



Abordagem do tumor hipofisário não funcionante

Amely Pereira Silva Balthazar

amelyps@hotmail.com

Julho/2018

Definição

Adenomas hipofisários silenciosos ou clinicamente não funcionantes podem surgir de qualquer célula da hipófise anterior. Eles não secretam uma quantidade suficiente de hormônios para causar uma elevação da concentração sérica ("totalmente silenciosos") ou são secretores, mas os produtos hormonais não resultam nos sinais clínicos ou sintomas típicos desse excesso hormonal ("cl clinicamente silencioso").

Relevância do tema

- Os adenomas hipofisários são um grupo diversificado de tumores associados ao aumento da morbidade e mortalidade atribuídos à sua possível hipersecreção hormonal, seus efeitos de massa (incluindo hipopituitarismo) e sequelas adversas relacionadas à terapia (por exemplo, radioterapia) .
- Diagnóstico precoce e encaminhamento para Centros com experiência são meios importantes de otimizar os resultados de curto e longo prazo desses pacientes.

Prevalência

Adenomas hipofisários são a causa mais comum de massas selares a partir da terceira década, correspondendo a mais de 10% das neoplasias intracranianas.

Estudo populacional inglês para determinar a prevalência de pacientes com adenomas hipofisários em uma área geográfica bem definida do Reino Unido (Banbury, Oxfordshire):

- Um total de 63 pacientes com adenoma hipofisario foi identificado entre a população do estudo de 81.149, com uma prevalência de 77,6 casos de adenoma / 100.000 habitantes.
- A distribuição de cada subtipo de adenoma foi: Prolactinoma 57%, não funcionais 28%, acromegalia 11%, adenoma corticotrófico 2% e estado funcional desconhecido 2%.

