segundo, de pacientes com DC que realizaram apenas a CTE e apresentam-se em remissão.

Utilizamos o questionário CushingQoL para avaliação da qualidade de vida de ambos os grupos. O escore médio (DP) desse questionário foi 41,5 (7,3) no grupo que realizou RT e 34,9 (10,9) no grupo controle. Essa diferença encontrada em favor do grupo submetido à RT não foi estatisticamente significativa ( $p=0,08$ ).

O questionário BDI-II foi utilizado para análise do estado de humor desses mesmos pacientes e os grupos novamente foram comparados. Aqueles submetidos a RT apresentaram média de escore (DP) de 12,5 (8,3), enquanto o grupo controle atingiu 17,6 (10,6). Após análise estatística, evidenciou-se que não houve diferença significativa. Entretanto, a partir desses escores constatamos que os pacientes de ambos os grupos apresentam um distúrbio leve de humor, sem caracterizar, no entanto, depressão até o momento.

### **Discussão**

Em nosso estudo encontramos uma taxa de remissão de 59% com o tratamento radioterápico. A remissão não ocorreu antes de 11 meses, e a maioria dos pacientes atingiu a remissão nos primeiros 45 meses após a RT. Não identificamos diferença na taxa de remissão ao compararmos as técnicas de RT utilizadas. A remissão também não diferiu ao separarmos os grupos de acordo com o uso de cetoconazol no momento da RT.

Encontramos diferença na taxa de remissão ao compararmos os sexos. Os homens mostraram uma taxa de remissão maior, com *subhazard ratio* (SHR) de 8,25 ( $p=0,018$ ) e intervalo de confiança (IC) de 1,43 a 47,67.

Os pacientes submetidos à RT em nosso centro foram pacientes com tumores agressivos, já com falha da primeira linha de tratamento, na maioria dos casos, e em 44% dos casos com falha também após a segunda CTE, e mesmo os pacientes submetidos a adrenalectomia sugerem que o procedimento tenha sido realizado em função da gravidade da DC.

Apenas uma paciente em nosso centro realizou a RT como terapia primária, seguida de adrenalectomia bilateral, pois à época do diagnóstico a paciente tinha apenas 15 anos e não foi identificado adenoma hipofisário na TC de hipófise. Esta paciente certamente teria uma outra abordagem nos tempos atuais, especialmente por ser tão jovem e termos a capacidade reprodutiva como preocupação real.

Acompanhamos 4 pacientes que realizaram adrenalectomia bilateral no seguimento. Nesse grupo de pacientes adrenalectomizados a RT não foi eficaz, no período observado, em reduzir significativamente o hipercortisolismo, provavelmente em função da gravidade e da agressividade da DC. Por outro lado, a RT parece ter tido um papel fundamental em evitar o surgimento de Síndrome de Nelson nesse grupo de pacientes com DC grave e potencialmente em maior risco, pois mesmo após um tempo médio de seguimento de 209 meses (intervalo de 123 a 399 meses) não evidenciamos nenhum caso dessa complicação.

Adicionalmente observamos que 21% dos pacientes com DC submetidos à RT acompanhados em nosso centro, mesmo após um longo tempo de seguimento, média de 129 meses (intervalo 25 - 399 meses), seguiam dependentes de cetoconazol, indicando falha em atingir a remissão com a RT até o momento da última avaliação. Destacamos que após 154 meses não identificamos novos casos de remissão do hipercortisolismo, sugerindo que após esse período devemos considerar outras alternativas de tratamento definitivo, em especial a adrenalectomia bilateral.

Encontramos ainda uma taxa elevada de novas disfunções hormonais hipofisárias, em 72% dos casos. Essas alterações hormonais novas podem acarretar uma morbidade adicional a cada um dos pacientes acometidos, sendo a principal limitação da terapia. Em séries anteriores essas taxas se mostraram muito variáveis (0 a 100%), tendendo a ser maior quando avaliados estudos em que os pacientes

receberam RT convencional fracionada em comparação àqueles em que os indivíduos foram submetidos a radiocirurgia estereotáxica<sup>14,16,18-21,24-28,30,31,33-38,40,41,44-46,48</sup>. Nessa última situação a maioria dos estudos encontrou incidência de novas disfunções menor que 50%<sup>11,16,18,19,21,24,26,28,30,31,34,46</sup>. Nossa elevada taxa de hipopituitarismo após a RT se deve provavelmente à elevada prevalência de pacientes submetidos à técnica convencional fracionada em nossa coorte.

