

RADIOTERAPIA EM TUMORES HIPOFISÁRIOS

CARLA BAPTISTA, ISABEL PAIVA, LEONOR GOMES, FERNANDO GOMES,
MANUELA CARVALHEIRO e M.M. ALMEIDA RUAS

Serviço Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra

RESUMO/SUMMARY

Com este trabalho pretendemos avaliar, de forma retrospectiva, os resultados da radioterapia externa convencional em doentes com tumores hipofisários. Entre Outubro de 1970 e Maio de 1998, 27 doentes com tumores hipofisários, seguidos no Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo dos Hospitais da Universidade de Coimbra, foram submetidos a radioterapia (RT) no Instituto Português de Oncologia. Sete tumores estavam classificados como não funcionantes, 17 como somatotrofinomas, dois como prolactinomas e um como corticotrofinoma. Em 96,3% dos casos a RT foi utilizada como terapêutica adjuvante e em 3,7% como primária. A maioria dos doentes foi submetida a RT convencional fraccionada por telecobaltoterapia com dois campos paralelos. A dose administrada variou entre os 45 e os 52 Gy. Antes e após a terapêutica, os doentes efectuaram avaliação da função ante-hipofisária, oftalmológica e o estudo imagiológico. Têm, actualmente, um tempo de seguimento médio de 126,3 meses. Houve redução significativa do volume do resíduo em 66,6% dos adenomas não secretores e 25% dos secretores. Em 30% dos casos, houve normalização dos níveis hormonais e em 55% estabilização ou diminuição. Nas complicações, há a salientar: hipopituitarismo, A.V.C. (três doentes), edema cerebral (um doente), alterações da memória (dois doentes) e surdez e hipoacusia (dois doentes). Não há a registar nenhum caso de neoplasia secundária.

Palavras-chave: Radioterapia, Adenomas hipofisários

RADIOTHERAPY AND PITUITARY TUMOURS

The aim of this study is to evaluate the use of conventional external radiotherapy in patients with pituitary adenomas. Between October 1970 and May 1998, 27 patients with pituitary adenoma were followed at the Department of Endocrinology and Diabetes of the *Hospitais da Universidade de Coimbra*. They received radiation therapy at *Instituto Português de Oncologia*. Seven of those tumors were classified as nonfunctioning adenomas, 17 as growth-hormone-secreting adenomas, 2 as prolactinomas and 1 as adrenocorticotrophic adenoma. Twenty-six patients received radiation as adjuvant therapy after incomplete resection and one patient as primary treatment. The majority of these cases were treated using the parallel opposed-field technique with a total dose between 45 and 52 Gy. The patients were submitted, before and after radiotherapy, to a protocol in order to assess the efficacy of this treatment. Some of the results were analyzed. Reduction of tumor mass was achieved in 66,6% of nonfunctioning tumors and in 25% of the secreting ones. Reduction or stabilization of hormonal levels was achieved in 55% of the cases and normalization in 30%. The average duration of follow-up was 126,3 months. Complications observed: hypopituitarism, stroke (3 patients), cerebral edema (1 patient), memory loss (2 patients) and hearing loss (2 patients). None of the patients developed brain tumors.

Key-words: Radiotherapy, Pituitary adenomas

INTRODUÇÃO

Os adenomas hipofisários são cerca de 10 a 15% dos tumores intra-cranianos^{1,2,3,4}. Embora sejam, geralmente, considerados como benignos^{1,2}, o crescimento progressivo com invasão e compressão das estruturas adjacentes pode ser causa de importante morbidade¹.

A clínica baseia-se nos sintomas causados pelo efeito de massa, nomeadamente cefaleias, vômitos, alterações visuais, e nas alterações endócrinas que poderão estar subjacentes, quer nos tumores secretores quer nos não secretores. Nestes, as alterações relacionam-se com a compressão do tecido hipofisário normal e da haste hipofisária^{5,6}.

Na primeira linha de tratamento dos tumores hipofisários estão a cirurgia e os fármacos como os agonistas dopaminérgicos e os análogos da somatostatina. Elevadas taxas de recorrência têm sido descritas com a cirurgia (50 a 60 %) sobretudo em casos de macroadenomas invasivos, uma vez que a remoção completa do tumor é difícil de ser efectuada. Assim, são referenciados para radioterapia (RT) os tumores cuja remoção foi incompleta, casos de recidivas não acessíveis a nova cirurgia, doentes com elevado risco cirúrgico ou que recusam a cirurgia e, ainda, os tumores tecnicamente inoperáveis^{1,6,7}.