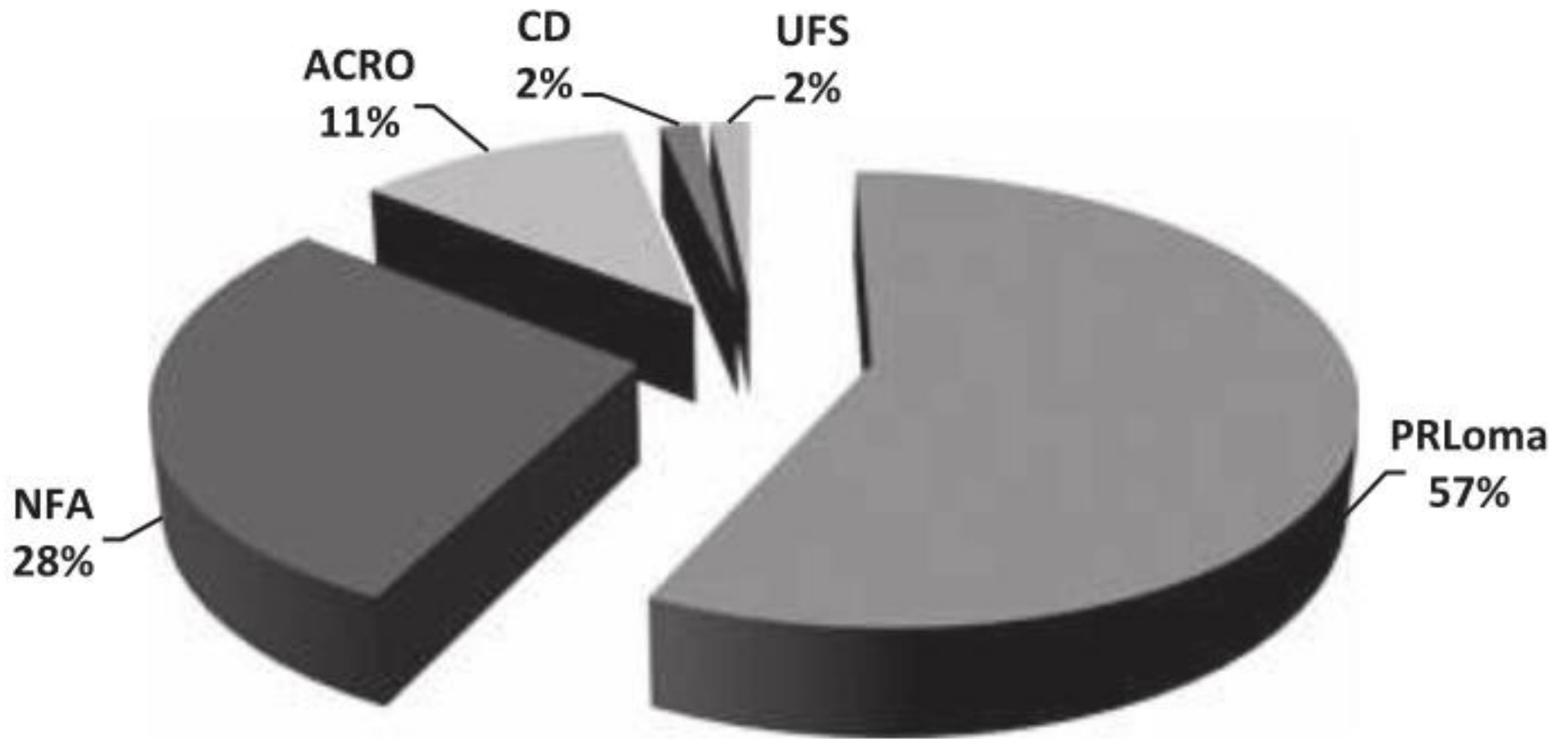


Fig. 1 Distribution of the pituitary adenomas subtypes.

Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry

4122 casos

Table 5 Clinically silent and inactive pituitary adenomas (surgical specimens of sellar region, 1991–2005; *N*= 2012).

Adenoma type	Number	Percentage (%)
Null cell adenoma	678	33.7
Null cell adenoma, oncocytic variant	216	10.7
FSH/LH cell adenoma	865	43.0
Prolactin cell adenoma, sparsely granulated	31	1.5
Prolactin cell adenoma, densely granulated	3	0.15
GH cell adenoma, sparsely granulated	19	0.94
Mixed GH/prolactin cell adenoma	1	0.05
Acidophil stem cell adenoma	1	0.05
ACTH cell adenoma, sparsely granulated	89	4.4
ACTH cell adenoma, densely granulated	22	1.1
TSH cell adenoma	18	0.9
Plurihormonal adenoma	36	1.8
Unclassified adenoma	33	1.6
Sum	2011	100

Modo de apresentação

- Sintomas neurológicos como: deficiência visual (30%), cefaleia, diplopia (oculomotor)
- Achado acidental quando neuroimagem é realizada por outro motivo. Em duas séries de RMN de voluntários encontrou-se 10 e 25 % de adenomas hipofisários, a maioria microadenomas.
(Ann Intern Med. 1994;120(10):817 e AJNR Am J Neuroradiol. 1994;15(4):675)
- Hipofunção hipofisária
- Apoplexia

Avaliação (Recomendações Endocrine Society)

- História e exame físico detalhados para identificar sintomas de hiper ou hipossecreção e sintomas neurológicos
- Todos os pacientes com tumores hipofisários, mesmo os assintomáticos devem ser avaliados inicialmente para hipersecreção e hipopituitarismo.
- Todos os pacientes com tumores hipofisários que apresentem crescimento supra-selar atingindo o quiasma devem ser submetidos a uma campimetria visual.
- Todos devem ser submetidos a RMN para perfeita avaliação da massa selar, caso tenham sido diagnosticados por outro método radiológico.

Avaliação de disfunção hipofisária

- Prolactina
- IGF1
- Cortisol salivar da meia noite ou cortisol após 1 mg de dexametasona ou cortisol livre urinário de 24 horas.
- TSH, LH, FSH
- T4livre
- Cortisol plasmático matinal
- Estradiol / testosterona total

Objetivos do tratamento

- Melhora da deficiência visual e de outros sintomas neurológicos
- Remoção do macroadenoma a mais completa possível para evitar recidiva
- Tratamento do hipopituitarismo

Indicação de cirurgia

- Tumor causando redução do campo visual
- Outras alterações visuais ou neurológicas causadas por efeito de massa
- Tumor comprimindo quiasma na RMN mesmo que tenha campo visual normal
- Apoplexia hipofisaria com alteração visual

Considerar cirurgia

- Crescimento significativo do tumor
- Perda de função endócrina
- Tumor próximo do quiasma e plano de gravidez
- Cefaleia persistente

