



Universidade de Brasília - Hospital Universitário de Brasília
Faculdade de Medicina
Residência Médica em Endocrinologia e Metabologia

PEDRO GUILHERME CABRAL

**TUMOR NEUROENDÓCRINO PITUITÁRIO INVASIVO
EM NASOFARINGE COM DIFERENCIAÇÃO PIT-1
IMATURA: relato de caso com revisão de literatura**

Brasília – DF

2025

PEDRO GUILHERME CABRAL

**TUMOR NEUROENDÓCRINO PITUITÁRIO INVASIVO EM
NASOFARINGE COM DIFERENCIAÇÃO PIT-1 IMATURA: relato
de caso com revisão de literatura**

Trabalho de Conclusão da Residência
Médica em Endocrinologia e Metabologia
apresentado à Universidade de Brasília -
Hospital Universitário de Brasília - UnB
HUB/Ebserh, como requisito parcial para
obtenção de título de especialista em
Endocrinologia e Metabologia

Professora Orientadora: Dra. Luciana
Ansaneli Naves

FOLHA DE APROVAÇÃO

Pedro Guilherme Cabral

TUMOR NEUROENDÓCRINO PITUITÁRIO INVASIVO EM NASOFARINGE COM DIFERENCIAÇÃO PIT-1 IMATURA: relato de caso com revisão de literatura

Trabalho de Conclusão da Residência Médica em Endocrinologia e Metabologia apresentado à Universidade de Brasília - Hospital Universitário de Brasília - UnB HUB/Ebserh, como requisito parcial para obtenção de título de especialista em Endocrinologia e Metabologia

Comissão Examinadora

Nome completo:

Nome completo:

Nome completo:

Brasília, de de

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha esposa Anna que sempre esteve presente me ajudando e me apoiando nos momentos difíceis dessa trajetória de especialização, em especial pela compreensão da ausência em diversas ocasiões para a realização de um sonho.

A minha mãe Cristina que sempre me apoiou e me proporcionou tudo, desde a escola, passando pela faculdade de medicina e residência médica, sem ela nada seria possível. Aos meus irmãos João, Lúcio e Mariana por me apoiarem sempre.

Agradeço também os meus professores, Dra Lidiana, Dra Viviane, Dra Monalisa, Dra Fátima, Dr Lucas, Dra Gláucia, Dra Isabel, Dra Luciana, por partilharem um pouco de seu conhecimento, pela parceria e amizade durante esses 2 anos e por contribuírem não apenas de forma técnica, mas também ampliando minha visão de mundo e me inspirarem a ser melhor.

Por último, agradeço aos meus colegas de residência, Ana Paula, Hugo, Débora, João e Patrick, por toda a parceria durante esses 2 anos intensos que compartilhamos.

RESUMO

Os tumores neuroendócrinos da pituitária agressivos representam uma pequena proporção dos tumores hipofisários, caracterizando-se por comportamento invasivo, recidiva frequente e resistência aos tratamentos convencionais. Este trabalho revisa os principais avanços na classificação, diagnóstico e manejo desses tumores, com ênfase na classificação de 2022 da Organização Mundial da Saúde, que integra dados moleculares e histopatológicos. O trabalho também explora a imunoterapia e as novas terapias-alvo que prometem avançar no tratamento desses casos complexos. É apresentado um caso clínico de uma paciente atendida no serviço de endocrinologia do Hospital Universitário de Brasília com esse diagnóstico e que vem apresentando boa resposta ao tratamento multimodal proposto, ressaltando a importância de uma abordagem multidisciplinar, incluindo cirurgia, radioterapia e tratamentos medicamentosos nesses pacientes. A compreensão dos mecanismos moleculares e a abordagem personalizada são essenciais para otimizar o prognóstico e a qualidade de vida nesses casos.

Palavras-chave: Adenoma hipofisário agressivo; temozolomida; imunoterapia; Inibidores de checkpoint imunológico; carcinoma pituitário

ABSTRACT

Aggressive pituitary neuroendocrine tumors represent a small proportion of pituitary tumors, characterized by invasive behavior, frequent recurrence, and resistance to conventional treatments. This study reviews the main advances in the classification, diagnosis, and management of these tumors, with an emphasis on the 2022 World Health Organization classification, which integrates molecular and histopathological data. The study also explores immunotherapy and novel targeted therapies that show promise in advancing the treatment of these complex cases. A clinical case is presented involving a patient diagnosed and treated at the endocrinology service of the University Hospital of Brasília, who has shown a good response to the proposed multimodal treatment. This highlights the importance of a multidisciplinary approach, including surgery, radiotherapy, and pharmacological treatments, for these patients. Understanding molecular mechanisms and adopting a personalized approach are essential to optimizing prognosis and quality of life in such cases.

Keywords: Aggressive pituitary adenoma; temozolomide; immunotherapy; immune checkpoint inhibitors; pituitary carcinoma

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
2. OBJETIVOS	23
3. RELATO DE CASO	24
4. DISCUSSÃO	31
5. CONCLUSÃO	37
6. REFERÊNCIAS	38

1 INTRODUÇÃO

Os adenomas hipofisários são tumores benignos originados na glândula pituitária com prevalência de 10 a 15% de todas as neoplasias intracranianas, com uma incidência média de 3 a 4 casos por 100.000 habitantes anualmente. São tumores monoclonais, derivados de células pluripotenciais, que sob efeito de fatores de transcrição, sofrem diferenciação e adquirem capacidade funcional. Podem ser não funcionantes ou secretar hormônios hipofisários de forma autônoma, levando a uma variedade de distúrbios endócrinos. A classificação funcional dos adenomas depende dos hormônios produzidos: somatotropinomas, prolactinomas, corticotropinomas, tireotropinomas e gonadotropinomas.^(1, 2)

Tipicamente esses tumores têm um crescimento lento e são controlados com cirurgia, terapia medicamentosa e radioterapia quando necessário. No entanto, um pequeno número de casos pode ter uma apresentação clínica diferente, tendo maior capacidade de invadir tecidos adjacentes como o seio cavernoso, sendo ainda mais agressivos em casos de adenomas maiores e em tumores com mutações genéticas específicas, como aquelas no gene supressor tumoral TP53. Quando esses adenomas se tornam agressivos, além de apresentarem características invasivas, podem ser resistentes a terapias convencionais e, raramente, podem evoluir para carcinoma hipofisário. Dentre os tumores hipofisários, 14% são invasivos, 2% agressivos e 0,2% são malignos.⁽¹⁾

Existem diversas situações em que devemos suspeitar de um tumor pituitário agressivo. Dentre elas estão: macroadenomas somatotróficos invasivos que progridem mesmo em tratamento com análogos de somatostatina, tumores não funcionantes que passam a produzir hormônios, rápida progressão após tratamento cirúrgico, progressão após radioterapia, marcadores de proliferação celular elevados como KI-67 maior que 10% e/ou elevada expressão de p53, tumores com a presença de mutação nos genes TP53 ou ATRX.⁽³⁾

A distinção entre adenomas agressivos e carcinomas hipofisários é fundamental para o manejo clínico. Os adenomas agressivos são caracterizados por crescimento local extenso, invasão de estruturas adjacentes como o seio cavernoso e resistência ao tratamento cirúrgico, mas permanecem tumores benignos, sem metástases, com mortalidade em torno de 28%. Já os carcinomas hipofisários são definidos pela presença de metástases à distância e pela invasão de outros órgãos, além de apresentarem características celulares malignas, como a atipias celulares e elevado índice de proliferação mitótica, apresentando uma mortalidade em torno de

42%. A diferenciação entre essas entidades é crucial para a escolha das abordagens terapêuticas. ^(4, 5)

Os tumores hipofisários agressivos são mais comuns por volta dos 40 anos, 60% dos casos ocorrem em homens, exceto os somatotropinomas que são mais comuns em mulheres. 75% dos casos se apresentam como macroadenomas e na minoria restante é mais comum que os microadenomas sejam tumores produtores de ACTH.⁽³⁾

A fisiopatologia dos adenomas hipofisários envolve alterações genéticas que afetam os fatores de transcrição responsáveis pelo controle da proliferação celular na glândula pituitária. A mutação de genes chave como o GNAS (associado somatotropinomas) e o TP53 (frequente em adenomas agressivos) tem sido amplamente estudada. A mutação de TP53 está associada a uma pior resposta ao tratamento e maior tendência à recidiva, enquanto a mutação em GNAS leva a um aumento na secreção de hormônios como o hormônio do crescimento (GH), caracterizando a acromegalia. Além disso, a alteração na expressão de K-RAS e HRAS também pode estar presente em adenomas agressivos, conferindo características de maior agressividade e invasão local. ^(1, 6)

Em pacientes jovens, outras mutações pode estar associadas a tumores pituitários agressivos, como mutações na proteína que interage com o receptor aryl hidrocarbonato (AIP), acrogigantismo ligado ao X (X-LAG) e as síndromes familiares. Os casos relacionados a síndromes familiares correspondem a aproximadamente 5% dos tumores pituitários. Costumam iniciar em idade mais jovem e ter crescimento acelerado, além de serem mais resistentes aos tratamentos. Diversas mutações germinativas estão associadas a esses casos incluindo MEN1, CDKN1B, PRKAR1A, GNAS, AIP, GPR101, SDHx, MAX, NF1, IGFS1 e TSC. ^(7, 8, 9, 10)