Com este trabalho, pretendemos avaliar, retrospectivamente, os resultados da radioterapia externa convencional em doentes com tumores hipofisários.

DOENTES E MÉTODOS

Entre Outubro de 1970 e Maio de 1998, 27 doentes com tumores hipofisários seguidos no Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo dos Hospitais da Universidade de Coimbra, foram submetidos a RT no Instituto Português de Oncologia. Dezasseis doentes eram do sexo feminino e 11 do masculino, com idades compreendidas entre os 13 e os 57 anos ($39,9 \pm 10,8$). Sete (25,9%) tumores estavam classificados como não funcionantes, 17 (63%) como tumores secretores de somatotrofina, 2 (7,4%) como prolactinomas e 1 (3,7%) como corticotrofina. Excepto uma doente que recusou cirurgia, todos os outros doentes foram submetidos a cirurgia antes da RT. Em 16 (61,5%) casos a abordagem cirúrgica foi transfrontal e nos restantes transesfenoidal.

A RT administrada, à excepção de um doente, foi convencional fraccionada por telecobaltoterapia com dois campos paralelos (energia: CO 60). A dose total administrada variou entre os 45 e os 52 Gy, repartida em 25 a 33 fracções..

Os doentes foram submetidos, antes e após a terapêutica, ao estudo da função ante-hipofisária, à

observação oftalmológica (acuidade visual, fundoscopia e campos visuais) para além do estudo imagiológico [inicialmente encefalografia gasosa e, a partir da década de 80, Tomografia Axial Computorizada (T.A.C.) e/ou Ressonância Magnética (R.M.)].

Actualmente, são seguidos em consulta 25 doentes (dado ter havido uma morte e um abandono). Têm um tempo de seguimento, após a radioterapia, que varia entre 7 e 338 meses ($126,3 \pm 82,2$). Cerca de 84 % têm um seguimento superior a 60 meses e 40 % superior a 120 meses.

RESULTADOS

Prolactinomas

Ambos os doentes com prolactinomas eram do sexo masculino. Do estudo pré-terapêutica que efectuaram, constatou-se que um deles apresentava falência da linha gonadal e ligeira diminuição dos campos visuais. O outro doente, apresentava falência ante-hipofisária múltipla (quadro I), diminuição acentuada da acuidade visual e parésia dos III e IV pares cranianos. Tinham prolactinemias médias, sob bromocriptina, respectivamente, de 3331 e 7663 ng/mL. O estudo imagiológico mostrou a existência, em ambos os casos, de um macroadenoma invasivo.

Quadro I - Estudo da função hipofisária pré-terapêutica: doentes que apresentam falência do eixo hormonal estudado ou hiperprolactinemia

	T.S.H.	L.H./F.S.H.	A.C.T.H.	G.H.	P.R.L.
Prolactinoma	1/2	2/2	1/2	0/2	
D. Cushing	1/1	1/1		1/1	0/1
T. não func.	2/4	3/4	3/4	4/4	1/4
Acromegalia	6/10	12/16	3/12		7/15
total	10/17 (58,8%)	18/23 (78,3%)	7/18 (38,9%)	5/7 (71,4%)	8/20 (40%)

T.S.H.- tirotrofina; A.C.T.H.- corticotrofina; P.R.L.- prolactina; G.H.- somatotrofina; F.S.H./L.H.- gonadotrofinas

a/b- a) número de doentes com alterações; b) número total de doentes estudados.

Foram submetidos a RT, respectivamente um e sete meses após a cirurgia. Um ano após a RT, ambos apresentavam níveis elevados de prolactina, embora inferiores aos evidenciados antes da terapêutica (prolactinemia média: 480 e 500 ng/mL). Apresentavam falência das restantes linhas hormonais. A avaliação hormonal aos cinco anos foi sobreponível (quadro II). As acentuadas alterações oftalmológicas evidenciadas no pré-operatório, por um dos doentes, mantiveram-se na avaliação efectuada um ano após a RT. No outro, houve normalização das alterações mostradas na campimetria (quadro III).