O presente estudo avaliou os efeitos da RT em pacientes com DC em acompanhamento em centro de referência e o impacto na qualidade de vida e no escore de depressão comparando com uma população de pacientes com DC em remissão após a realização de CTE, não evidenciando diferença estatisticamente significativa. Esse achado pode estar associado ao fato de que pacientes com DC persistem com prejuízo à sua qualidade de vida, mesmo após remissão bioquímica<sup>55</sup>. Apesar de não evidenciarmos diferença estatisticamente significativa, encontramos uma tendência do grupo submetido à RT a apresentar melhores escores de qualidade de vida.

Os resultados relacionados à qualidade de vida estão de acordo com o estudo de Webb SM *et al.*<sup>51</sup>, em que também não houve diferença significativa no escore do questionário CushingQoL quando o grupo submetido à RT foi comparado àqueles que não realizaram a terapia. O fato de não ocorrer piora na qualidade de vida é uma informação de grande relevância no sentido de auxiliar na tomada de decisão pela RT, em especial em pacientes não curados pela CTE e na recidiva da DC.

Como possíveis limitações encontra-se o desenho retrospectivo do estudo, e as mudanças observadas ao longo do tempo nos métodos bioquímicos utilizados, nos exames de imagem disponíveis, além da diversidade das técnicas de irradiação empregadas.

Entretanto, o estudo avaliou pacientes com até 34 anos de seguimento, e traz informações importantes sobre o efeito da RT a longo prazo em pacientes com DC. O tamanho amostral foi pequeno, o que pode ter contribuído para a ausência de diferenças estatísticas, especialmente quando comparamos as diferentes técnicas de RT e quando avaliamos o impacto do uso do cetoconazol no momento da realização desse tratamento na taxa de remissão. Entretanto, precisamos considerar a reduzida prevalência da DC e a indicação de RT para um percentual ainda pequeno desse grupo de pacientes, ao redor de 18% em nossa casuística, quando toda a coorte é considerada.

Apesar de diversos trabalhos sobre os efeitos da RT na DC, ainda há divergências acerca do tema. Além disso, não há na literatura estudos em populações brasileiras acerca do tema. Portanto, em nosso estudo apresentamos a taxa de remissão e de complicações dessa terapia em pacientes com DC em um centro terciário brasileiro, contribuindo assim para o entendimento dos efeitos dessa terapêutica na DC em nosso meio.

A elevada taxa de novas disfunções hipofisárias (72% em nosso estudo) incluído hipocortisolismo definitivo em 32%, no grupo de pacientes submetidos a RT hipofisária, permanece como possível limitação ao seu uso de forma rotineira. Entretanto, devido à elevada morbimortalidade associada ao hipercortisolismo não tratado, a RT segue como importante opção terapêutica adicional em pacientes não curados após uma ou mais CTE. A irradiação hipofisária pode ser indicada para pacientes com DC portadores de tumores refratários e com algum grau de hipopituitarismo prévio, sendo efetivo em 59% dos casos. Mais estudos de longo prazo, especialmente com resultados de radioterapia estereotáxica ainda devem ser realizados para um melhor entendimento dos efeitos da RT na DC.

## **Referências**

1. Biller, B. M. K. *et al.* Treatment of Adrenocorticotropin-Dependent Cushing's Syndrome: A Consensus Statement. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* OU *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 93, n. 7, p. 2454–2462, jul. 2008.
2. Bertagna, X. *et al.* Cushing's disease. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* OU *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 23, n. 5, p. 607–623, out. 2009.
3. Juszczak, A. *et al.* The Therapy of Cushing's Disease in Adults and Children: An Update. *Hormone and Metabolic Research* OU *Horm. Metab. Res.*, v. 45, n. 2, p. 109–117, fev. 2013.
4. Etxabe, J. *et al.* Morbidity and mortality in Cushing's disease: na epidemiological approach. *Clinical Endocrinology*, v. 40, n. 4, p. 479-484, abr. 1994.
5. Newell-Price, J. *et al.* Cushing's syndrome. *Lancet*, v. 367, n. 9522, p. 1605-1617, mai. 2006.
6. McLaughlin, N. *et al.* Management of Cushing's Disease After Failed Surgery - A Review. *Canadian Journal of Neurological Sciences* OU *Can. J. Neurol. Sci.*, v. 38, n. 1, p. 12-21, jan. 2011.
7. Swearingen, B. *et al.* Long-Term Mortality after Transsphenoidal Surgery for Cushing Disease. *Annals of Internal Medicine* OU *Ann. Intern. Med.*, v. 130, n. 10, p. 821-824, mai. 1999.
8. Pivonello, R. *et al.* Cushing's Syndrome. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* OU *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, v. 37, n. 1, p. 135-149, mar. 2008.
9. Starke, R. M. *et al.* Radiation therapy and stereotactic radiosurgery for the treatment of Cushing's disease: an evidence-based review. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* OU *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, v. 17, n. 4, p. 356–364, ago. 2010.
10. Nieman, L. K. *et al.* Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* OU *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 100, n. 8, p. 2807–2831, ago. 2015.