As mutações no gene da AIP podem estar envolvidas na predisposição à formação de adenomas, seja como causa ou cofator na patogênese de tumores agressivos em jovens. Esses tumores são frequentemente diagnosticados já com grandes dimensões, sugerindo um fenótipo agressivo e ocorrem geralmente no contexto de adenomas hipofisários isolados familiares (FIPA). A maioria são somatotropinomas, seguidos por prolactinomas e raros adenomas não secretantes. ^(7, 9, 10)

No mesmo contexto, o X-LAG é uma condição que envolve a produção excessiva de GH de início precoce devido a duplicação germinativa ou somática do gene GPR101 no cromossomo Xq26.3. Ocorre um crescimento excessivo durante o primeiro ano de vida em bebês previamente normais, podendo ser causado por

hiperplasia pituitária ou adenoma hipofisário. Também pode ocorrer de forma esporádica ou se apresentar como os FIPA em famílias com acrogigantismo. ^(8,9)

A neoplasia endócrina múltipla do tipo 1 ocorre devido a mutação do MEN1, causando alterações no ciclo celular e predispondo a tumores endócrinos. É caracterizada comumente pela associação de tumor hipofisário com adenoma de paratireóide e tumor neuroendócrino pancreático, podendo apresentar também tumores em outros sítios. ⁽⁹⁾ No Ambulatório de Neuroendocrinologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB), o estudo de mutações genéticas associadas a tumores hipofisários com agregação familiar consiste em importante linha de pesquisa. Recentemente foram descritas 4 famílias com mutações inéditas para o fenótipo de Neoplasia Endócrina Múltipla do Tipo 1. ⁽¹¹⁾

Quando ocorrem mutações inativadoras do gene PRKAR1A, pode ocorrer o surgimento de adenomas hipofisários somatotróficos associados a lesões de pele, mixomas atriais, cistos ovarianos, carcinoma de tireóide e outros tumores, sendo denominado de complexo de Carney. ⁽⁹⁾

Já a síndrome de McCune-Albright é caracterizada por displasia fibrosa óssea, manchas café com leite, puberdade precoce, acromegalia e outras endocrinopatias. Os tumores somatotróficos são causados por mutações somáticas no GNAS1, sendo mais comuns em homens jovens (por volta dos 20 anos de idade). Ocorre devido a ativação da proteína reguladora Gs α , que estimula a liberação de cAMP constantemente. ⁽⁹⁾

As classificações utilizadas para os adenomas hipofisários envolvem aspectos radiológicos, funcionais e de marcadores de proliferação.

A classificação de Knosp, que avalia o grau de invasão anatômica dos adenomas e sua relação com os tecidos adjacentes, é um dos critérios mais utilizados para a definição de adenomas agressivos. É dividida em graus de 0 a IV. Grau 0: nenhum envolvimento do seio cavernoso; Grau I: tumor se insinua contra a parede medial do seio cavernoso, mas não excede uma linha hipotética entre os centros dos dois segmentos da artéria carótida interna; Grau II: vai além desta linha, mas sem ultrapassar uma linha tangente nas margens laterais da artéria; Grau III: o tumor estende-se lateralmente para a carótida interna dentro do seio cavernoso; Grau IV: envolvimento total da artéria carótida intracavernosa. ⁽¹²⁾

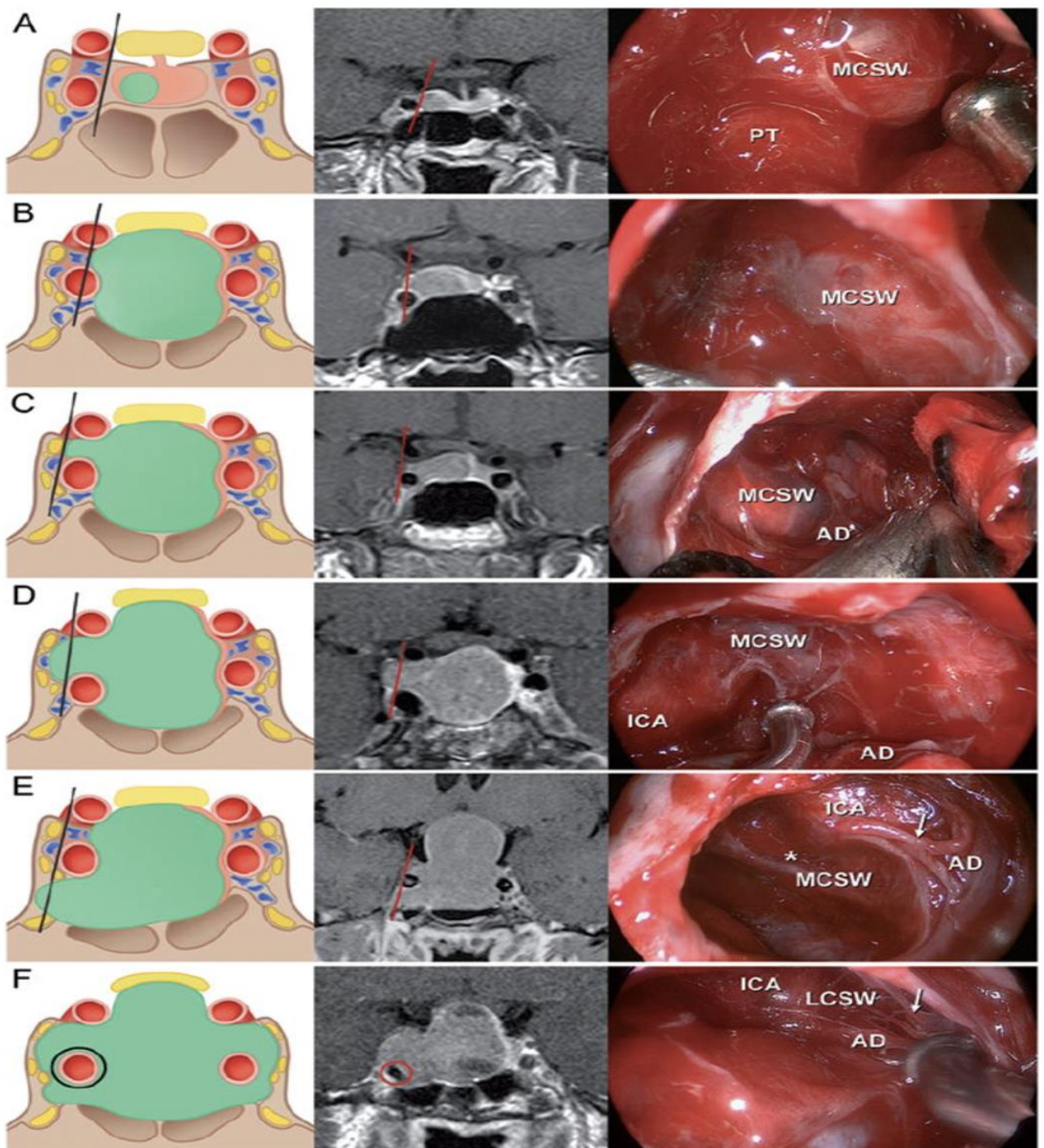


Figura 1: Classificação de Knosp. Adaptado de Micko, A. S. G., Wöhrer, A., Wolfsberger, S., & Knosp, E. (2015) ⁽¹³⁾

A classificação da OMS de tumores hipofisários de 2004 introduziu o conceito de adenomas pituitários atípicos para tumores com risco de malignidade incerto. Definidos como tumores com aumento na atividade mitótica e KI-67 maior que 3% e/ou aumento na expressão de p53. No entanto, esse conceito foi abandonado devido a não ter estabelecido bom valor prognóstico. ⁽³⁾

A mais recente atualização da classificação dos tumores hipofisários da Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2022 trouxe avanços significativos na compreensão molecular desses tumores. A nova classificação incorporou não apenas os tipos histológicos e funcionais dos adenomas hipofisários, mas também aspectos moleculares, que agora incluem a avaliação de marcadores genéticos, epigenéticos e fatores de transcrição. Anteriormente, a classificação se restringia aos tipos celulares de secreção hormonal, mas a adição de subtipos moleculares oferece uma abordagem mais personalizada para o tratamento além de auxiliar na diferenciação da origem do tumor neuroendócrino. ^(14, 15)

Os fatores de transcrição são proteínas que regulam a expressão de genes e desempenham papéis específicos relacionados à diferenciação celular das diversas linhagens celulares da hipófise e, conseqüentemente, estão relacionados ao comportamento tumoral. Os principais fatores de transcrição envolvidos são: PIT-1, TPIT, SF-1, GATA3, ER α (Receptor de Estrogênio Alfa). ^(14, 15)

PIT-1: fundamental para a diferenciação das células da hipófise que secretam GH, prolactina e TSH. Alterações na expressão de PIT-1 podem ser associadas a tumores hipofisários plurihormonais (aqueles que secretam mais de um hormônio), já que esse fator regula a diferenciação de diferentes tipos celulares. ^(14, 15)

TPIT: crucial para a diferenciação das células corticotróficas, podendo estar associado à doença de cushing. ^(14, 15)

SF-1: participa da diferenciação das células gonadotróficas. Adenomas gonadotróficos podem ocorrer em casos de alterações na regulação de SF-1, levando a tumores produtores de FSH e LH, geralmente mais raros. Também tem implicações na regulação das funções esteroides e na diferenciação das células que regulam a função gonadal. ^(14, 15)

GATA3: envolvido na diferenciação e função de vários tipos celulares, incluindo as células gonadotróficas na hipófise. A presença de GATA3 pode ajudar a identificar adenomas gonadotróficos, que secretam FSH e LH, e, em alguns casos, adenomas plurihormonais que secretam múltiplos hormônios. Além disso, tem um papel na regulação de genes relacionados à função endócrina e à proliferação celular. A sua expressão aberrante pode estar associada a tumores com um comportamento mais

agressivo. (14, 15)

