

Tratamento médico das neoplasias cerebrais

(1) Silvio Monfardini
(2) Célia Tosello de Oliveira

RESUMO — O fracasso fundamental do tratamento do tipo localizado (cirurgia e radioterapia), influenciando a evolução dos glioblastomas (para um menor número de meduloblastomas), deixa para a quimioterapia a possibilidade teórica de além disso melhorar a sobrevida das neoplasias do Sistema Nervoso Central.

A medida da resposta tumoral à quimioterapia, é o maior problema dos tumores cerebrais.

A avaliação objetiva da regressão do tumor determinada por angiograma, cintilografia cerebral e tomografia axial computadorizada, não permite uma definição exata para a avaliação da eficácia da droga.

Isto então deixará a avaliação da resposta objetiva forçosamente ao exame neurológico.

Por essa razão, os estudos sobre a eficácia da quimioterapia em tumores cerebrais necessariamente se baseiam na sobrevida.

Os resultados encontrados em vários agentes antitumorais foram revistos.

Entre os agentes avaliados, as nitrosureas (BCNU, CCNU e Metil-CCNU) são as drogas mais efetivas e induzem respostas objetivas de 40 a 50% em pacientes com tumores inoperáveis ou recidivantes em SNC.

Esses agentes realmente são lipossolúveis e atravessam rapidamente a barreira hemato-encefálica.

Desde que os compostos nitrosureicos são considerados como drogas essenciais pela sua significativa atividade contra glioblastomas inoperáveis ou recidivantes, foram também utilizados como quimioterapia adjuvante em pacientes que receberam cirurgia e radioterapia com a finalidade de aumentar o tempo livre de doença e a sobrevida.

A experiência preliminar obtida em tratamento adjuvante com nitrosureas em glioblastomas é relatada.

Introdução

Nos últimos 20 anos, os progressos adquiridos no campo da técnica neurocirúrgica, da anestesia e o uso de corticosteróides no tratamento da hipertensão intracraniana, facilitaram o acesso cirúrgico às neoplasias cerebrais, apesar de, a maior parte dos tumores cerebrais terminarem por levar à morte o paciente. Dessa elementar observação, nos últimos quinze

anos surgiu a necessidade de uma mais profunda integração nas falhas terapêuticas, com a finalidade de determinar novos tipos de tratamento que possam garantir um aumento significativo da sobrevivência.

A distribuição da incidência das neoplasias cerebrais é bifásica, com um pico na infância (entre 5 e 9 anos) e um pico na idade adulta (entre 50 e 55 anos) (Tabela 1). Podemos dizer que 90% dos tumores do adulto são supratentoriais e entre estes o

Trabalho realizado no Instituto de Tumores de Milão — Itália.

Médico oncologista do Instituto de Tumores de Milão.

Médica da Fundação de Oncologia de São Paulo e do Instituto Brasileiro de Controle do Câncer.

TABELA I
Distribuição percentual dos principais tipos histológicos em 948 tumores cerebrais primitivos (Walker M. D. modificada).

Tipos Histológicos	Idade %		Localização %	
	Crianças (até 15 anos)	Adultos	Subtentoriais	Supratentoriais
Glioblastomas (astrocitomas grau III e IV)	10	47	9	48
Astrocitomas (grau I e II)	19	24	15	25
Ependimomas	16	6	22	4
Meduloblastomas	20	1	22	1
Outros	12	12	10	13
Não verificados histologicamente	23	10	20	10

mais frequente é o glioblastoma multiforme, e que 69% dos tumores infantis são subtentoriais e entre o mais frequente é o meduloblastoma. Os tumores cerebrais infantis, em parte pelo fato de serem na maioria meduloblastomas, geralmente estabelecem-se a nível do sistema ventricular e em localização subtentorial. Pela tendência dessas neoplasias comprometerem localizações anatómicas de difícil acesso cirúrgico, entendemos o porque de um grande número de tumores cerebrais infantis (20%), não apresentarem uma verificação histológica ⁽¹⁾.