Actualmente, ambos os doentes são seguidos em consulta externa sendo o tempo de seguimento, após a RT,

Quadro II- Estudo da função hipofisária 5 anos após a administração de RT: doentes que apresentam falência do eixo hormonal estudado ou hiperprolactinemia

	T.S.H.	L.H./F.S.H.	A.C.T.H.	G.H.	P.R.L.
Prolactinoma	2/2	2/2	2/2	2/2	
D. Cushing	1/1	1/1		1/1	0/1
T. não func	2/6	4/6	2/6	3/4	0/6
Acromegalia	7/14	11/14	5/14		2/14
total	12/23 (52,2%)	18/23 (78,3%)	9/22 (40,9%)	6/7 (85,7%)	2/21 (9,5%)

T.S.H.- tirotrófina; A.C.T.H.- corticotrofina; P.R.L.- prolactina;
G.H.- somatotrofina; F.S.H./L.H.- gonadotrofinas
a/b- a) número de doentes com alterações;
b) número total de doentes estudados.

Quadro III - Avaliação oftalmológica após a radioterapia.

	Melhoria	Manutenção	Agravamento
Prolactinoma	1	1	
D. Cushing			1
T. não funcionantes	6	1	
Acromegalia	6	10	1
total	13 (48,1%)	12 (44,4%)	2 (7,4%)

superior a 100 meses. A última R.M. efectuada mostra, num dos casos, a presença de resíduo tumoral. Este doente está, actualmente, medicado com 20 mg diários de bromocriptina apresentando níveis de prolactinemia média de 30 ng/mL. O outro doente, tem uma prolactinemia média de 0,3 ng/mL sob 2,5 mg diários de bromocriptina. A última R.M. que efectuou não mostra a presença de resíduo tumoral.

Em relação às complicações da RT, para além do hipopituitarismo, há a realçar o facto de um doente apresentar no electroencefalograma, efectuado dois anos após a RT, um traçado anormal, sugestivo de sofrimento cerebral grave.

DOENÇA DE CUSHING

Doente do sexo feminino, cuja avaliação pré-terapêutica mostrou a presença, na T.A.C., de um microadenoma hipofisário. Havia falência das restantes linhas hormonais com excepção da prolactina (PRL) (quadro II). A fundoscopia e a campimetria foram normais. Foi submetida a RT, cinco meses após a segunda intervenção cirúrgica efectuada para remoção de resíduo tumoral.

A avaliação efectuada um ano após esta terapêutica mostrou a manutenção de níveis elevados de corticotrofina

(ACTH) associados a falência das gonadotrofinas (FSH/LH) e da somatotrofina (GH). Houve normalização da tirotrófina (TSH). Apresentava diminuição acentuada da acuidade visual à direita e a campimetria mostrava a existência de quadranoopia supero-externa bilateral (quadro III). A avaliação aos cinco anos mostrou falência de todas as linhas hormonais excepto dos níveis de ACTH que permaneciam elevados (quadro II). A campimetria mostrava redução concêntrica do campo visual esquerdo.

Actualmente, e com um seguimento de 109 meses após RT, a doente mantém doença activa. Na última RM que efectuou não há evidências de resíduo tumoral.

Não houve complicações, quer agudas quer crónicas, secundárias à RT.

ADENOMAS CLINICAMENTE NÃO FUNCIONANTES

Sete casos estavam classificados como adenomas não funcionantes. Quatro deles eram do sexo masculino.

No estudo imagiológico efectuado, prévio à terapêutica, todos mostravam a existência de um macroadenoma hipofisário invasivo. Nesta fase, só quatro doentes efectuaram o estudo completo da função ante-hipofisária. Dois tinham falência de todas as linhas hormonais, excepto da PRL (um com hiperprolactinemia). Um outro apresentava deficiências das linhas cortico-supra-renal, gonadal e da GH. Finalmente, um doente tinha só deficiência desta última hormona (quadro I). Todos os sete doentes apresentavam alterações na campimetria.

Antes da radioterapia, à excepção de uma doente que foi submetida a cinco intervenções cirúrgicas, todos os outros efectuaram só uma cirurgia. A radioterapia foi administrada 1 a 6 meses (média: 3,8) após a cirurgia.

O estudo da função ante-hipofisária mostrou alterações sobreponíveis às apresentadas antes da terapêutica. Dos três doentes que fizeram só o estudo após a terapêutica, dois apresentavam deficiência da linha gonadal e o outro não mostrava qualquer alteração (quadro II). Do ponto de vista oftalmológico, houve melhorias significativas em seis (85,7%) dos doentes (quadro III). Do ponto de vista imagiológico, só um doente ainda não foi reavaliado, uma vez que terminou, recentemente, as sessões de radioterapia. Assim, dos seis doentes reavaliados, dois (33,3%) apresentavam resíduo tumoral significativo, pelo que houve necessidade de nova intervenção cirúrgica.