ER α : receptor nuclear que medeia a ação do estrogênio. A ativação do ER α pode influenciar a expressão de genes que regulam a proliferação e diferenciação celular. No caso dos tumores hipofisários, especialmente os produtores de prolactina, o ER α pode ter um papel importante na regulação da secreção da prolactina. A ativação do receptor pode promover a proliferação das células lactotróficas. (14, 15)

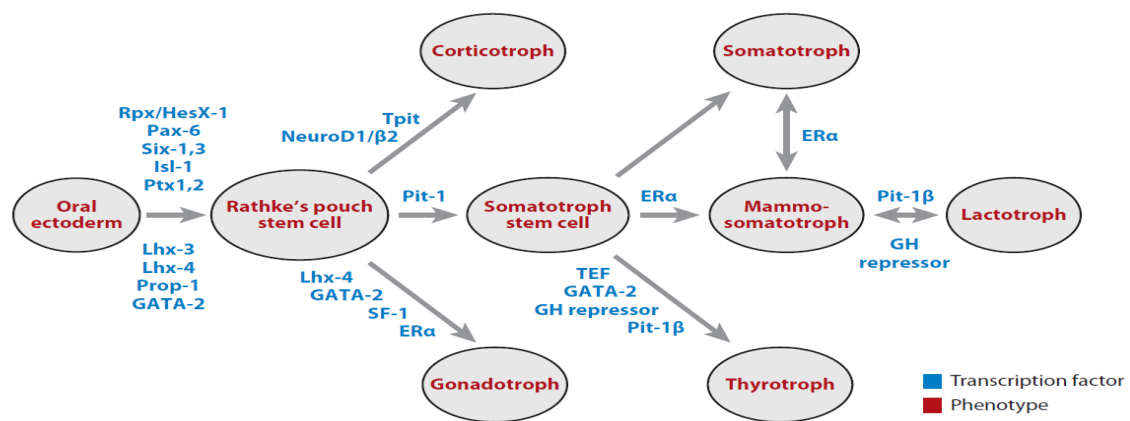


Figura 2: Modelo do processo de citodiferenciação de células hipofisárias. Adaptado de Asa SL, Mete O, Perry A, Osamura RY. (2022) ⁽¹⁴⁾

Table 1 The 2022 WHO classification of pituitary neuroendocrine tumors (PitNETs)

PitNET Type	Subtype	Transcription factors	Hormones
PIT1-lineage PitNETs			
Somatotroph tumors	Densely granulated somatotroph tumor	PIT1	GH, α -subunit
	Sparsely granulated somatotroph tumor	PIT1	GH
Lactotroph tumors	Sparsely granulated lactotroph tumor	PIT1, ER α	PRL (paranuclear dot-like)
	Densely granulated lactotroph tumor		PRL (diffuse cytoplasmic)
Mammotroph tumor		PIT1, ER α	GH (predominant), PRL, α -subunit
Thyrotroph tumor		PIT1, GATA3	α -subunit, β TSH
Mature plurihormonal PIT1-lineage tumor		PIT1, ER α , GATA3	Monomorphic tumor cells with predominant GH expression and variable PRL, β TSH, and α -subunit
Immature PIT1-lineage tumor		PIT1 (ER α , GATA3)	Monomorphic tumor cells with focal/variable staining for no hormones, or one or more of GH, PRL, β TSH, and/or α -subunit
Acidophil stem cell tumor		PIT1, ER α	Monomorphic tumor cells with PRL (predominant) and GH (focal/variable)
Mixed somatotroph and lactotroph tumor*		PIT1, ER α **	Somatotroph tumor component: GH \pm α -subunit depending on tumor subtype; lactotroph tumor component: PRL (diffuse or paranuclear depending on the subtype)
TPIT-lineage PitNETs			
Corticotroph tumors	Densely granulated corticotroph tumor	TPIT	ACTH and other POMC derivatives
	Sparsely granulated corticotroph tumor		
	Crooke cell tumor		
SF1-lineage PitNETs			
Gonadotroph tumor		SF1, ER α , GATA3	α -subunit, β FSH, β LH, or none
PitNETs with no distinct cell lineage			
Plurihormonal tumor		Multiple combinations	Multiple combinations in a monomorphous tumor population
Null cell tumor		None	None

Figura 3: Classificação da OMS de 2022 de tumores neuroendócrinos pituitários. Adaptado de Asa SL, Mete O, Perry A, Osamura RY. (2022) ⁽¹⁴⁾

Além disso, certos tipos de tumores como os somatotropinomas esparsamente granulados, tumores lactotróficos em homens, tumores PIT1 imaturos, corticotropinomas silenciosos e corticotropinomas são considerados adenomas de alto risco, com elevado potencial de recorrência e crescimento invasivo. ⁽³⁾

2 OBJETIVOS

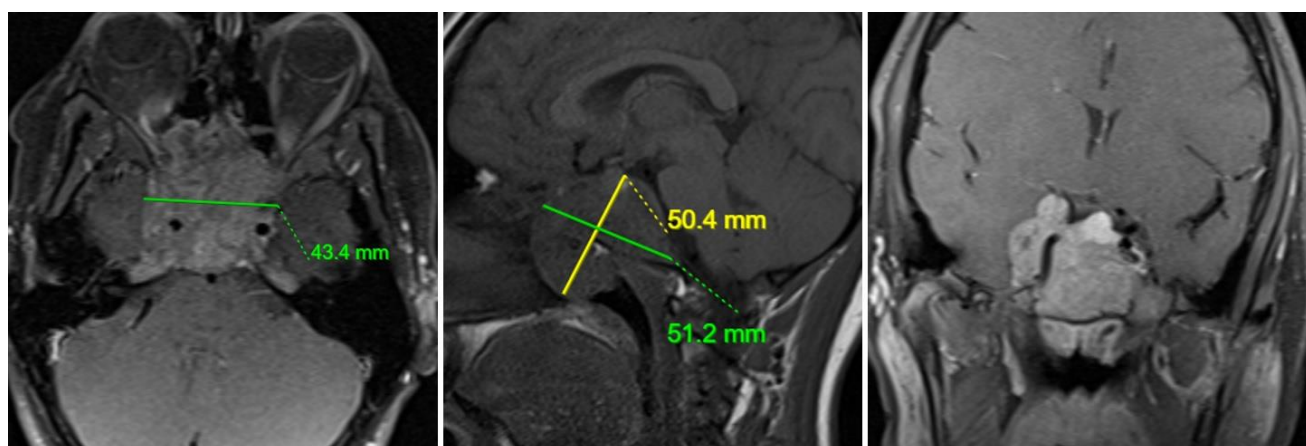
O objetivo desse trabalho é relatar um caso incomum de um tumor neuroendócrino agressivo da pituitária enfatizando as implicações clínicas, diagnósticas, terapêuticas e prognósticas com base na nova classificação de tumores hipofisários da OMS de 2022, além de destacar a relevância da abordagem multidisciplinar no manejo e seguimento desses casos.

3 RELATO DE CASO

Uma paciente feminina de 25 anos procurou o otorrinolaringologista devido a início de obstrução nasal a esquerda, associado a hiposmia e otalgia esquerda em 06/2023. Negava rinorreia, dor facial e outras queixas. Foi realizado tomografia de seios da face para investigação do quadro, evidenciando tumor nasal.

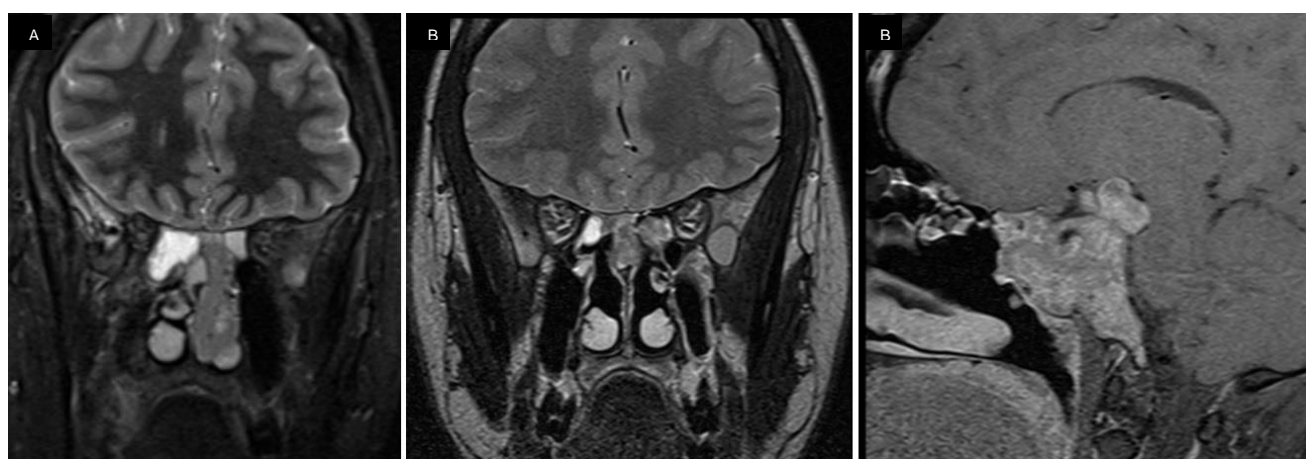
A investigação foi continuada com ressonância magnética de face, sendo encontrado uma lesão expansiva heterogênea centrada na nasofaringe com envolvimento ósseo até a base do crânio e acometendo todo o esfenoide, invadindo infundíbulo hipofisário e tocando o quiasma óptico à direita, invadindo ambos os seios cavernosos. (Figura 4)

Figura 4 – Imagem de ressonância magnética de tumor agressivo.