Utilizando-se tratamento convencional (Cirurgia seguida de Radioterapia), em geral se consegue obter no glioblastoma multiforme uma sobrevivência média superior a 9 meses enquanto que no meduloblastoma a sobrevivência média já publicada por vários autores varia de 2 a 3 anos. Em ordem de grandeza, consideremos análoga ao meduloblastoma, a sobrevivência dos ependimomas.

Estes poucos dados prognósticos indicam-nos que o tratamento convencional não impede a recidiva da neoplasia, tanto numa fase precoce para os gliomas malignos (glioblastoma multiforme) ou numa fase um pouco mais tardia para os meduloblastomas e ependimoblastomas.

O estudo e a pesquisa de drogas ativas em neoplasias cerebrais foram feitos inicialmente pela necessidade de controlar neoplasias sem possibilidade de tratamento inicial por meio da cirurgia e da radioterapia. Atualmente entretanto, em paralelo à pesquisa de terapia para tumores sólidos, alguns autores iniciaram o uso da quimioterapia em associação à radioterapia.

Problemas relativos à utilização e avaliação da quimioterapia dos tumores cerebrais

A cinética celular dos tumores cerebrais não foi ainda suficientemente estudada. Em regra geral, podemos afirmar que esses tumores tem uma relativa pequena fração de crescimento, uma grande fração de perda celular e um tempo de geração prolongado ^(1,2). Considerando, entretanto, por exemplo as ca-

racterísticas pleiomórficas dos gliomas, que consistem em: áreas de necrose e de atividade mínima unicamente as áreas de proliferação ativa, resulta óbvia a consideração de que o tempo de geração e a fração de crescimento variam segundo a área, por isso, o tempo de rodopiamento de toda a massa é um resultado por demais complexo e o cálculo que se poderá fazer terá um valor duvidoso.

Tudo que dissemos até agora, há ainda um menor valor para os meduloblastomas, nos quais o índice mitótico e a velocidade de crescimento são elevados em comparação aos glioblastomas ⁽³⁾.

O estudo da distribuição especial do crescimento dos tumores cerebrais e da penetração nos mesmos, de drogas em animais de experimentação, permitiu com aproximação, a possibilidade de se estabelecer que no centro da massa tumoral não existe praticamente barreira a entrada de compostos com alto peso molecular e que normalmente são excluídos a penetração no SNC. No centro da neoplasia, em geral encontramos uma área com fenômenos de degeneração e necrose. Na periferia, ao invés, geralmente encontramos microcolonias de células ativamente proliferantes, alimentadas por uma rica vascularização. Realmente é nesta zona marginal de ativa proliferação que existe uma barreira significativa; geralmente, aqui, pode penetrar somente o dobro da concentração das drogas que penetram no SNC normal e somente 1/10 da concentração que pode ser encontrada no centro do tumor. Na zona intermediária, situada entre o centro e a periferia, existe uma área pouco vascularizada e com escassa proliferação celular. A consequência é que aonde a droga é mais necessária, encontra-se uma menor concentração ⁽²⁾.

Quanto a propriedade das drogas a serem utilizadas, devido ao lento crescimento celular das neoplasias cerebrais, é virtualmente impossível pensar que tais neoplasias possam ser controladas somente com antimetabólitos, mas ao contrário, com drogas ciclos celulares não específicas, isto é, por agentes que possam atingir a célula, mesmo que esta não esteja em anabolismo ativo. Além do mais deve-se ter em mente que o medicamento deve atingir principalmente a região periférica proliferante da neoplasia. Devemos estar seguros da lipossolubilidade da droga.

porque um dos clássicos requisitos que deve possuir uma droga para atravessar a barreira hemato-encefálica é o de lipossolubilidade, e também deverá ter pequenas dimensões moleculares e não ser ionizada (Tabela 2).

TABELA II

Elementos a serem considerados para a imposição de quimioterapia nos tumores cerebrais.

Cinética celular

- 1 — Baixa fração de crescimento
- 2 — tempo de geração longo

Distribuição espacial do crescimento celular

- 1 — rápida proliferação na periferia
- 2 — necrose e degeneração celular no centro
- 3 — estase ou pouca proliferação na área entre o centro e a periferia

Penetração das drogas

- 1 — nenhum obstáculo no centro
- 2 — barreira significativa na periferia

Características teóricas necessárias às drogas

- 1 — lipossolubilidade
- 2 — capacidade de destruir células em proliferação e não proliferantes.