11. Wilson, P. J. *et al.* Cushing's disease: A single centre's experience using the linear accelerator (LINAC) for stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy. *Journal of Clinical Neuroscience OU J. Clin. Neurosci.*, v. 21, n. 1, p. 100-106, jan. 2014.
12. Costenaro, F. *et al.* Evaluation of Cushing's disease remission after transsphenoidal surgery based on early serum cortisol dynamics. *Clinical Endocrinology*, v. 80, n. 3, p. 411–418, mar. 2014.
13. Vance, M. L. Cushing's disease: radiation therapy. *Pituitary*, v. 12, n. 1, p. 11-14, abr. 2009.
14. Minniti, G. *et al.* Long-term follow-up results of postoperative radiation therapy for Cushing's disease. *Journal of Neuro-oncology OU J. Neurooncol.*, v. 84, n. 1, p. 79-84, ago. 2007.
15. Minniti, G. *et al.* Radiotherapy and Radiosurgery for Cushing's Disease. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia OU Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, v. 51, n. 8, p. 1373-1380, nov. 2007.
16. Marek, J. *et al.* Gamma knife radiosurgery for Cushing's disease and Nelson's syndrome. *Pituitary*, v. 18, n. 3, p. 376-384, jun. 2015.
17. Wattson, D. A. *et al.* Outcomes of proton therapy for patients with functional pituitary adenomas. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics OU Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, v 90, n. 3, p. 532-539, nov. 2014.
18. Lee, C. C. *et al.* Whole-sellar stereotactic radiosurgery for functioning pituitary adenomas. *Neurosurgery*, v. 75, n. 3, p. 227-237, set. 2014.
19. Sheehan, J. P. *et al.* Results of gamma knife surgery for Cushing's disease. *Journal of Neurosurgery OU J. Neurosurg.*, v. 119, n. 6, p. 1486-1492, dez. 2013.
20. Budyal, S. *et al.* Encouraging efficacy of modern conformal fractionated radiotherapy in patients with uncured Cushing's disease. *Pituitary*, v. 17, n. 1, p. 60-67, fev. 2014.
21. Wein, L. *et al.* Stereotactic radiosurgery for treatment of Cushing disease: an Australian experience. *Internal Medicine Journal OU Intern. Med. J.*, v. 42, n. 10, p. 1153-1156, out. 2012.
22. Castinetti, F. *et al.* Long-term results of stereotactic radiosurgery in secretory pituitary adenomas. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism OU J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 94, n. 9, p. 3400-3407, set. 2009.
23. Kobayashi, T. Long-term results of stereotactic gamma knife radiosurgery for pituitary adenomas. Specific strategies for different types of adenoma. *Progress in Neurological Surgery OU Prog. Neurol. Surg.*, v. 22, p. 77-95, 2009.