A paciente foi submetida a biópsia da porção nasal da lesão em 02/2024 e após o resultado do anatomopatológico sugerir um tumor neuroendócrino da pituitária (PITNET), a paciente foi encaminhada para o serviço de endocrinologia do Hospital Universitário de Brasília.

Figura 5 – A) Antes da biópsia. B) Após a biópsia



Ao chegar em nosso serviço, foi realizada uma revisão de sistemas e avaliado que a paciente era portadora de hipotireoidismo primário diagnosticado aos 10 anos e negava outras comorbidades. Relatava aumento da numeração do calçado de 35 para 37 em 4 meses, porém sem alterações nas extremidades dos membros superiores.

Queixava também que seu ciclo menstrual usualmente era regular, porém iniciou quadro de irregularidade em 2023, tendo apresentado apenas 4 ciclos em 12 meses. Afirmava visão turva, diagnosticada como estrabismo convergente leve após avaliação da oftalmologia e não possuía alterações no campo visual detectadas em exame de campimetria. Não apresentava outras alterações no exame físico e negava histórico familiar de tumores endócrinos ou hipofisários. O único medicamento de uso contínuo era a levotiroxina para tratamento do hipotireoidismo primário.

Diante do achado de um tumor neuroendócrino, foram solicitados exames hormonais hipofisários (Tabela 1), evidenciando aumento de somatostatina C (IGF-1) e, posteriormente, curva de GH após supressão de glicose (TOTG), tendo confirmado o diagnóstico de acromegalia. (Tabela 2)

Tabela 1 - Basais hipofisários e outros exames importantes ao diagnóstico

EXAME	RESULTADO
Prolactina diluída 1:100	36,54 ng/mL (2,8-29,2)
TSH	7,46 mcUI/mL (0,55-4,78)
T4L	1,39 ng/dl (0,74-1,72)
FSH	4,7 mIU/mL
Cortisol	12,44 µg/dl (5,27-22,45)
ACTH	15,1 pg/mL (até 46)
IGF-1	487 ng/mL (83,6-259)
Cálcio	9,6 mg/dl (8,3-10,6)
PTH	24,1 pg/mL (15-65)

Tabela 2 - Curva de GH após supressão com 75g de glicose (TOTG)

TEMPO	CURVA DE GH	CURVA DE GLICOSE
Basal	26,55 mg/dL	99 mg/dl
30 minutos	23,36 mg/dl	167 mg/dl
60 minutos	26,55 mg/dl	201 mg/dl
90 minutos	27,56 mg/dl	168 mg/dl
120 minutos	31,46 mg/dl	137 mg/dl

Também foi solicitado uma revisão do anatomopatológico com a realização de imuno-histoquímica (Figura 6), que evidenciou um tumor neuroendócrino invasivo na nasofaringe com diferenciação para linhagem PIT-1 imatura com elevado índice proliferativo (KI-67 18,3%).

Foi realizado um painel genético sendo avaliados 215 genes associados a tumores neuroendócrinos e nenhuma mutação conhecida foi encontrada. (Figura 7) Além disso, nas tomografias de tórax e abdome de estadiamento e não foram evidenciadas lesões à distância.

Figura 6 – Imuno-histoquímica de material retirado em biópsia de lesão nasal

- **PIT-1***: *positivo nuclear, difuso [++++/4+]*
 - **Prolactina**: *positivo no citoplasma de parte das células neoplásicas [++/4+]*
 - **GH**: *positivo focal, no citoplasma de algumas células neoplásicas [+/4+]*
 - **35BH11**: *positivo no citoplasma de raras células neoplásicas*
 - **Receptor de estrogênio**: *positivo, nuclear, em parte das células neoplásicas [++/4+]*
 - **p53**: *expressão anômala, hiperexpressão nuclear na maior parte das células neoplásicas [+++/4+]*
 - **NUT**: *negativo*
 - **AE1/AE3**: *negativo*
- * Reação realizada 2 vezes
- Realizada a revisão das reações imuno-histoquímicas previamente realizadas em outro Serviço, que evidencia:
- **CAM 5.2 (CK8/18)**: *negativo nas células neoplásicas*
 - **Prolactina**: *positivo focal nas células neoplásicas*
 - **Cromogranina**: *positivo difuso no citoplasma das células neoplásicas [++++/4+]*
 - **TSH**: *negativo*
 - **LH**: *negativo*
 - **FSH**: *negativo*
 - **S100**: *negativo nas células neoplásicas*
 - **INI-1**: *expressão mantida, nuclear [++++/4+]*
 - **GATA3**: *positivo, nuclear, em parte das células neoplásicas [++/4+]*
 - **Sinaptofisina**: *expressão difusa, no citoplasma das células neoplásicas [++++/4+]*
 - **IPC-Ki-67**: *18,3 % em 750 células, na área de maior imunomarcção ('hot spot').*

Figura 7 – Genes relacionados a tumores neuroendócrinos avaliados

GENES ANALISADOS NO PAINEL

Foram analisados 215 genes nucleares.

Cobertura média da região alvo (genes nucleares): 280,09X

Porcentagem de regiões alvo com cobertura igual ou superior a 50X: 99,91%.

-Gene-transcrito (% do gene com cobertura > 20X).