Actualmente, são seguidos em consulta seis doentes, pois há a registar um abandono. Destes doentes, cinco têm um tempo de seguimento superior a 60 meses (119,8±112,9) e um inferior a 12 meses. Só um destes doentes apresenta, na RM, resíduo tumoral.

Em relação às complicações encontradas, para além das

deficiências hormonais atrás referidas, um doente desenvolveu diabetes insípida permanente após a cirurgia e outro hipoacusia neuro-sensorial detectada um mês após as sessões de RT. Dois doentes apresentam, actualmente, alterações da memória, sendo um deles seguido em consultas de psiquiatria por depressão.

ACROMEGALIA

Dezassete doentes, 12 do sexo feminino e 5 do masculino, tinham um adenoma produtor de GH.

No estudo imagiológico efectuado, antes de qualquer terapêutica, constatou-se a existência, em 15 (88,2%) doentes, de um macroadenoma hipofisário invasivo. Nesta fase, 46,7% dos doentes tinham hiperprolactinemia, 75% deficiência de FSH/LH, 60% de TRH e 25% de ACTH (quadro I). Na avaliação oftalmológica verificou-se a presença de graves alterações visuais em 13 doentes. Destes, quatro tinham perda da visão unilateral e os restantes redução significativa dos campos visuais.

Excepto um doente que recusou a cirurgia, todos os outros foram submetidos a radioterapia devido à existência de resíduo tumoral significativo após a intervenção cirúrgica. Em doze doentes, a RT foi administrada no pós-operatório imediato (média: 1,6 meses). Nos restantes quatro casos, a administração variou entre 1 e 14 anos após a cirurgia.

O estudo da função ante-hipofisária, um ano após a RT, mostrou alterações sobreponíveis às apresentadas antes da terapêutica, havendo um aumento da prevalência da deficiência em ACTH e TSH. O mesmo se confirmou na avaliação efectuada aos cinco anos (quadro II). Em relação às alterações oftalmológicas, seis doentes apresentaram melhorias significativas, após a RT. Só num caso é que houve agravamento (quadro III).

Após a RT, cinco (29,4%) doentes foram reoperados. Nestes casos, a cirurgia foi efectuada 14 a 114 meses após o termo do tratamento (63,4±43 meses).

Actualmente, e com um seguimento que varia entre 10 e 228 meses (129±79,9), só cinco (29,4%) doentes têm valores de GH inferiores a 4 mUI/L. Destes, quatro apresentam falência dos outros eixos excepto de PRL. Na avaliação imagiológica actual, constata-se que 11 (64,7%) doentes continuam a apresentar resíduo tumoral.

Quanto às complicações agudas associadas à RT salienta-se um caso de edema cerebral e outro de surdez homolateral. Estas alterações ocorreram, respectivamente, uma semana e cinco meses após o tratamento.

Três doentes tiveram um acidente vascular cerebral (A.V.C.). O tempo que mediou entre a RT e o surgimento desta complicação variou entre os 59 e os 161 meses. Para

além das deficiências hormonais já referidas, salienta-se ainda o facto de um doente ter uma depressão e outro apresentar alterações do comportamento (agressividade).

A sobrevida deste grupo é de 94,1% (um doente faleceu por doença pulmonar).

DISCUSSÃO

A RT começou a ser utilizada como arma terapêutica em 1909⁸. Desde essa altura, muitos progressos têm sido efectuados, nomeadamente com as novas técnicas de imagem e os avanços da informática, que permitiram um aumento da eficácia associada a uma diminuição da morbidade^{6,8}.

Não há consenso em relação às indicações da RT. Este facto deve-se aos efeitos secundários, muitas vezes tardios como é o caso de neoplasias secundárias que, embora raras, não poderão ser menosprezadas na terapêutica de um tumor benigno, sobretudo em doentes jovens. Nos casos dos adenomas hipofisários, a RT é, geralmente, utilizada como terapêutica adjuvante podendo, no entanto, ser usada como terapêutica primária em doentes que apresentam contra-indicação ou que recusam a cirurgia⁸. Tem como objectivo não só diminuir a massa tumoral como também controlar a hipersecreção hormonal e prevenir as recorrências⁷.