24. Aghi, M. K. *et al.* Management of recurrent and refractory Cushing's disease with reoperation and/or proton beam radiosurgery. *Clinical Neurosurgery OU Clin. Neurosurg.*, v. 55, p. 141-144, 2008.
25. Petit, J. H. *et al.* Proton stereotactic radiotherapy for persistent adrenocorticotropin-producing adenomas. *The Journal of Clinical Endocrinology and metabolism OU J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 93, n. 2, p. 393-399, fev.2008.
26. Jagannathan, J. *et al.* Gamma Knife surgery for Cushing's disease. *Journal of Neurosurgery OU J. Neurosurg.*, v. 106, n. 6, p. 980-987, jun. 2007.
27. Chan, L. F. *et al.* Long-term anterior pituitary function in patients with paediatric Cushing's disease treated with pituitary radiotherapy. *European Journal of Endocrinology OU Eur. J. Endocrinol.*, v. 156, n. 4, p. 477-482, abr. 2007.
28. Castinetti, F. *et al.* Gamma knife radiosurgery is a successful adjunctive treatment in Cushing's disease. *European journal of endocrinology OU Eur. J. Endocrinol.*, v. 156, n. 1, p. 91-98, jan. 2007.
29. Voges, J. *et al.* Linear accelerator radiosurgery for pituitary macroadenomas: a 7-year follow-up study. *Cancer*, v. 107, n. 6, p. 1355-1364, set. 2006.
30. Devin, J. K. *et al.* The efficacy of linear accelerator radiosurgery in the management of patients with Cushing's disease. *Stereotactic and Functional Neurosurgery OU Stereotact. Funct. Neurosurg.*, v. 82, n. 5-6, p. 254-262, jan. 2005.
31. Jane, J. A. Jr. *et al.* Stereotactic radiosurgery for hypersecreting pituitary tumors: part of a multimodality approach. *Neurosurgical Focus OU Neurosurg. Focus*, v. 14, n. 5, p. e12, mai. 2003.
32. Kobayashi, T. *et al.* Gamma knife radiosurgery in the treatment of Cushing disease: long-term results. *Journal of Neurosurgery OU J. Neurosurg.*, v. 97, n. 5, p. 422-428, dez. 2002.
33. Imaki, T. *et al.* Postoperative plasma cortisol levels predict long-term outcome in patients with Cushing's disease and determine which patients should be treated with pituitary irradiation after surgery. *Endocrine Journal OU Endocr. J.*, v. 48, n. 1, p. 53-62, fev. 2001.
34. Sheehan, J. M. *et al.* Radiosurgery for Cushing's disease after failed transsphenoidal surgery. *Journal of Neurosurgery OU J. Neurosurg.*, v. 93, n. 5, p. 738-742, nov. 2000.
35. Nagesser, S. K. *et al.* Treatment of pituitary-dependent Cushing's syndrome: long-term results of unilateral adrenalectomy followed by external pituitary irradiation compared to transsphenoidal pituitary surgery. *Clinical Endocrinology OU Clin. Endocrinol.*, v. 52, n. 4, p. 427-435, abr. 2000.

36. Estrada, J. et al. The long-term outcome of pituitary irradiation after unsuccessful transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *The New England Journal of Medicine* OU *N Engl. J. Med.*, v. 336, n. 3, p. 172-177, jan. 1997.
37. Tsang, R. W. et al. Role of radiation therapy in clinical hormonally-active pituitary adenomas. *Radiotherapy and Oncology* OU *Radiother. Oncol.*, v. 41, n. 1, p. 45-53, out. 1996.
38. Murayama, M. *et al.* Long term follow-up of Cushing's disease treated with reserpine and pituitary irradiation followed by subtotal adrenalectomy. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine* OU *Tohoku J Exp Med.*, v. 172, n. 2, p. 97-109, fev. 1994.
39. Pollock, B. E. et al. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: imaging, visual and endocrine results. *Acta Neurochirurgica* OU *Acta Neurochir.*, v. 62, p. 33-38, 1994.
40. Murayama, M. et al. Long term follow-up of Cushing's disease treated with reserpine and pituitary irradiation. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* OU *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 75, n. 3, p. 935-942, set. 1992.
41. Vicente, A. et al. Results of external pituitary irradiation after unsuccessful transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *Acta endocrinologica (Copenh.)* OU *Acta Endocrinol. (Copenh.)*, v. 125, n. 5, p. 470-474, nov. 1991.
42. Littley, M. D. et al. Long-term follow-up of low-dose external pituitary irradiation for Cushing's disease. *Clinical Endocrinology* OU *Clin. Endocrinol.*, v. 33, n. 4, p. 445-455, out. 1990.
43. Howlett, T. A. et al. Megavoltage pituitary irradiation in the management of Cushing's disease and Nelson's syndrome: long-term follow-up. *Clinical Endocrinology* OU *Clin. Endocrinol.*, v. 31, n. 3, p. 309-323, set. 1989.
44. Degerblad, M. et al. Long-term results of stereotactic radiosurgery to the pituitary gland in Cushing's disease. *Acta endocrinologica (Copenh.)* OU *Acta Endocrinol. (Copenh.)*, v. 112, n. 3, p. 310-314, jul. 1986.
45. Ahmed, S. R. et al. Treatment of Cushing's disease with low dose radiation therapy. *British Medical Journal (Clinical Research ed.)* OU *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*, v. 289, n. 6446, p. 643-646, set. 1984.
46. Rähn, T. et al. Stereotactic radiosurgery in Cushing's syndrome: acute radiation effects. *Surgical Neurology* OU *Surg. Neurol.*, v. 14, n. 2, p. 85-92, ago. 1980.
47. Ross, W. M. et al. Treatment of Cushing's disease with adrenal blocking drugs and megavoltage therapy to the pituitary. *Clinical Radiology* OU *Clin. Radiol.*, v. 30, n. 2, p. 149-153, mar. 1979.