AIP-NM_003977.4(100)	AKT1-NM_001382430.1(100)	ALK-NM_004304.5(100)	ANKRD26-NM_014915.3(100)
APC-NM_000038.6(100)	ASXL1-NM_015338.6(100)	ATM-NM_000051.4(100)	ATR-NM_001184.4(100)
AXIN2-NM_004655.4(100)	BAP1-NM_004656.4(100)	BARD1-NM_000465.4(100)	BLM-NM_000057.4(100)
BMPRI1A-NM_004329.3(100)	BPGM-NM_001724.5(100)	BRAF-NM_004333.6(100)	BRCA1-NM_007294.4(100)
BRCA2-NM_000059.4(100)	BRIP1-NM_032043.3(100)	BUB1B-NM_001211.6(100)	CASP10-NM_032977.4(100)
CASR-NM_000388.4(100)	CBL-NM_005188.4(100)	CD70-NM_001252.5(100)	CDC73-NM_024529.5(100)
CDH1-NM_004360.5(100)	CDK4-NM_000075.4(100)	CDKN1B-NM_004064.5(100)	CDKN1C-NM_001122630.2(100)
CDKN2A-NM_000077.5(100)	CEBPA-NM_004364.5(100)	CEP57-NM_014679.5(100)	CHEK2-NM_007194.4(100)
CSF3R-NM_000760.4(100)	CTC1-NM_025099.6(100)	CTNNA1-NM_001903.5(100)	CYLD-NM_001378743.1(100)
DDB2-NM_000107.3(100)	DDX41-NM_016222.4(100)	DICER1-NM_177438.3(100)	DIS3L2-NM_152383.5(100)
DKC1-NM_001363.5(100)	DNMT3B-NM_006892.4(100)	DOCK8-NM_203447.4(100)	EFL1-NM_024580.6(100)
EGFR-NM_005228.5(100)	EGLN1-NM_022051.3(100)	ELANE-NM_001972.4(100)	ELP1-NM_003640.5(100)
EPAS1-NM_001430.5(100)	EPCAM-NM_002354.3(100)	ERCC1-NM_001983.4(100)	ERCC2-NM_000400.4(100)
ERCC3-NM_000122.2(100)	ERCC4-NM_005236.3(100)	ERCC5-NM_000123.4(100)	ERCC6-NM_000124.4(100)
ETV6-NM_001987.5(100)	EXO1-NM_130398.4(100)	EXT1-NM_000127.3(100)	EXT2-NM_207122.2(100)
EZH2-NM_004456.5(100)	FAN1-NM_014967.5(100)	FANCA-NM_000135.4(100)	FANCB-NM_001018113.3(100)
FANCC-NM_000136.3(100)	FANCD2-NM_001018115.3(100)	FANCE-NM_021922.3(100)	FANCF-NM_022725.4(100)
FANCG-NM_004629.2(100)	FANCI-NM_001113378.2(100)	FANCL-NM_018062.4(100)	FANCM-NM_020937.4(100)
FASLG-NM_000639.3(100)	FBXW7-NM_000143.4(100)	FLCN-NM_144997.7(100)	FOXO1-NM_004473.4(100)
G6PC1-NM_000151.4(100)	GALNT12-NM_024642.5(100)	GATA1-NM_002049.4(100)	GATA2-NM_032638.5(100)
GLMN-NM_053274.3(100)	GNAS-NM_000516.7(100)	GPC3-NM_004484.4(100)	GREM1-NM_013372.7(100)
HAVCR2-NM_032782.5(100)	HNF1A-NM_000545.8(100)	HNF1B-NM_000458.4(100)	HOXB13-NM_006361.6(100)
HRAS-NM_005343.4(100)	IDH1-NM_005896.4(100)	IDH2-NM_002168.4(100)	IKZF1-NM_006060.6(100)
JAG1-NM_000214.3(100)	JAK2-NM_004972.4(99,91)	KIF1B-NM_001365951.3(100)	KIT-NM_000222.3(100)
KITLG-NM_000899.5(100)	KRAS-NM_004985.5(100)	LIG4-NM_206937.2(100)	LZTR1-NM_006767.4(100)
MAGT1-NM_001367916.1(100)	MAP2K1-NM_002755.4(100)	MAP2K2-NM_030662.4(100)	MAP3K1-NM_005921.2(100)
MAX-NM_002382.5(100)	MBD4-NM_001276270.2(100)	MC1R-NM_002386.4(100)	MCM4-NM_182746.3(100)
MEN1-NM_001370259.2(100)	MET-NM_000245.4(100)	MTIF-NM_001354604.2(100)	MLH1-NM_000249.4(100)
MLH3-NM_001040108.2(100)	MNX1-NM_005515.4(100)	MRE11-NM_005591.4(100)	MSH2-NM_000251.3(100)
MSH3-NM_002439.5(100)	MSH6-NM_000179.3(100)	MTAP-NM_002451.4(100)	MUTYH-NM_001048174.2(100)
NBN-NM_002485.5(100)	NF1-NM_001042492.3(100)	NF2-NM_000268.4(100)	NRAS-NM_002524.5(100)
NSD1-NM_022455.5(100)	NTHL1-NM_002528.7(100)	NTRK1-NM_002529.4(100)	PALB2-NM_024675.4(100)
PAX5-NM_016734.3(100)	PDGFB-NM_002608.4(100)	PDGFRA-NM_006206.6(100)	PDGFRB-NM_002609.4(100)
PHOX2B-NM_003924.4(100)	PIK3CA-NM_006218.4(100)	PMS1-NM_000534.5(100)	PMS2-NM_000535.7(100)
POLD1-NM_002691.4(100)	POLE-NM_006231.4(100)	POLH-NM_006502.3(100)	POT1-NM_015450.3(100)
PRF1-NM_001083116.3(100)	PRKARIA-NM_002734.5(100)	PRSS1-NM_002769.5(100)	PTCH1-NM_000264.5(100)
PTCH2-NM_003738.5(100)	PTEN-NM_000314.8(100)	PTPN11-NM_002834.5(100)	RAD50-NM_005732.4(100)
RAD51-NM_002875.5(100)	RAD51B-NM_133510.4(99,81)	RAD51C-NM_058216.3(100)	RAD51D-NM_002878.4(100)
RAD54L-NM_003579.4(100)	RAF1-NM_002880.4(100)	RASA2-NM_006506.5(100)	RB1-NM_000321.3(99,25)
RECQL-NM_002907.4(100)	RECQL4-NM_004260.4(100)	REST-NM_005612.5(100)	RET-NM_020975.6(100)
RHBDP2-NM_001005498.4(100)	RIT1-NM_006912.6(100)	RNASEL-NM_021133.4(100)	RNF139-NM_007218.4(100)
RNF43-NM_017763.6(100)	RPS20-NM_001023.4(100)	RRAS-NM_006270.5(100)	RSP01-NM_001242908.2(100)
RUNX1-NM_001754.5(100)	SAMD9-NM_017654.4(100)	SAMD9L-NM_152703.5(100)	SBDS-NM_016038.4(100)
SDHA-NM_004168.4(100)	SDHAF2-NM_017841.4(100)	SDHB-NM_003000.3(100)	SDHC-NM_003001.5(100)
SDHD-NM_003002.4(100)	SEC23B-NM_006363.6(100)	SETBP1-NM_015559.3(100)	SH2B3-NM_005475.3(100)
SH2D1A-NM_002351.5(100)	SLX4-NM_032444.4(100)	SMAD4-NM_005359.6(100)	SMARCA4-NM_003072.5(100)
SMARCA1-NM_020159.5(100)	SMARCB1-NM_003073.5(100)	SMARCE1-NM_003079.5(100)	SOS1-NM_005633.4(100)
SOS2-NM_006939.4(100)	SPRED1-NM_152594.3(100)	STAT3-NM_139276.3(100)	STK11-NM_000455.5(100)
SUFU-NM_016169.4(100)	TERT-NM_198253.3(100)	TET2-NM_001127208.3(100)	TGFBR2-NM_003242.6(100)
TINF2-NM_001099274.3(100)	TMC6-NM_001127198.5(100)	TMC8-NM_152468.5(100)	TMEM127-NM_017849.4(100)
TP53-NM_000546.6(100)	TSC1-NM_000368.5(100)	TSC2-NM_000548.5(100)	TYR-NM_000372.5(100)
VHL-NM_000551.4(100)	WAS-NM_000377.3(100)	WIPF1-NM_001375834.1(100)	WNT10A-NM_025216.3(100)
WRAP53-NM_001143992.2(100)	WRN-NM_000553.6(100)	WT1-NM_024426.6(100)	XIAP-NM_001167.4(100)
XPA-NM_000380.4(100)	XPC-NM_004628.5(100)	XRCC2-NM_005431.2(100)	

A análise incluiu as regiões promotoras dos genes APC, BMPRI1A, GREM1, MLH1, PTEN, TERT e TP53 e a região acentuadora do gene GREM1.

Após discussão multidisciplinar, foi optado por tratamento com cirurgia para redução de volume tumoral associado a 12 ciclos de temozolomida adjuvante e lanreotida para acromegalia. A radioterapia foi reservada para um segundo momento devido a proximidade da lesão ao quiasma óptico.

A cirurgia de *debulking* foi realizada no dia 27/05/24 por via endoscópica com ressecção do tumor via transesfenoidal sem intercorrências e já foi notado redução expressiva do GH logo após o procedimento (Tabela 3).

A temolozomida foi iniciada 17 dias após, com programação de fazer o uso do medicamento por 5 dias a cada 28 dias. Foram realizados até o momento 5 ciclos e os principais efeitos colaterais observados foram náuseas, astenia intensa durante os dias de tomada da medicação e 2 ciclos tiveram que ser adiados devido a plaquetopenia (Tabela 4). Houve notória redução de volume tumoral, incluindo da porção intracraniana e dentro do seio cavernoso à direita, tendo a lesão ficado com aspecto mais cístico. (Figuras 8 e 9).

Houve também redução considerável de IGF-1 e GH (tabela 3), além de melhora da turvação visual queixada em avaliação inicial e normalização dos ciclos menstruais.

Tabela 3 - Curva de GH e IGF-1 antes e após início do tratamento

DATA	TEMPO APÓS CIRURGIA	CICLO TEMOZOLOMIDA	GH (mg/dL)	IGF-1 (83-259 ng/mL)
14/03/24	Pré-operatório	-	26,55	487
13/06/24	10 dias	Antes C1	4,35	623
08/07/24	42 dias	Após C1	7,65	499
05/09/24	70 dias	Após C3	6,48	380
04/12/24	190 dias	Após C5	2,19	291

Tabela 4 - Ciclos temozolomida

DATA	CICLO	EFEITOS ADVERSOS
13/06-17/06/24	C1	Astenia e tontura
11/07-15/07/24	C2	Plaquetopenia
27/08-31/08/24	C3	Plaquetopenia
10/10-14/10/24	C4	Astenia e tontura
12/11-16/11/24	C5	Astenia e tontura

Figura 8 – Imagens de ressonância magnética em T1 sagital. A) Antes da cirurgia de debulking. B) 54 dias após a cirurgia e após 2 ciclos de temozolomida. C) Após 5 ciclos de temozolomida.