Na tentativa de superar a barreira hemato-encefálica, algumas drogas foram injetadas diretamente por via endoraquídea ou nos ventrículos cerebrais. Sempre para procurar aumentar a concentração da droga na zona comprometida, foram empregados métodos experimentais como uso da infusão endoarterial (2).

A medida da resposta objetiva à quimioterapia constitui um problema difícil nos tumores cerebrais. Critérios de resposta clínica claros e uniformes poderiam realmente melhorar a nossa habilidade em confrontar a eficácia de um determinado tratamento. Até agora, entretanto, a falta de uma atividade de pesquisa programada nos tumores cerebrais não permitiu esclarecer definitivamente a eficácia terapêutica dos vários medicamentos utilizados já por diversos autores. Para a avaliação da extensão inicial da neoplasia cerebral temos, além do exame clínico neurológico, a cintilografia cerebral, a carotidografia e o pneumoencefalograma que são dotados de uma alta porcentagem de precisão (Tabela 3) (2).

TABELA III

Método empregado para a avaliação da extensão inicial e da resposta à terapia média nos tumores cerebrais.

Métodos	% de esmero
Exame clínico neurológico	— +
Cintilografia cerebral	85% +
Carotidografia	83% +
Pneumoencefalograma	88% +
Eletroneuroencefalograma	77% +
Neurografia	57% +
RX de Crânio	39% +

(+) — Exames de grande valor pela possibilidade de avaliação à distância.

O exame ecográfico e o eletroencefalograma também são úteis. Além do exame clínico, alguns desses exames podem ser facilmente repetidos, mas não é o caso, evidentemente da carotidografia ou da pneumoencefalografia, e que nos auxiliam na interpretação em termos dimensionais. Neste caso, a reavaliação após o tratamento quimioterápico estará prejudicada.

Recentemente foi colocada em uso, uma metodologia que é dotada de uma grande precisão e que poderá talvez, revelar-se útil para a determinação da resposta quimioterápica nos tumores cerebrais. Trata-se do "Hemi scanner", que consiste na tomografia axial computadorizada ou tomografia programada com um computador (4).

Além da resposta objetiva a terapia, consideramos como parâmetro fundamental, a análise da sobrevivência, posto que os pacientes portadores de neoplasia cerebral maligna (principalmente gliomas malignos), apresentam uma evolução fatal bastante rápida.

Atividades das várias drogas antitumorais nos tumores cerebrais

Considerando os resultados obtidos por diversos autores, mas com certos limites, pelo fato de serem estudos não controlados e efetuados empregando-se critérios de avaliação não uniformes, podemos exprimir aproximadamente uma análise dos agentes antitumorais já empregados na terapia das neoplasias cerebrais em fase avançada (2).

METHOTREXATE — A maior contra indicação quanto ao uso do methotrexate por via endovenosa está no fato de esta droga ser altamente ionizada e hidrossolúvel e portanto pouco permeável ao tecido nervoso. Por este motivo, o methotrexate foi utilizado sobretudo por infusão arterial ou injeção intraventricular ou intratecal. Na maioria dos tumores cerebrais, foi possível se obter temporariamente, uma diminuição dos sinais neurológicos. Nos adultos, somente 25% dos tumores cerebrais tratados por vários autores com methotrexate por via intraventricular ou por infusão arterial respondeu a terapia. A maior incidência de resposta nas crianças é provavelmente pela maior quimiosensibilidade dos meduloblastomas.

FLUORO-URACILO — Esta droga foi utilizada somente em um pequeno número de pacientes, por isso não existem elementos para se avaliar: parece entretanto que apresenta uma pequena atividade.

VINBLASTINA — Este medicamento foi empregado por vários autores por via arterial e revelou uma porcentagem de respostas globais de 44% nas neoplasias cerebrais do adulto.