48. Jennings, A. S. et al. Results of treating childhood Cushing's disease with pituitary irradiation. *The New England Journal of Medicine* OU *N Engl. J. Med.*, v. 297, n. 18, p. 957-962, nov. 1977.
49. Edmonds, M. W. et al. External irradiation of the hypophysis for Cushing's disease. *Canadian Medical Association Journal* OU *Can. Med. Assoc. J.*, v. 107, n. 9, p. 860-862, nov. 1972.
50. Eckstein, N. et al. Systemic therapy of Cushing's syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases* OU *Orphanet J. Rare Dis.*, v. 9, p.122, ago. 2014.
51. Webb, S. M. et al. Evaluation of health-related quality of life in patients with Cushing's syndrome with a new questionnaire. *European Journal of Endocrinology* OU *Eur. J. Endocrinol.*, v. 158, n. 5, p. 623–630, mai. 2008.
52. Gomes-Oliveira, M. H. et al. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Beck Depression Inventory-II in a community sample. *Revista Brasileira de Psiquiatria* OU *Rev. Bras. Psiquiatr.*, v. 34, n. 4, p. 389-394, dez. 2012.
53. Nieman, L. K. et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* OU *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 93, n. 5, p. 1526-1540, mai. 2008.
54. Oldfield, E. H. et al. Petrosal sinus sampling with and without corticotropin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *The New England journal of medicine* OU *N. Engl. J. Med.*, v. 325, n. 13, p. 897-905, set. 1991.
55. Santos, A. et al. Quality of life in Cushing's syndrome. *Pituitary*, v. 18, n. 2, p. 195-200, abr. 2015.

## APÊNDICE A

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - Casos Projeto de Pesquisa: Avaliação dos Efeitos da Radioterapia e da Radiocirurgia na Doença de Cushing em Centro de Referência no Rio Grande do Sul.**

A Síndrome de Cushing é ocasionada pelo excesso de produção de glicocorticoides pela glândula supra-renal. A origem desta síndrome muitas vezes é tumoral, seja por um tumor na hipófise, nas glândulas supra-renais ou um tumor que produz ACTH (corticotrofina) fora da hipófise. Quando ela é causada por tumor na hipófise chamamos de Doença de Cushing.

O tratamento da Doença de Cushing consiste em realização de cirurgia para retirada do tumor. Quando não alcançamos a cura após a cirurgia, precisamos controlar o excesso de glicocorticoides de outras maneiras. A realização de radioterapia/radiocirurgia é uma das alternativas, sendo usada para alguns pacientes selecionados. No seu caso, essa terapia foi escolhida com base em avaliação clínica e laboratorial pelo seu médico assistente.

Estamos convidando o(a) senhor(a) para participar de um estudo sobre a resposta ao tratamento com radioterapia/radiocirurgia na Doença de Cushing. Este documento esclarece o que será realizado com o senhor(a) durante este estudo.