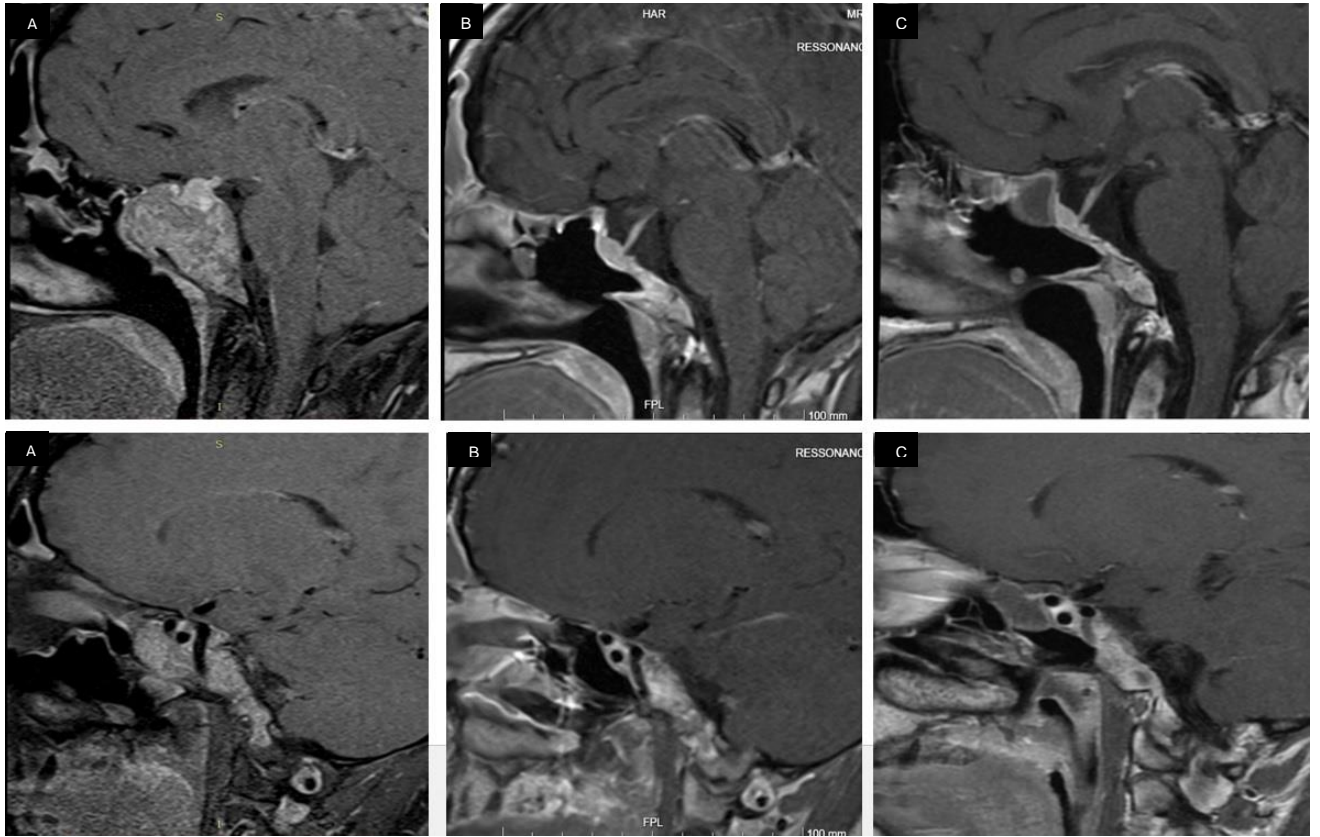
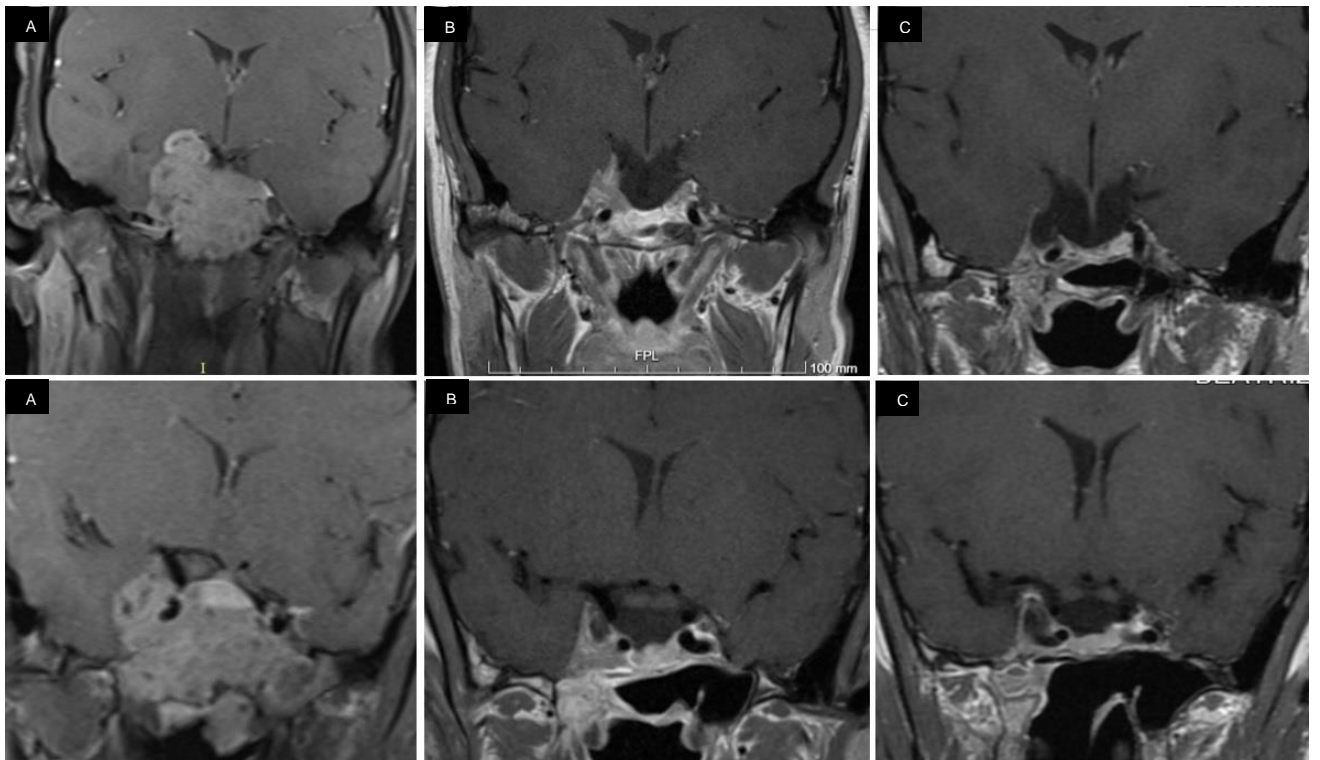


Figura 9 – Imagens de ressonância magnética em T1 coronal. A) Antes da cirurgia de debulking. B) 54 dias após a cirurgia e após 2 ciclos de temozolomida. C) Após 5 ciclos de temozolomida.



Com a redução do tumor e distanciamento do quiasma óptico, a paciente foi encaminhada para radioterapia estereotáxica e segue com programação de realizar mais 7 ciclos de temozolamida. Encontra-se realizando lanreotida 120mg a cada 28 dias.

4 DISCUSSÃO

O diagnóstico de PITNETs é desafiador devido a natureza frequentemente silenciosa dos sintomas iniciais. A identificação precoce depende da integração de dados clínicos, laboratoriais e de imagem. A ressonância magnética com contraste é essencial na avaliação da extensão tumoral e invasão do seio cavernoso e a classificação de Knosp continua sendo uma ferramenta essencial para a estratificação do risco de invasão e definição do tratamento. Tumores classificados como grau 3 ou 4 de Knosp são frequentemente mais agressivos e apresentam maior risco de recidiva pós-cirúrgica ⁽¹⁶⁾.

A classificação Knosp 4 em nosso caso somado a outros fatores histopatológicos e moleculares já indicavam um tumor de comportamento agressivo. Além disso, diante de um tumor de tamanha extensão, deve ser feita pesquisa de hipopituitarismo com a dosagem dos hormônios hipofisários, além de descartar produção autônoma de prolactina, somatotropina e realizar uma avaliação oftalmológica devido ao contato do tumor com o quiasma óptico, como foi feito em nossa paciente. ⁽¹⁷⁾

A acromegalia, doença caracterizada por uma produção excessiva de GH, levando ao aumento dos níveis de IGF-1, tem o diagnóstico por meio de dois exames principais: IGF-1 maior que 1,3 vezes o limite superior da normalidade e a dosagem de GH após teste de supressão com glicose com nadir maior que 1 µg/L. No relato descrito a paciente apresentou IGF-1 1,88 vezes o limite superior da normalidade associado a um nadir de GH de 23,36mg/dl no TOTG, confirmando esse diagnóstico. Devem ser avaliados também outras comorbidades associadas como hipertensão, diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares, ausentes em nossa paciente. O único relato compatível com o diagnóstico foi o aumento da numeração calçado, porém sem alterações nos dedos das mãos e outras características fenotípicas da doença. ⁽¹⁸⁾

De acordo com a nova classificação de tumores hipofisários da OMS de 2022, os PitNETs são classificados com base na linhagem celular adenohipofisária, identificada por fatores de transcrição específicos. Linhagem PIT1: tumores somatotróficos, lactotróficos e tireotróficos. Linhagem T-PIT: tumores corticotróficos. Linhagem SF1: tumores gonadotróficos. A classificação enfatiza também a importância de se realizar a imuno-histoquímica para fatores de transcrição (PIT1, T-PIT, SF1, GATA3, ERα) na determinação da linhagem celular dos tumores. Essa classificação visa proporcionar uma abordagem mais detalhada e padronizada para o diagnóstico e o manejo dos tumores hipofisários, refletindo avanços no entendimento de sua biologia

e comportamento clínico. ^(14, 15) A utilização dessa nova classificação em nosso caso foi extremamente importante para que o tratamento fosse feito de forma proporcional à agressividade identificada no tumor logo ao diagnóstico, iniciando quimioterapia adjuvante com temozolomida logo após a cirurgia de debulking.

O valor prognóstico do KI-67 é controverso e não há valores de corte para esse exame bem definidos na literatura nem mesmo na nova classificação de tumores hipofisários de 2022. No entanto, valores acima de 10% estão comumente relacionados a comportamento agressivo do tumor tanto em adenomas (41%) quanto em carcinomas (61%) e deve-se considerar que um valor baixo de KI-67 não exclui a possibilidade de agressividade e malignidade.⁽³⁾ A paciente do caso apresentou um KI-67 de 18%, valor extremamente alto e compatível com os encontrados nas coortes envolvendo adenomas hipofisários agressivos.