A resposta global a este tratamento é, de uma maneira geral, boa. Os dados da literatura variam consoante ela é utilizada como terapêutica primária ou como adjuvante. Pela experiência de outros autores, a RT permitirá o controlo do tumor, a longo prazo, em cerca de 90% dos casos^{2,3,6,7}. Entende-se como controlo do tumor a estabilização ou diminuição do seu tamanho e, no caso dos tumores funcionantes, dos níveis hormonais.

Tal como outros autores^{3,7}, em relação à redução do volume do resíduo tumoral obtivemos melhores resultados no grupo de doentes com tumores não secretores. A diferença entre os dois grupos é significativa (66,7% *versus* 25%). Nos tumores secretores, os resultados que obtivemos em relação ao controlo da secreção hormonal são, globalmente, sobreponíveis aos referenciados na literatura. Assim, nos somatotrofinomas, houve normalização dos níveis de GH em 29,4% (5/17) dos casos e estabilização ou diminuição em 58,8% (10/17). De realçar que, exceptuando um caso, todos os doentes tinham efectuado previamente uma intervenção cirúrgica. As diferenças encontradas entre os diversos autores poderão estar relacionadas, não só com os diferentes métodos utilizados na avaliação da resposta, como também com o facto de esta ser lenta^{5,6}. Para Barkan et al, dois anos após o tratamento a GH diminui cerca de 50% e, posteriormente,

15%/ano¹. Serão, assim, necessários vários anos, entre 2 a 7, para obtermos a resposta completa à irradiação^{1,2}. Tal resposta já terá sido alcançada pelos nossos doentes uma vez que 82,4% (14/17) têm um seguimento superior a cinco anos. O controlo do tumor com a radioterapia parece relacionar-se, também, com o nível de GH prévio ao tratamento^{1,6}.

Em relação aos doentes com prolactinomas, ambos mostraram uma redução significativa dos níveis de PRL, após a RT. Parece, no entanto, que a resposta dos prolactinomas à RT será pior que a dos outros tumores secretores^{1,2,3}. Para Hardy, o nível de prolactinemia e o tamanho pré-operatório do tumor, nomeadamente se é ou não invasivo, são importantes na presunção da resposta¹. Está provado que a própria RT induz hiperprolactinemia. Esta elevação é transitória, com um pico aos dois anos e posterior normalização⁹. Isto traduzirá a vulnerabilidade hipotalâmica à radiação. Assim, os doentes com prolactinoma, tal como nos acromegálicos, necessitam de um tempo de seguimento mais prolongado para avaliar a resposta à RT².

Os efeitos secundários da RT têm vindo a baixar à medida que se tem delimitado cada vez melhor o campo a irradiar e optado por doses de radiação mais baixas. No entanto, factores relacionados com o doente (idade, existência de doenças associadas...) e as características do próprio tumor podem condicionar o surgimento de complicações⁸.

As complicações podem ocorrer durante o tratamento e incluem: náuseas, vômitos e cefaleias, muito provavelmente secundárias a um certo edema cerebral⁴, alopecia, otites e alterações cutâneas a nível da penetração dos raios^{6,8}. Nos nossos doentes há a realçar um caso de edema cerebral transitório que surgiu uma semana após a administração de RT.

A longo prazo a complicação que é descrita, mais frequentemente, é o hipopituitarismo. A prevalência desta situação varia na literatura entre os 20 e os 100%^{1,2,3,6}, aumentando à medida que os anos vão passando e nos casos em que a RT foi precedida de cirurgia^{1,9}. Este facto, reforça a necessidade de estes doentes deverem ser submetidos a uma vigilância prolongada. Tal como constatamos nos nossos doentes, a secreção de GH parece ser a mais vulnerável à radiação⁹ logo seguida das gonadotrofinas (quadro III). A ordem mais frequente de desenvolvimento de deficiências hormonais, após a RT, é: GH > FSH/LH > ACTH > TSH⁹. No entanto, nem todos os doentes mostram esta sequência.

Outra das complicações descritas é o surgimento de neoplasias cerebrais, nomeadamente gliomas, sarcomas,

ependimomas e meningiomas^{4,6,8}. O risco, segundo alguns autores, será de 1,3% a 1,7% aos dez anos e de 1,9% aos 20 anos⁶. Embora seja uma complicação rara, tem de ser levada em linha de conta sobretudo nos doentes mais jovens. Nos nossos doentes, e tendo 40% deles um tempo de seguimento superior a 120 meses, ainda não foi detectado nenhum caso de neoplasia associada à RT.