Sua decisão em participar deste estudo é voluntária, ou seja, o senhor(a) está livre para decidir se quer ou não participar deste estudo. A não participação neste estudo não ocasionará em nenhum prejuízo ao seu atendimento no ambulatório de Neuroendocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação no estudo e o participante não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Através deste estudo serão avaliados pacientes como o senhor(a) com Síndrome de Cushing em atendimento neste hospital. Os objetivos deste estudo são: avaliar a resposta ao tratamento realizado (radioterapia/radiocirurgia) e identificar possíveis complicações relacionadas a ele, para posteriormente analisar esses resultados. Além disso, avaliaremos os efeitos dessa terapia na qualidade de vida e no estado de humor a longo prazo. Esse estudo não trará benefícios diretos ao participante, entretanto, como esta doença não é comum, esse é um estudo de extrema importância para que possamos acumular experiência nesse seguimento e tratamento. Com isso, buscamos uma melhor compreensão sobre a sua doença para que nossos resultados auxiliem outros grupos e serviços que tratam pacientes com a mesma doença que o(a) senhor(a).

Durante o estudo serão necessários os seguintes procedimentos:

1. Consulta clínica de rotina no Serviço de Neuroendocrinologia do HCPA, com realização de uma entrevista com perguntas simples referentes à sua saúde, sua história clínica e sobre o uso de medicações que o senhor(a) esteja usando. O tempo previsto para esta entrevista é de aproximadamente 20 minutos.
2. Avaliação clínica: verificação do peso, altura, medida da cintura abdominal, da pressão arterial e exame físico geral. É um procedimento simples e indolor e normalmente realizado por ocasião do atendimento ambulatorial.
3. Realização de exames de sangue que necessitarão de jejum noturno. Há necessidade de coletas de urina durante 24h na sua residência. Durante a coleta de sangue, o senhor(a) poderá sentir algum desconforto e poderá apresentar algum hematoma (roxo) no local da punção. Salientamos que não haverá nenhum risco adicional além daqueles relacionados a uma coleta simples de sangue e que, mesmo após ter assinado este termo, poderá desistir do estudo em qualquer momento.

Informamos aos pacientes que aceitarem se submeter a este estudo, que não serão identificados e que se manterá o caráter confidencial das informações relacionadas com a sua privacidade.

Todas as dúvidas poderão ser esclarecidas antes e durante o curso da pesquisa, através de contato com o pesquisador responsável, Prof. Dr. Mauro Antônio Czepielewski, do Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), ou com a pesquisadora integrante do projeto, mestranda Vanessa Kerbes Yépez. Telefones para contato: (51) 3359 8127 (Serviço de Endocrinologia HCPA – horário: 8h às 17h, de segunda à sexta) ou (51) 3359 8268 (Ambulatório Zona 16 – sextas-feiras pela manhã).

O Comitê de Ética em Pesquisa poderá ser contatado para esclarecimento de dúvidas no 2º andar do HCPA, sala 2227, ou através do telefone 3359 7640, das 8h às 17h, de segunda à sexta.

Esse documento será elaborado em 2 vias, sendo uma delas entregue a você e a outra permanecerá com o grupo de pesquisadores.

Nome do Participante \_\_\_\_\_ Assinatura \_\_\_\_\_

Nome do Pesquisador \_\_\_\_\_ Assinatura \_\_\_\_\_

Local e Data: \_\_\_\_\_

## ANEXO I

Tabela 1 - Características clínicas e laboratoriais dos pacientes com Doença de Cushing do grupo submetido a Radioterapia/Radiocirurgia

	RT/Rc
<b>Número de pacientes (n)</b>	19
<b>Sexo (n)<sup>1</sup></b>	
Masculino	4
Feminino	15
<b>Idade ao diagnóstico (intervalo)<sup>1</sup></b>	32,89 (15-49)
<b>Etnia<sup>1</sup></b>	
Branco	18
Negro	1
<b>Cortisolúria 24h (µg/24h)<sup>2</sup></b>	607,35 (76-1155)
<b>Cortisol sérico pós 1mg de dexametasona (µg /dl)<sup>3</sup></b>	20,95 (5-55)
<b>ACTH (pg/ml)<sup>3</sup></b>	79,61 (24-170)
<b>SDHEA (µg/dl)<sup>4</sup></b>	390,27 (30-1466)
<b>Exame de imagem (n)<sup>2</sup></b>	
Normal	6
Microadenoma (<1,0cm)	4
Macroadenoma	6
Sela vazia	2
<b>CTE (n)<sup>1</sup></b>	
Sim	18
Não	1
<b>Anatomopatológico (n)<sup>2</sup></b>	
Normal	3
Adenoma	15