As principais mutações detectadas nos adenomas hipofisários agressivos são nos genes TP53 e no ATRX. No caso em questão, a pesquisa de TP53 foi negativa, porém com hiperexpressão 3+/4+ de p53 na imuno-histoquímica, o que pode indicar uma mutação somática. Além disso, essas mutações são mais comuns em tumores de corticotróficos e menos comuns em linhagem PIT1. Outras mutações relacionadas a agressividade como no KRAS e HRAS foram negativas, enquanto a mutação ATRX não foi pesquisada.⁽³⁾

A cirurgia transesfenoidal costuma ser a abordagem inicial para adenomas hipofisários, com uma taxa de ressecção completa em torno de 70-80% para adenomas não invasivos. Para adenomas com invasão do seio cavernoso (grau 3 ou 4 de Knosp), uma abordagem cirúrgica mais agressiva ou uma ressecção subtotal pode ser necessária. A via transcraniana pode ser indicada em alguns casos em que o tumor se estende significativamente para a região supra-selar. A cirurgia pode ser indicada em casos de compressão de quiasma óptico, melhora de efeito de massa tumoral, perda aguda da visão e redução da hipersecreção hormonal. O uso de técnicas de neuroimagem intraoperatória como a neuroendoscopia tem sido explorado para melhorar o sucesso da ressecção. Além disso, diversos estudos têm demonstrado que a experiência do cirurgião está relacionada a menor morbimortalidade cirúrgica. Nessa perspectiva, é recomendado que a cirurgia idealmente seja realizada por um cirurgião experiente em pituitária em um centro de referência. ^(17, 19)

A radioterapia também tem um papel fundamental no tratamento de tumores agressivos. Costuma ser indicada quando a cirurgia não resultou em ressecção completa, como nos casos de tumores com envolvimento do seio cavernoso, ou quando há recidiva tumoral apesar da cirurgia e tratamento medicamentoso. Sua

realização depende também do tamanho do tumor e da localização. Deve ser considerada radioterapia adjuvante em tumores com características de comportamento agressivo (KI-67 e índice mitótico elevados, detecção de p53). A radiocirurgia estereotáxica tem mostrado benefícios significativos na redução do volume tumoral e do risco de recorrência em tumores refratários à terapia convencional, proporcionando alta precisão e minimizando os efeitos adversos. (17, 20)

Contudo, é importante lembrar que a radioterapia está associada a efeitos colaterais tardios, como hipopituitarismo, que devem ser monitorados durante o seguimento a longo prazo. Outros efeitos adversos possíveis são o aumento do risco de neoplasias malignas, meningiomas e danos ao quiasma óptico. O risco de dano ao nervo óptico é pequeno em séries de casos (menor que 5%). No caso relatado, a radioterapia foi indicada apenas após a redução do volume tumoral e distanciamento do quiasma óptico, após a cirurgia e início do tratamento medicamentoso, para minimizar os riscos desse efeito adverso. Para o procedimento ser considerado seguro, a lesão irradiada deve ter menos de 3 centímetros em diâmetro e distar pelo menos 3-5 milímetros de distância do quiasma óptico. (17, 20)

O tratamento medicamentoso visa não apenas controlar os níveis hormonais, mas também reduzir o volume tumoral dependendo do medicamento utilizado. No nosso caso, em um tumor produtor de GH, as opções incluem: análogos de somatostatina, agonistas dopaminérgicos, temozolomida, capecitabina, bevacizumab e inibidores de checkpoint imunológico. (17)

Os análogos da somatostatina são eficazes na normalização dos níveis de GH e IGF-1 em pacientes com acromegalia. Os somatotropinomas expressam receptores de somatostatina (SSTR) predominantemente do tipo 2 e do tipo 5, seguido do tipo 1 e 3. Os análogos da somatostatina de primeira geração (octreotida e lanreotida) se ligam aos SSTR 2, levando a redução de IGF-1 e do GH em 43,5% dos pacientes em alguns estudos, além de levar a redução de volume tumoral em 20-25% dos casos. Quando comparado com um análogo de segunda geração (pasireotida), que se liga aos SSTR 1, 2, 3 e 5, tem menor eficácia na redução da IGF-1 (19% vs 31%). Foi optado pelo uso de lanreotida inicialmente em nosso caso devido a maior comodidade na aplicação, por ser um medicamento de administração subcutânea profunda, e pela disponibilidade no sistema único de saúde. (17, 21)

Os antagonistas do receptor de GH também podem ser utilizados no controle hormonal, sendo observado normalização da IGF-1 em 63-93% dos casos em alguns estudos. A resposta aos análogos de somatostatina é geralmente boa em somatotropinomas, mas a resistência ao tratamento pode ocorrer em tumores mais

agressivos e a monoterapia pode ser insuficiente. (17, 21)

Nessa perspectiva, os agonistas Dopaminérgicos (Cabergolina) podem ser úteis. A cabergolina age nos receptores de dopamina D2, expresso na maioria dos somatotropinomas, e pode ser usada em associação com os análogos da somatostatina como terapia combinada em pacientes com doença não controlada. (17, 22)

A temozolomida é a primeira linha de quimioterapia recomendada para PITNETs agressivos e carcinoma da pituitária. É um agente alquilante inicialmente usado no tratamento de glioblastomas, porém com resultados em tumores hipofisários devido a boa penetração em sistema nervoso central. Sua ação ocorre através da metilação do DNA em regiões específicas (guaninas na posição O6), lesando o material genético e provocando apoptose de células tumorais. Pode ter seu efeito reduzido por uma enzima chamada O6-metilguanina-DNA metiltransferase (MGMT), capaz de reparar o dano causado pela temozolomida. Tumores com baixa expressão de MGMT (menor que 10%) tendem a responder melhor ao tratamento. A administração da droga é via oral, em ciclos de duração de 5 dias de tratamento a cada 28 dias, com dose de 150-200mg/m²/dia. (3,17, 23)

Cerca de 47% dos pacientes apresentam redução de volume tumoral e os tumores funcionantes tendem a responder melhor do que os não funcionantes. Com 3-6 meses pode ser observado resposta clínica e radiológica ao tratamento, sendo recomendado seu uso por pelo menos 6 meses, podendo-se considerar uma duração mais longa caso se observe benefício. Recomenda-se suspender a temozolomida caso seja demonstrado progressão radiológica após 3 ciclos do medicamento. (3,17) No caso clínico foi observado excelente resposta ao tratamento mesmo sem ter realizado a dosagem de MGMT, com resposta radiológica e bioquímica após 5 ciclos, levando a quase normalização da IGF-1 e redução considerável de volume tumoral visualizado em imagem de sela turca, demonstrando que a paciente é sensível ao tratamento utilizado e que tratamento não deve ser adiado no caso de indisponibilidade da dosagem de MGMT. (3,17)

Além disso, recomenda-se também monitorar parâmetros hematológicos e hepáticos devido a toxicidade do tratamento. A contagem de plaquetas deve estar acima de 100x10⁹/L e de neutrófilos acima de 1,5x10⁹/L para iniciar um ciclo. A fadiga é o efeito adverso mais comum, presente em 60% dos casos, seguida de náuseas, êmese e mielosupressão, presentes em cerca de 30% dos casos. Pode ser necessário adiar os ciclos ou reduzir as doses para manutenção do tratamento, assim como foi observado em nossa paciente, que teve 2 ciclos adiados devido a toxicidade

hematológica. (3,17, 23)

Outros quimioterápicos como a capecitabina podem ser usados em casos de refratariedade à temozolomida ou em casos de dosagem de MGMT positiva. Pode ser utilizado de forma isolada ou associada a temozolomida. A capecitabina é convertida em 5-fluorouracil e tem ação interferindo na síntese de DNA e RNA através da inibição da enzima timidilato sintase, que prejudica a síntese de timidina, um nucleotídeo necessário para a replicação do DNA, levando a um efeito proapoptótico sinérgico à temozolomida. O esquema utilizado costuma ser capecitabina por 14 dias e temozolomida por 5 dias. (3,17, 24)

Existem também terapias alvo que podem ser tentadas após falha da temozolomida. O bevacizumab, um anticorpo monoclonal, é um exemplo que vem sendo estudado. Esse anticorpo se liga ao fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), inibindo a formação de microvasos tumorais. Pode ser tentado como segunda linha de tratamento para atingir estabilização tumoral. Outras drogas como os inibidores de tirosina quinase e o everolimus foram testadas em pequenos estudos e relatos de casos, porém sem sucesso, sendo observado progressão tumoral. (3,17,25)

Outra área emergente em pesquisa é com o uso de inibidores de checkpoint imunológico. A ativação do sistema imunológico contra células tumorais apresenta um potencial terapêutico em PITNETs com características moleculares específicas através de duas vias principais: bloqueio da proteína CTLA-4 com um anticorpo anti-CTLA-4 (ipilimumabe) e inibição da interação entre PD-1 (células T) e PD-L1 (células tumorais) com um anticorpo anti-PD-1/PD-L1 (nivolumabe e pembrolizumabe). O resultado da inibição dessas vias é o aumento da atividade das células T contra os tumores. (25, 26)

Existem 28 casos relatados na literatura com o uso desses medicamentos. Todos foram submetidos a tratamento multimodal e na maioria (27 casos) os inibidores de checkpoint foram iniciados como segunda linha na progressão de doença após uso da temozolomida. Desses casos, 9 são de tumores com linhagem PIT-1. É interessante notar que o uso desses medicamentos demonstrou ser mais efetivo atingindo resposta parcial em 56% dos casos de carcinomas hipofisários, enquanto nos adenomas agressivos apenas 25% responderam. Biologicamente isso evidencia que existem diferenças no microambiente tumoral imunológico dessas lesões e mais pesquisas são necessárias para encontrar os motivos dessa divergência de resultados. (25, 26)

O seguimento pós-tratamento de pacientes com PITNETs agressivos deve ser rigoroso, com monitoramento periódico dos níveis hormonais e exames de imagem. Fatores prognósticos como a extensão da invasão, resposta ao tratamento inicial e as

mutações genéticas associadas são determinantes para a escolha do manejo a longo prazo. De forma geral, um exame de imagem, preferencialmente ressonância magnética de sela turca com contraste, deve ser realizada a cada 3-12 meses. Marcadores de resposta ao tratamento em tumores funcionantes a cada 3-4 meses e uma avaliação endócrina completa com investigação de hipopituitarismo a cada 3-12 meses, a depender do contexto clínico. Esses pacientes devem ser acompanhados periodicamente por toda a vida devido a possibilidade de crescimento tumoral, malignização e complicações tardias do tratamento.⁽¹⁷⁾

5 CONCLUSÃO

Os PITNETs agressivos representam um desafio devido a sua natureza invasiva e resistência a terapias convencionais. O diagnóstico precoce e a abordagem terapêutica multidisciplinar, que combina cirurgia, radioterapia e tratamento medicamentoso, são essenciais para o controle da doença. O avanço nas técnicas de imagem e no entendimento molecular desses tumores têm proporcionado melhor manejo dos casos. A classificação de 2022 da OMS trouxe, ainda que com limitações, avanços significativos ao integrar aspectos moleculares e histológicos, permitindo uma estratificação mais precisa e personalizada dos casos, oferecendo suporte na definição do grau de agressividade e planejamento terapêutico. O caso relatado reforça a importância do uso de terapias combinadas e o potencial benefício da abordagem de uma abordagem de tratamento mais incisiva em casos selecionados. Por fim, os avanços nas terapias-alvo, imunoterapia e a crescente compreensão da biologia molecular desses tumores oferecem perspectivas promissoras para o futuro, com potencial para melhorar a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes. A adoção de abordagens baseadas em evidências, aliada à experiência clínica e às discussões multidisciplinares com especialistas experientes em hipófise são essenciais para enfrentar os desafios associados a esses casos raros e complexos.