A prospective study of nonfunctioning pituitary adenomas: presentation, management, and clinical outcome

J Neurooncol (2011)
102:129–138

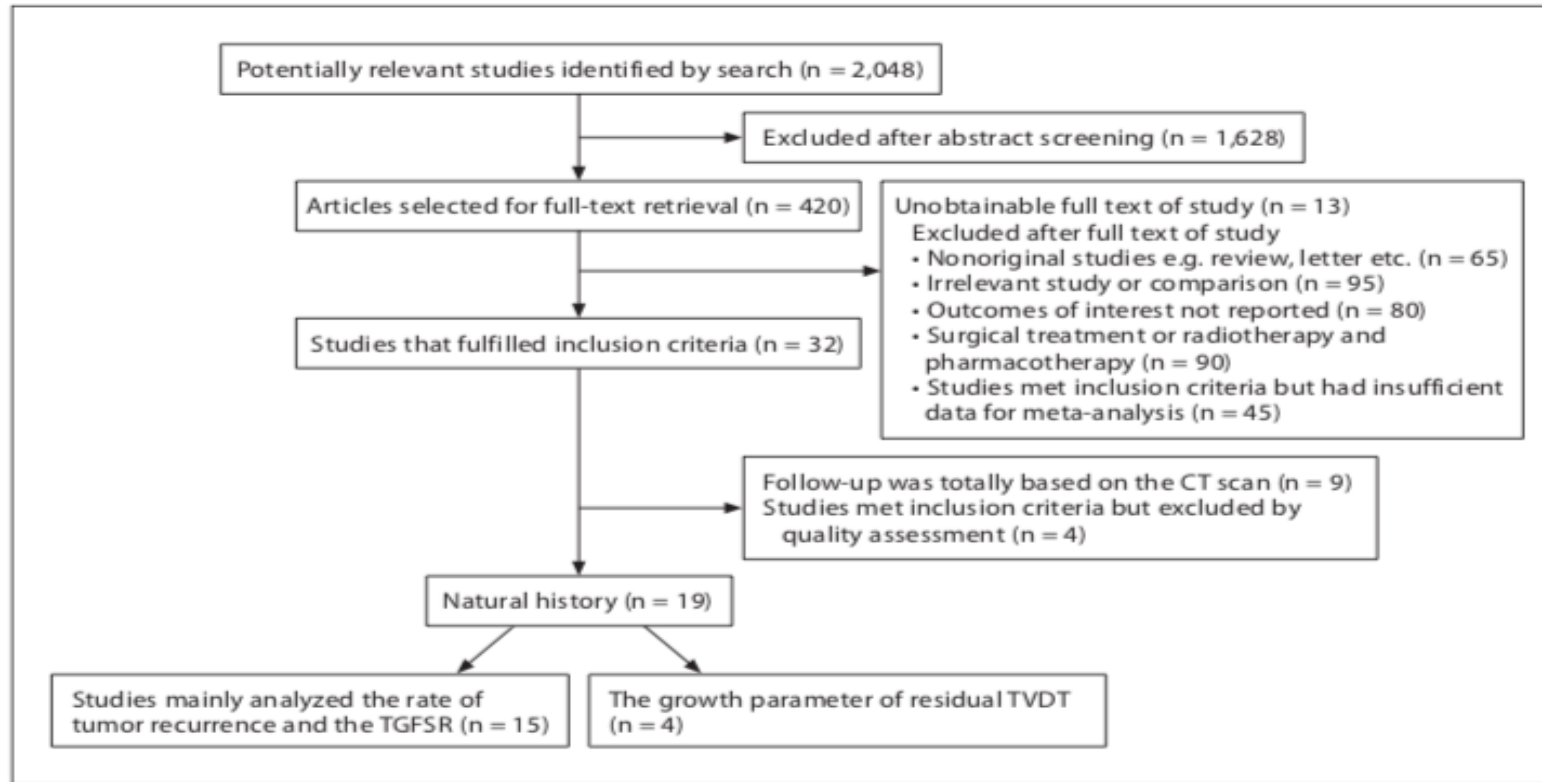
Table 1 Preoperative characteristics of 385 patients with nonfunctioning pituitary adenoma (NFPA)