<sup>1</sup> 19 pacientes analisados

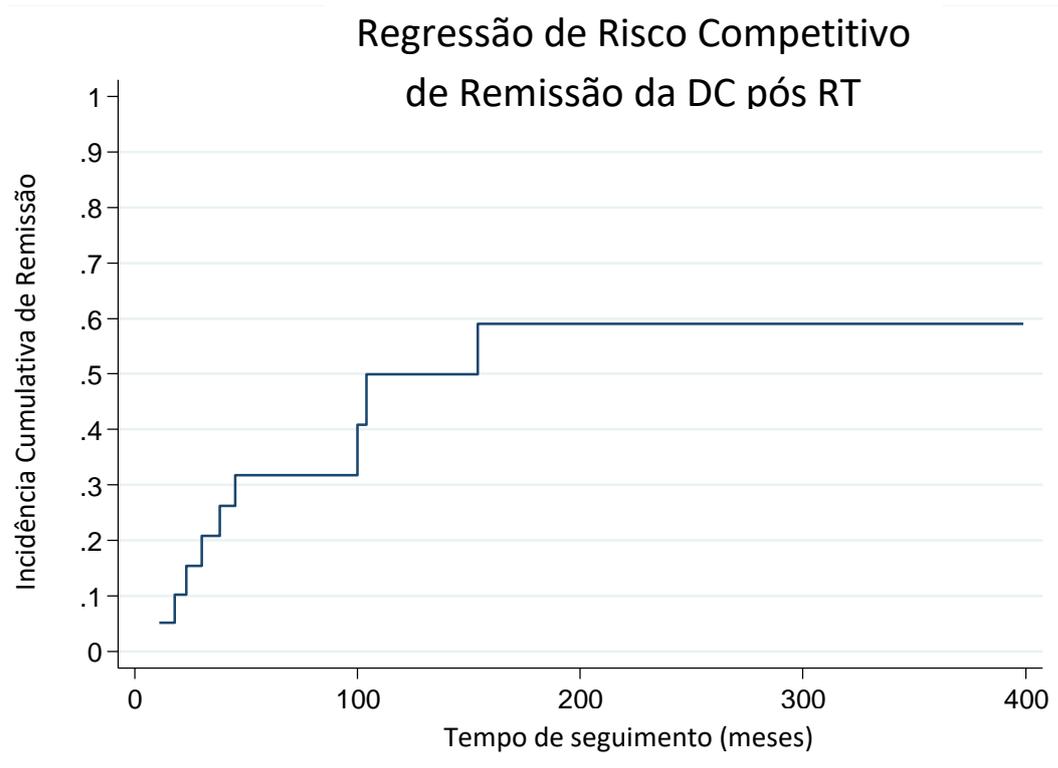
<sup>2</sup> 18 pacientes analisados

<sup>3</sup> 14 pacientes analisados

<sup>4</sup> 16 pacientes analisados



## ANEXO II



\* Critério de Remissão para DC: Normalização de CLU em 2 amostras.



### ANEXO III

Tabela 2 - Características dos pacientes tratados com Radiocirurgia, parâmetros do tratamento e desfechos

Pacientes	Idade (anos) /sexo	CTE <sup>1</sup>	Exame de imagem inicial	CLU <sup>2</sup> (µg/24h)	Pós 1mg <sup>3</sup> (µg/dl)	Dose (Gy)	Follow up (meses)	Remissão	Tempo remissão (meses)	Novas disfunções
1	49/F	Única	Macro	130,70	5,10	-	116	Sim	100	Sim
2	27/F	Múltipla	Macro	169	13	25	5	Sim	12	Sim
3	43/F	Única	Macro	511	29,80	-	109	Sim	45	Sim
4	44/F	Única	Normal	1038	55,20	23	25	Não	-	Não

Macro – macroadenoma (>1,0cm)

Micro – microadenoma (< 1,0cm)

<sup>1</sup> Cirurgia transesfenoidal

<sup>2</sup> Cortisol livre urinário de 24 horas ao diagnóstico da DC

<sup>3</sup> Cortisol sérico pós 1mg de dexametasona *overnight* ao diagnóstico da DC



## ANEXO IV

Tabela 3 - Características dos pacientes tratados com Radioterapia fracionada, parâmetros do tratamento e desfechos