VINCRISTINA — Esta droga é mais neurotóxica do que a vinblastina, mas menos mielotóxica. O percentual de respostas globais à vincristina, administrada por via endovenosa é de 50% aproximadamente nos tumores cerebrais do adulto, e de 60% nos tumores infantis.

MOSTARDA AZOTADA E TIO-TEPA — A NH₂ foi utilizada com poucos resultados por via endoarterial nos gliomas malignos, tanto que o seu uso já foi abandonado. Analogamente podemos dizer o mesmo quanto ao tio-tepa, que também foi utilizado por via endoarterial.

CICLOFOSFAMIDA — Este medicamento tem pouca ou nenhuma atividade no tratamento dos tumores cerebrais, por via endovenosa ou endoarterial, apesar de considerarmos incorreta a utilização desta droga por via endoarterial por se tratar de um composto que deve ser ativado no fígado.

TEM — Segundo alguns autores é dotada de uma certa utilidade no meduloblastoma, mas não influi em nada no desenvolvimento de outros tumores cerebrais.

MITRAMICINA — Já se demonstrou a capacidade desta droga de atravessar a barreira hematoencefálica e a porcentagem de respostas globais é de aproximadamente 50%.

BLEOMICINA — Não existem dados confirmando a penetração desta droga pela barreira hematoencefálica, mas algumas experiências clínicas sugerem entretanto uma atividade sobre os gliomas malignos.

HIDROXIUREIA — Quando este agente é administrado na dose de 20 mg/Kg de peso cada 3 (três) dias por via oral, permite a passagem pela barreira hematoencefálica. Alguns autores afirmam que quando administrado em associação com radioterapia poderá aumentar a sobrevivência, mas esta observação ainda não foi confirmada.

PROCARBAZINA — Demonstrou-se que esta droga após administração oral equilibra-se rapidamente entre o plasma e o líquido cérebroespinal. A procarbazina já foi utilizada até agora em poucos casos, produzindo uma resposta global em torno de 30% dos casos tratados.

BCNU — É um composto do grupo das nitrosurêias. Estes agentes têm um mecanismo de ação semelhante aos alquilantes, e são dotados de lipossolubilidade que é a principal condição para atravessar a barreira hematoencefálica. A toxicidade hematológica do BCNU é retardada, pois o pico de plaquetopenia é geralmente na 4.^a semana e o de leucopenia entre a 5.^a e 6.^a semana. É muito mais frequente a toxicidade hepática, renal e gastro-intestinal. Os primeiros estudos feitos por Walker e Wilson, usando o BCNU, demonstraram uma porcentagem de nítida melhora em aproximadamente metade das neoplasias cerebrais, sobretudo nos gliomas malignos⁽⁵⁾. Sucessivamente, estes dados foram confirmados em uma casuística maior aonde incluíam-se também as neoplasias cerebrais infantis. As doses do BCNU usadas variam de 60 a 100 mg/m²/dia, por via endovenosa por 3 dias, cada 6 a 8 semanas.

CCNU — É uma outra nitrosurêia, com mecanismo de ação e toxicidade semelhantes a do BCNU, e com as vantagens de poder ser administrada por via oral e apresentar uma lipossolubilidade maior. Aproximadamente 40% dos pacientes tratados com CCNU, se-

gundo vários autores, obtiveram uma melhora objetiva da sintomatologia neurológica. A duração da resposta a quimioterapia nos tumores cerebrais é em geral transitória. Ainda não existem resultados concretos a fim de determinar se há realmente um aumento da sobrevida nos casos responsíveis em relação aos casos não responsíveis. Pelo fato de até agora não existirem dados provando um aumento da sobrevida nos casos em fase avançada, levou a descrença dos resultados da quimioterapia nos tumores cerebrais, por parte de alguns autores⁽¹⁾. É necessário levar em conta que os estudos feitos até agora foram sem sistematização nenhuma e sem uma verdadeira planificação de pesquisa.