Characteristics	No. cases (%)
1. Age (years)	
<65	266 (69.1%)
≥65	119 (30.9%)
2. Presentation	
Headache	239 (62.1%)
Visual disturbance	234 (60.8%)
Hypopituitarism	
Hypocortisolism	126 (32.7%)
Hypothyroidism	138 (35.8%)
Hypogonadism	159 (41.3%)
GH deficiency	235 (61.0%)
Hypoprolactinemia	69 (17.9%)
Extraocular muscle palsy	57 (14.8%)
3. Tumor size (cm)	
Microadenoma	30 (7.8%)
>1–3 (macroadenoma)	289 (75.1%)
>3 (Giant adenoma)	66 (17.1%)
4. Cavernous sinus invasion	
Noninvasive	311 (80.8%)
Invasive	74 (19.2%)
5. Pituitary apoplexy (PA)	88 (22.9%)
Clinical PA	37 (9.6%)
Subclinical PA	51 (13.2%)

Table 2 Clinical outcome and follow-up of 385 patients with NFPA

Clinical outcome	No. cases (%)
1. Transsphenoidal surgery (TSS)	
Total resection	306 (79.5%)
Incomplete resection	79 (20.5%)
2. Surgical complications	
Diabetes insipidus (in hospital)	72 (18.7%)
Diabetes insipidus (at discharge)	36 (9.4%)
Diabetes insipidus (permanent)	3 (0.8%)
Hyponatremia (transient)	85 (22.1%)
CSF leakage (postoperative)	3 (0.8%)
Hypopituitarism (POD 6)	
Hypocortisolism	122 (31.7%)
Hypothyroidism	135 (35.1%)
Hypogonadism	128 (33.2%)
GH deficiency	189 (49.1%)
Hypoprolactinemia	57 (14.8%)
Hypopituitarism (permanent during F/u)	8 (2.1%)
Death	5 (1.3%)
3. Follow-up (F/u)	
Residual tumor	79 (20.5%)
Repeat TSS	8
Gamma Knife	35
Observation	36
Recurrent tumor	29 (8.3%)
Regrowth after observation	27 (75%, 27/36)
Repeat TSS	15

Natural History of Postoperative Nonfunctioning Pituitary Adenomas: A Systematic Review and Meta-Analysis



Natural History of Postoperative Nonfunctioning Pituitary Adenomas: A Systematic Review and Meta-Analysis

Table 3. Incidence of tumor recurrence and TGFSR of pNFPAs

	Incidence and 95% CI	I ²	p
<i>Tumor recurrence</i>			
Group I	12% (6–19%)	70.2%	0.0002
Group II	46% (36–56%)	83.4% [70.9%; 90.5%]	<0.0001
Overall	30% (23–37%)	87.1% [80%; 91.7%]	<0.0001
<i>TGFSR at 5 years</i>			
Group I	96% (89–99%)	92.5% [87.5%; 95.5%]	<0.0001
Group II	56% (41–71%)	95.9% [94.1%; 97.2%]	<0.0001
Overall	71% (59–82%)	94.5% [91.7%; 96.3%]	<0.0001
<i>TGFSR at 10 years</i>			
Group I	82% (65–94%)	97.1% [95.9%; 98%]	<0.0001
Group II	40% (27–53%)	94.1% [90.8%; 96.2%]	<0.0001
Overall	59% (47–71%)	93% [88.8%; 95.6%]	<0.0001

I² represents the proportion of heterogeneity that is not due to chance. TGFSR = Tumor growth-free survival rate.

Grupo I – 371 pacts – sem resíduo tumoral
 Grupo II – 600 pacts – com resíduo tumoral
 Submetidos a tto cirúrgico somente