Pacientes	Idade (anos) /sexo	CTE <sup>1</sup>	Exame de imagem inicial	CLU <sup>2</sup> (µg/24h)	Pós 1mg <sup>3</sup> (µg/dl)	Dose (Gy)	Follow up (meses)	Remissão	Tempo remissão (meses)	Novas disfunções
5	15/F	Não realizou	Normal	75	36	45	399	Sim	7	Sim
6	15/F	Única	Micro	-	-	45	280	Sim	154	Sim
7	19/M	Única	Normal	1120	9	50	241	Sim	11	Sim
8	34/F	Única	Macro	1146	10,4	45	94	Não	-	Não
9	21/F	Múltipla	Micro	960	-	45	55	Não	-	Não
10	45/F	Múltipla	Sela vazia	208,90	7,4	45	163	Sim	111	Sim
11	19/F	Múltipla	Micro	312	-	-	109	Sim	104	Sim
12	44/F	Única	-	627,5	7,5	45	159	Sim	38	Sim
13	48/M	Múltipla	Normal	370	13,70	45	70	Não	-	Sim
14	47/F	Múltipla	Normal	1146	28,5	-	152	Sim	6	Sim
15	15/M	Única	Micro	380	29,8	-	26	Sim	18	Sim
16	41/M	Múltipla	Normal	1155	5,9	50	99	Sim	23	Sim
17	22/F	Única	Sela vazia	445	-	50	98	Não	-	Não

18	33/F	Única	Macro	335,32	42	45	98	Não	-	Sim
19	44/F	Múltipla	Macro	782	-	54	33	Sim	30	Sim

---

Macro – macroadenoma (>1,0cm)

Micro – microadenoma (< 1,0cm)

<sup>1</sup> Cirurgia transesfenoidal

<sup>2</sup> Cortisol livre urinário de 24 horas ao diagnóstico da DC

<sup>3</sup> Cortisol sérico pós 1mg de dexametasona *overnight* ao diagnóstico da DC

## ANEXO V

Tabela 4 - Disfunções hipofisárias antes e após a radioterapia

	Antes da RT	Após a RT
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>
<b><i>Hipocortisolismo</i></b>	0 (0) <sup>1</sup>	6 (32) <sup>1</sup>
<b><i>Hipotireoidismo</i></b>	6 (33) <sup>2</sup>	13 (68) <sup>1</sup>
<b><i>Hipogonadismo</i></b>	6 (35) <sup>3</sup>	13 (81) <sup>4</sup>
<b><i>Deficiência de GH</i></b>	1 (13) <sup>5</sup>	11 (67) <sup>4</sup>
<b><i>Diabetes Insipidus</i></b>	3 (16) <sup>1</sup>	3 (16) <sup>1</sup>

<sup>1</sup> 19 pacientes analisados

<sup>2</sup> 18 pacientes analisados

<sup>3</sup> 17 pacientes analisados

<sup>4</sup> 16 pacientes analisados

<sup>5</sup> 8 pacientes analisados



## ANEXO VI

Tabela 5 - Características clínicas e laboratoriais no seguimento dos pacientes tratados e não tratados com radioterapia

	RT/Rc	Sem RT/Rc
<b>Número de pacientes (n)</b>	19	14
<b>Idade ao diagnóstico (intervalo)</b>	32,89 (15-49) <sup>1</sup>	43,79 (33-59) <sup>5</sup>
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	31,55 <sup>2</sup>	29,7 <sup>5</sup>
<b>HAS (n)</b>	13 <sup>3</sup>	10 <sup>5</sup>
<b>DM (n)</b>	9 <sup>3</sup>	4 <sup>5</sup>
<b>Cardiopatia (n)</b>	3 <sup>2</sup>	3 <sup>5</sup>
<b>Doença Psiquiátrica (n)</b>	2	5
Depressão	2	2
Ansiedade	1	0
Transtorno Afetivo Bipolar	0	1
<b>Densidade mineral óssea (n)</b>	4	5
Normal	6	6
Osteopenia	7	7
Osteoporose	3	1
<b>Colesterol Total (mg/dl)</b>	193	185
<b>HDL (mg/dl)</b>	48	48
<b>Triglicérides (mg/dl)</b>	193	125
<b>LDL (mg/dl)</b>	105	111

<sup>1</sup> 19 pacientes analisados<sup>2</sup> 17 pacientes analisados<sup>3</sup> 18 pacientes analisados<sup>4</sup> 16 pacientes analisados<sup>5</sup> 14 pacientes analisados