A existência de alterações cognitivas e psicossociais, possíveis de existir em doentes submetidos a RT e que detectamos em quatro doentes, têm sido pouco estudadas. Desconhece-se qual a sua prevalência exacta pois, além dos poucos estudos efectuados, muitas das alterações são atribuídas ao processo natural do envelhecimento, não sendo valorizadas nem pelo doente nem pelo médico^{3,4}. A depressão, a agressividade, as alterações da memória poderão ser, assim, muito mais frequentes do que o actualmente referido.

Sabe-se que esta terapêutica pode lesar estruturas nervosas como é o caso dos nervos ópticos (neuropatia de radiação), o que pode condicionar cegueira⁸. Um doente apresentou alterações oftalmológicas após a RT que cursaram com atrofia da papila. Nesta situação, é necessário fazer-se o diagnóstico diferencial, nomeadamente com uma recidiva tumoral.

Finalmente, em relação às complicações, temos ainda a considerar a vasculopatia associada à radiação. Três dos doentes que seguimos sofreram A.V.C.. No entanto, não é possível atribuir a sua causa à RT, dado que todos apresentavam patologias que aumentavam o risco de A.V.C., nomeadamente diabetes mellitus e hipertensão arterial, para além de terem acromegalia.

A radionecrose é, actualmente, muito rara. Está, geralmente, descrita em casos em que o uso de feixes laterais foi associado a elevadas doses de radiação (superior a 55 - 60 Gy)⁶.

Em conclusão, no grupo de doentes estudados, a RT foi essencialmente utilizada como terapêutica adjuvante. A resposta obtida foi globalmente boa. Constatamos que a RT foi bastante eficaz nos tumores não secretores ao reduzir o volume do resíduo em 66,7% dos casos. Nos tumores secretores, permitiu o controlo hormonal em 85% dos casos. No entanto, neste tipo de tumor, só em 25% dos casos é que houve diminuição significativa do resíduo tumoral. Estes doentes necessitam de um seguimento ao longo do tempo, não só para determinar a eficácia terapêutica mas, também, porque há complicações graves que podem surgir vários anos mais tarde, as quais foram identificadas nos nossos doentes, nomeadamente hormonais, vasculares, nervosas e cognitivas.

Actualmente, outras técnicas de RT estão a ser utilizadas

e a ser desenvolvidas, nomeadamente em associação com a T.A.C. e a R.M., como forma de minimizar os efeitos secundários encontrados e melhorar a eficácia ao tornar possível, entre outras, uma melhor definição da área a tratar.

BIBLIOGRAFIA

1. CLARKE SD, WOO SY, BUTLER EB et al: Treatment of secretory pituitary adenoma with radiation therapy. *Radiology* 1993; 188:759-763
2. SALINGER DJ, BRADY LW, MIYAMOTO CT: Radiation therapy in the treatment of pituitary adenomas. *Am J Clin Oncol* 1992;15: 467-473
3. MCCORD MW, BUATTI JM, FENNELL EM et al: Radiotherapy for pituitary adenomas: long-term outcome and sequelae. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1997;9:437-444
4. HANSEN LK, MOLITCH ME: Postoperative radiotherapy for clinically nonfunctioning pituitary adenomas. *Endocrinologist* 1998; 8:71-8
5. TRAN LM, BLOUNT L, HORTON D, SADEGHI A, PARKER RG: Radiation therapy of pituitary adenomas: results in 95 cases. *Am J Clin Oncol* 1991;14:25-9
6. CORTET-RUDELLI C, COCHE-DEQUEANT B, CASTELAIN B et al: Radiothérapie hypophysaire: donnés actuelles et perspectives d'avenir. *Annales d' Endocrinologie* 1997;58:21-9
7. BRADA M, RAJAN B, TRAISH D et al: The long-term efficacy of conservative surgery and radiotherapy in control of long-term pituitary adenomas. *Clin Endocrinol* 1993;38:571-8
8. Grupo de Estudos de Tumores Hipofisários da S.P.E.D.M.: Radioterapia dos tumores hipofisários: conferência de consenso. *Endocrinol Metab Nutr* 1999;8:31-54
9. LITTLE MD, SHALET SM, BEARDWELL CG, AHMED SR, APPLGATE G, SUTTON ML: Hypopituitarism following external radiotherapy for pituitary tumours in adults. *Quartely J Med* 1989;70:145-160



Hospitais da Universidade de Coimbra