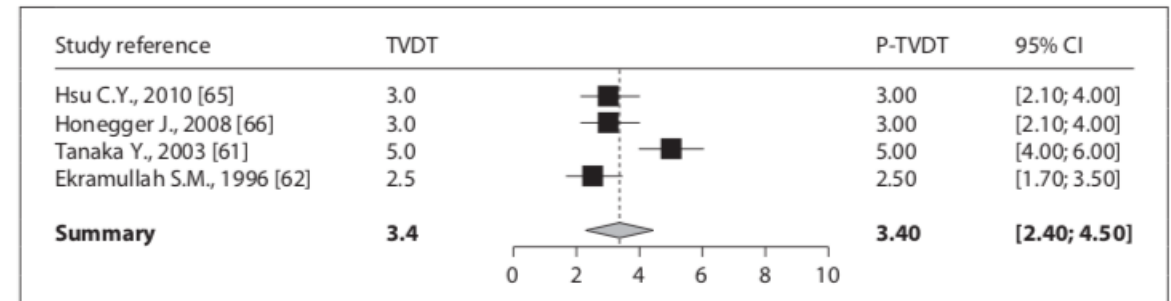


Fig. 2. Residual tumor volume doubling time in 4 studies before 2011. Test for heterogeneity: $Q = 15.77$, $p < 0.0013$. TVDT = Tumor volume doubling time.

Neuroendocrinology 2012;96:333–342

Follow up para os não operados

- RMN 6 meses após avaliação inicial no macroadenoma e após um ano no microadenoma
- Nos pacientes em que o tumor não modificou de tamanho na reavaliação, repetir RMN anualmente nos macroadenomas e a cada 1-2 anos nos microadenomas. Após 3 anos gradualmente diminuir a frequência. Naqueles que apresentam crescimento diminuir o intervalo de avaliação.
- Campimetria somente para os pacientes com tumores atingindo o quiasma que estejam sendo acompanhados com RMN.
- Avaliações clínicas e bioquímicas para o hipopituitarismo 6 meses após o teste inicial e anualmente em pacientes com um macroadenoma. Não se recomenda testar nos microadenomas cujo quadro clínico, história e ressonância magnética não se modificaram.

Tratamento Adjuvante

- Radioterapia: radioterapia convencional e radiocirurgia
- Tratamento medicamentoso: agonistas dopaminérgicos e análogos da somatostatina

Radioterapia

Radioterapia convencional: reduz o risco de recidiva de 87 a 97% e o tempo livre de crescimento tumoral de 70 a 90% em 10 anos

- Complicações: hipopituitarismo (40 a 50%), complicações visuais (1 a 13%), disfunção cognitiva, tumores secundários

Radiocirurgia: melhores resultados no controle do crescimento tumoral e redução dos efeitos colaterais. O número de estudos e tempo de acompanhamento é menor.

Abstract

Objective: Clinically nonfunctioning pituitary adenoma (NFPA) remains the only pituitary tumor subtype for which no effective medical therapy is available or recommended. We evaluated dopamine agonist (DA) therapy for preventing growth of postsurgical pituitary tumor remnants.

Design: The study design included historical cohort analysis of clinical results at two pituitary referral centers with different standard practices for postoperative NFPA management: DA therapy or conservative follow-up.

Methods: Seventy-nine patients followed for 8.8 ± 6.5 years were treated with DA, initiated upon residual tumor detection on postoperative MRI (preventive treatment (PT) group, $n=55$), or when tumor growth was subsequently detected during follow-up (remedial treatment (RT) group, $n=24$). The control group ($n=60$) received no medication. Tumoral dopamine and estrogen receptor expression assessed by quantitative RT-PCR and immunostaining were correlated with response to treatment.

Results: Tumor mass decreased, remained stable, or enlarged, respectively, in 38, 49, and 13% of patients in the PT group, and in 0, 53, and 47% of control subjects; shrinkage or stabilization was achieved in 58% of enlarging tumors in the RT group, $P < 0.0001$.

Fifteen-year progression-free survival rate was 0.805, 0.24, and 0.04, respectively, for PT, RT, and control groups ($P < 0.001$).

About 42% of patients in the control group required additional surgery or radiotherapy, compared with 38 and 13% subjects in the RT and PT groups, respectively ($P=0.002$). Outcome measures were not related to NFPA D2R abundance.

Conclusions: Dopamine agonist therapy in patients with NFPA is associated with decreased prevalence of residual tumor enlargement after transsphenoidal surgical resection.

European Journal of
Endocrinology
(2016) 175, 63–72

- 79 pacientes acompanhados por $8,8 \pm 6,5$ anos foram tratados com agonista dopaminérgico.

- 55 logo após a cirurgia(PT) e 24 após constatar crescimento tumoral (TR). O grupo controle com 60 pacientes.