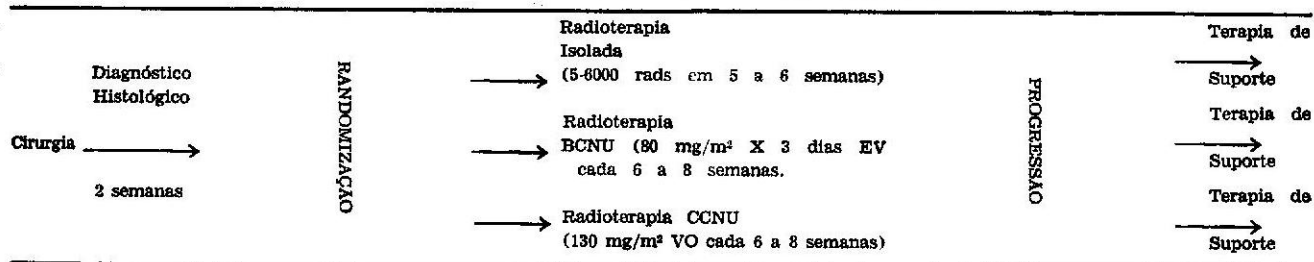
CORTISONAS — No tratamento sintomático da hipertensão endocraniana por processos neoplásicos cerebrais primitivos e secundários, tem um lugar importante a terapia cortisonica. A melhora do edema cerebral após uma terapia com cortisona, explica sem dúvida, grande parte da melhora clínica que produzem os corticosteróides. O composto de primeira escolha e mais freqüentemente usado pela sua atividade anti-inflamatória e pequena atividade mineralocorticóide é a dexametasona. A experiência inicial sugeriu a dosagem de 16 mg ao dia, mas atualmente considera-se que a dosagem suficiente para uma atividade anti-edema nos tumores cerebrais é muito variável, e pode inclusive superar aquela dosagem que vinha inicialmente sendo utilizada. Geralmente, a melhora clínica se manifesta após 3 a 7 dias⁽⁴⁾.

A quimioterapia associada à cirurgia e à radioterapia nas neoplasias cerebrais

Diversos são os agentes que nos mostraram uma certa atividade sobre as neoplasias cerebrais, mas somente as nitrosurêias estão sendo atualmente empregadas em larga escala, mesmo em casos fora de estudos controlados, devido às suas características. Realmente, as nitrosurêias é que tornaram possível a aplicação da quimioterapia nas neoplasias cerebrais originariamente inoperáveis ou então recidivadas após cirurgia e radioterapia.

Segundo nossos conhecimentos atuais, como já dissemos, não é entretanto factível que uma neoplasia cerebral em fase avançada seja controlada por muito tempo pela quimioterapia. Por essa razão, e pelo fato que nos últimos 20 anos a sobrevivência destes pacientes restou invariada, iniciou-se uma nova orientação na conduta terapêutica desse tipo de neoplasia, com a finalidade de empregar a quimioterapia numa fase precoce da doença, isto é, logo após a cirurgia e em associação com a radioterapia. Além disso, deram suporte teórico ao emprego da quimioterapia de associação, os novos conceitos sobre tratamento das micrometástases, para os quais o tratamento farmacológico dos focos neoplásicos provavelmente residuais após cirurgia e radioterapia deve ser iniciado o mais rápido possível.

TABELA IV
Esquema de tratamento para Gliomas Malignos Operáveis.



(Instituto de Tumores e Instituto Neurológico "C. Besta" de Milão).

Partindo dos conhecimentos atuais de cinética celular que indica que as células tumorais têm uma fração de crescimento inversamente proporcional ao tamanho da população, concluímos que os focos microscópicos residuais a um intervento neurocirúrgico e a radioterapia devem ser muito mais sensíveis a quimioterapia. Dados experimentais indicam também que células tumorais vitais residuais após radioterapia, em campos tratados, podem apresentar uma maior possibilidade de cura clínica do que em uma população de iguais dimensões residuais após um tratamento cirúrgico. Por essas razões surgiu a idéia do emprego da quimioterapia precoce, isto é, após cirurgia e tratamento radioterápico.

O "Brain Study Group" USA, apresentou pela primeira vez, há 6 anos atrás, os resultados de um estudo prospectivo controlado sobre o valor do BCNU isolado ou em associação para o tratamento dos gliomas malignos⁽⁵⁾.