REFERÊNCIAS

1. Shlomo Melmed et al. Clinical Biology of the Pituitary Adenoma, *Endocrine Reviews*, Volume 43, Issue 6, December 2022, Pages 1003–1037, <https://doi.org/10.1210/endrev/bnac010>
2. Dekkers OM, Karavitaki N, Pereira AM. The epidemiology of aggressive pituitary tumors (and its challenges). *Rev Endocr Metab Disord*. 2020 Jun;21(2):209-212. doi: 10.1007/s11154-020-09556-7. PMID: 32361816; PMCID: PMC7303064.
3. Burman P, Casar-Borota O, Perez-Rivas LG, Dekkers OM. Aggressive Pituitary Tumors and Pituitary Carcinomas: From Pathology to Treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023 Jun 16;108(7):1585-1601. doi: 10.1210/clinem/dgad098. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab*. 2023 Sep 18;108(10):e1163. doi: 10.1210/clinem/dgad222. PMID: 36856733; PMCID: PMC10271233.
4. Du Four S, Van Der Veken J, Duerinck J, Vermeulen E, Andreescu CE, Bruneau M, Neyns B, Velthoven V, Velkeniers B. Pituitary carcinoma - case series and review of the literature. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Sep 8;13:968692. doi: 10.3389/fendo.2022.968692. PMID: 36157469; PMCID: PMC9493437.
5. McCormack A, Dekkers OM, Petersenn S, Popovic V, Trouillas J, Raverot G, Burman P; ESE survey collaborators. Treatment of aggressive pituitary tumours and carcinomas: results of a European Society of Endocrinology (ESE) survey 2016. *Eur J Endocrinol*. 2018 Mar;178(3):265-276. doi: 10.1530/EJE-17-0933. Epub 2018 Jan 12. PMID: 29330228.
6. Osamura, R.Y., Kajiya, H., Takei, M. et al. Pathology of the human pituitary adenomas. *Histochem Cell Biol* **130**, 495–507 (2008). <https://doi.org/10.1007/s00418-008-0472-1>
7. Naves LA, Jaffrain-Rea ML, Vêncio SA, Jacomini CZ, Casulari LA, Daly AF, Beckers A. Aggressive prolactinoma in a child related to germline mutation in the ARYL hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) gene. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010 Nov;54(8):761-7. doi: 10.1590/s0004-27302010000800017. PMID: 21340166.
8. Beckers A, et al. X-linked acrogigantism syndrome: clinical profile and therapeutic responses. *Endocr Relat Cancer*. 2015 Jun;22(3):353-67. doi: 10.1530/ERC-15-0038. Epub 2015 Feb 24. PMID: 25712922; PMCID: PMC4433400.
9. Yamamoto M, Takahashi Y. Genetic and Epigenetic Pathogenesis of Acromegaly. *Cancers (Basel)*. 2022 Aug 10;14(16):3861. doi: 10.3390/cancers14163861. PMID: 36010855; PMCID: PMC9405703.
10. Vasilev V, Daly A, Naves L, Zacharieva S, Beckers A. Clinical and genetic

aspects of familial isolated pituitary adenomas. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67 Suppl 1(Suppl 1):37-41. doi: 10.6061/clinics/2012(sup01)08. PMID: 22584704; PMCID: PMC3328818.

11. Miranda ISM, Valadares LP, Barra GB, Mesquita PG, de Santana LB, de Castro LF, Rita THS, Naves LA. Clinical and molecular features of four Brazilian families with multiple endocrine neoplasia type 1. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Mar 10;14:1117873. doi: 10.3389/fendo.2023.1117873. PMID: 36967793; PMCID: PMC10036827.

12. Araujo-Castro M, Acitores Cancela A, Vior C, Pascual-Corrales E, Rodríguez Berrocal V. Radiological Knosp, Revised-Knosp, and Hardy-Wilson Classifications for the Prediction of Surgical Outcomes in the Endoscopic Endonasal Surgery of Pituitary Adenomas: Study of 228 Cases. *Front Oncol*. 2022 Jan 20;11:807040. doi: 10.3389/fonc.2021.807040. PMID: 35127519; PMCID: PMC8810816.

13. Micko, A. S. G., Wöhrer, A., Wolfsberger, S., & Knosp, E. (2015). Invasion of the cavernous sinus space in pituitary adenomas: endoscopic verification and its correlation with an MRI-based classification. *Journal of Neurosurgery JNS*, 122(4), 803-811. <https://doi.org/10.3171/2014.12.JNS141083>.

14. Asa SL, Mete O, Perry A, Osamura RY. Overview of the 2022 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol*. 2022 Mar;33(1):6-26. doi: 10.1007/s12022-022-09703-7. Epub 2022 Mar 15. PMID: 35291028.

15. Casar-Borota O, Burman P, Lopes MB. The 2022 WHO classification of tumors of the pituitary gland: An update on aggressive and metastatic pituitary neuroendocrine tumors. *Brain Pathol*. 2025 Jan;35(1):e13302. doi: 10.1111/bpa.13302. Epub 2024 Sep 1. PMID: 39218431; PMCID: PMC11669403.

16. Micko AS, Wöhrer A, Wolfsberger S, Knosp E. Invasion of the cavernous sinus space in pituitary adenomas: endoscopic verification and its correlation with an MRI-based classification. *J Neurosurg*. 2015 Apr;122(4):803-11. doi: 10.3171/2014.12.JNS141083. Epub 2015 Feb 6. PMID: 25658782.

17. Raverot G, Burman P, McCormack A, Heaney A, Petersenn S, Popovic V, Trouillas J, Dekkers OM; European Society of Endocrinology. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. *Eur J Endocrinol*. 2018 Jan;178(1):G1-G24. doi: 10.1530/EJE-17-0796. Epub 2017 Oct 18. PMID: 29046323.

18. Giustina A, Biermasz N, Casanueva FF, Fleseriu M, Mortini P, Strasburger C, van der Lely AJ, Wass J, Melmed S; Acromegaly Consensus Group. Consensus on

criteria for acromegaly diagnosis and remission. *Pituitary*. 2023 Nov 3. doi: 10.1007/s11102-023-01360-1. Epub ahead of print. PMID: 37923946.

19. Buchfelder M, Schlaffer SM. Surgical treatment of aggressive pituitary adenomas and pituitary carcinomas. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020 Jun;21(2):253-261. doi: 10.1007/s11154-020-09563-8. PMID: 32500483; PMCID: PMC7303081.

20. Albano L, Losa M, Barzaghi LR, Niranjana A, Siddiqui Z, Flickinger JC, Lunsford LD, Mortini P. Gamma Knife Radiosurgery for Pituitary Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2021 Oct 5;13(19):4998. doi: 10.3390/cancers13194998. PMID: 34638482; PMCID: PMC8508565.

21. Giustina A, et al. Multidisciplinary management of acromegaly: A consensus. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020 Dec;21(4):667-678. doi: 10.1007/s11154-020-09588-z. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32914330; PMCID: PMC7942783.

22. Cooper O, Greenman Y. Dopamine Agonists for Pituitary Adenomas. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Aug 21;9:469. doi: 10.3389/fendo.2018.00469. PMID: 30186234; PMCID: PMC6110840.

23. Lamas C, Cámara R, Fajardo C, Remon-Ruiz P, Biagetti B, Guerrero-Pérez F, Araujo-Castro M, Mora M, Hanzu F, Iglesias P, García-Centeno R, Soto A. Efficacy and safety of temozolomide in the treatment of aggressive pituitary neuroendocrine tumours in Spain. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Aug 31;14:1204206. doi: 10.3389/fendo.2023.1204206. PMID: 37720528; PMCID: PMC10500829.

24. Ishida A, Shichi H, Fukuoka H, Shiramizu H, Inoshita N, Yamada S. Temozolomide and Capecitabine Treatment for an Aggressive Somatotroph Pituitary Tumor: A Case Report and Literature Review. *Front Oncol*. 2022 May 26;12:916982. doi: 10.3389/fonc.2022.916982. PMID: 35712496; PMCID: PMC9197190.

25. Lamb LS, Sim HW, McCormack AI. Case Report: A Case of Pituitary Carcinoma Treated With Sequential Dual Immunotherapy and Vascular Endothelial Growth Factor Inhibition Therapy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Nov 18;11:576027. doi: 10.3389/fendo.2020.576027. PMID: 33312158; PMCID: PMC7708326.

26. Ilie MD, De Alcubierre D, Carretti AL, Jouanneau E, Raverot G. Therapeutic targeting of the pituitary tumor microenvironment. *Pharmacol Ther*. 2023 Oct;250:108506. doi: 10.1016/j.pharmthera.2023.108506. Epub 2023 Aug 9. PMID: 37562699.