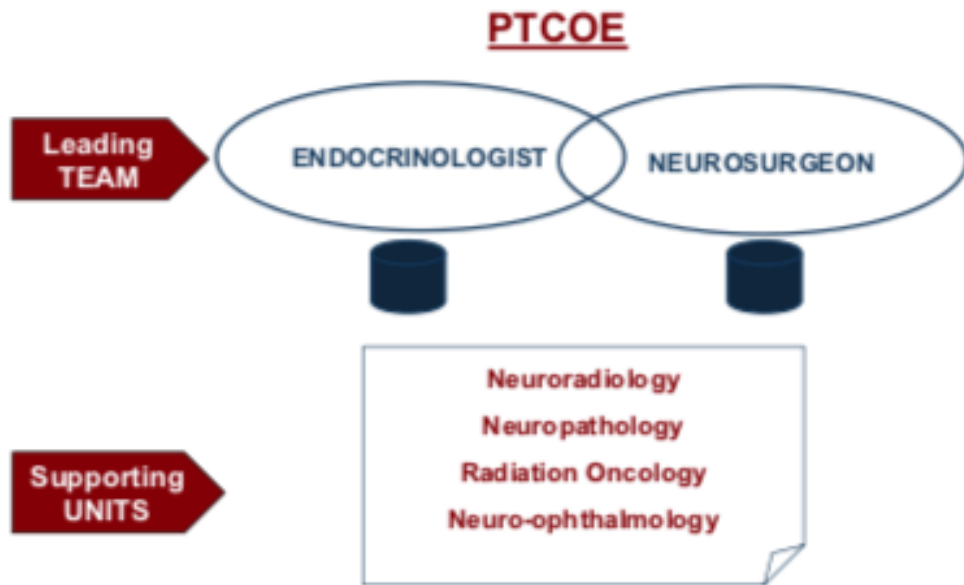
Table 2 Effect of treatment on residual tumor progression.

	Control ($n=60$)	Remedial treatment ($n=24$)	Preventive treatment ($n=55$)
Tumor growth	32 (53.3%)	10 (41.6%)	7 (12.7%)
Tumor stabilization	28 (46.7%)	7 (29.2%)	27 (49.1%)
Tumor shrinkage	0	7 (29.2%)	21 (38.2%)
Overall tumor control (shrinkage + stabilization)	28 (46.7%)	14 (58.4%)	48 (87.3%)

Treatment of clinically nonfunctioning pituitary adenomas with dopamine agonists

Y Greenman^{1,5}, O Cooper⁶, I Yaish¹, E Robenshtok^{4,5}, N Sagiv¹, T Jonas-Kimchi^{3,5},
X Yuan⁷, A Gertych⁷, I Shimon^{4,5}, Z Ram^{2,5}, S Melmed⁶ and N Stern^{1,5}

Criteria for the definition of Pituitary Tumor Centers of Excellence (PTCOE): A Pituitary Society Statement



Pituitary (2017) 20:489–498

BOX 2. Mission of the PTCOE

1. Provide the best standard of care to patients with pituitary tumors and disorders
 2. Organize multidisciplinary clinical management
 3. Liaison between experienced neurosurgeons and expert neuroendocrinologists
 4. Work with the supporting specialties
 5. Train fellows in the management of pituitary tumors and related disorders
 6. Provide courses, publications and lectures for primary care physicians and other specialists
 7. Capture and track clinical data
 8. Provide up to date and comprehensive patient information
 9. Present results and outcomes to scientific bodies and administrators
 10. Support endocrine units located outside the PTCOE
 11. Advise health administrators and authorities on specific problems
 12. Advance the science and scholarship of pituitary tumors
 13. Include tumor data on National or Regional registries
-

Comentários finais

- Todo tumor hipofisário merece avaliação quanto a presença de hiperfunção / hipofunção ou efeito de massa
- A decisão do tratamento deve ser feita pela equipe especializada de referencia considerando as individualidades de cada paciente
- Em caso de apoplexia com sintomas visuais a abordagem cirúrgica deve ser feita em regime de urgência
- O paciente deve ser sempre encaminhado a um serviço de comprovada experiência para melhores resultados
- Os macroadenomas merecem seguimento permanente. A taxa de recidiva é de aproximadamente 50% naqueles com restos tumorais
- O crescimento é lento e a decisão de uma terapia complementar e reoperação pode ser estudado. A decisão deve ser individualizada.

Muito obrigada!