Todos os 210 pacientes foram submetidos a tratamento neurocirúrgico convencional, que consistia em ressecção do tumor com adequada descompressão. Estes, após 3 semanas do intervalo eram selecionados em 4 grupos:

1. Controle
2. Radioterapia (600 rads sobre todo o crânio em 6 a 8 semanas.
3. BCNU (80 mg/m²/dia X 3 dias E.V. cada 6 a 8 semanas)
4. Radioterapia — BCNU

O tempo médio de sobrevida em meses mostrou uma divergência nos 4 grupos, sendo que a sobrevivência média para os pacientes tratados somente com terapia de suporte foi de 3 meses, para os tratados com somente BCNU foi de 5 meses e para aqueles pacientes tratados só com radioterapia foi de 7 meses. Entretanto, nos pacientes tratados com uma associação de radioterapia e BCNU a sobrevivência chegava a 9 meses.

No Instituto Neurológico "C. Besta" e "Instituto de Tumores" de Milão, em colaboração com NCI Bethesda (USA), em Setembro de 1972, iniciou-se um estudo prospectivo randomizado para determinar o efeito sobre a sobrevivência de pacientes operados por glioma maligno (astrocitoma de grau III

e IV) da radioterapia isolada, da radioterapia associada ao CCNU (Tabela 4). Os pacientes que entraram em estudo até dezembro de 1977, foram 102. Este estudo já foi apresentado em junho de 1978, na "Annual Plenary Meeting of the European Organization for Research of Cancer" (EORTC), em Paris.

Nesta casuística de 102 pacientes, obteve-se no grupo tratado somente com radioterapia, uma sobrevida média de 10,5 meses e nos grupos tratados com a associação de Rt BCNU e Rt CCNU, a sobrevida média foi de 12 e 17 meses, respectivamente. Nos pacientes tratados com Rt CCNU a diferença de sobrevida em relação aos pacientes que receberam apenas radioterapia, foi estatisticamente significativa ($P=0,02$). Entretanto, não se observou diferença significativa na sobrevida entre pacientes que receberam Rt BCNU e Rt CCNU (Tabela 5). Nesta tabela reportamos os resultados encontrados entre as principais casuísticas já apresentadas para as nitrosurêias como terapia adjuvante.

TABELA V
Sobrevida média segundo o tipo de tratamento nas principais casuísticas (Monfardini e aa. modificada)

Tratamento	N.º casos	Sobrevida média (meses)	Autor
Cirurgia Isolada		3,7	Walker e aa. (1975)
BCNU isolado	223	5,8	
Rt isolada		8,6	
Rt + BCNU		9,3	
Rt isolada	22	11,5	Reagan e aa. (1976)
CCNU isolado	22	6,6	
Rt + CCNU	19	12,0	
Rt isolada	32	10,5	Inst. Neurológico Inst. Tumores Milão (1978)
Rt + BCNU	34	12,0	
Rt + CCNU	36	17,0	
Rt + CCNU precoce	36	11,6	EORTC Brain Tumor Group (1975)
Rt + CCNU tardio *	45	17,9	
Rt + BCNU precoce	18	9,3	Kessinger e aa. (1978)
Rt + BCNU tardio *	8	16,5	

* Após recidiva

TABELA VI

Esquema de tratamento para Meduloblastoma e Ependimoblastoma. Atualmente em uso no Instituto Nacional de Tumores e Instituto Neurológico "C. Besta" de Milão.

	Dias após cirurgia				Semana de irradiação				
	3	7	11	14	1	2	3	4	5
Cirurgia									
Quimioterapia pós operatório	Mtx	Mtx VCR	Mtx	VCR	Radioterapia crâneo-espal 3500 rad 2000 rad sobre fossa posterior.				
Hemometria									
Exame liquor									
Mtx = 10 mg/m ² Endoráquide									VCR = 1,5 mg/m ² Endovenoso

Quimioterapia de manutenção por 2 anos

BCNU — 100 mg/m ² E.V.	cada 6-8 semanas
MTX — 10 mg/m ² E.R.	cada 6-8 semanas
VCR — 1.5 mg/m ² E.V.	cada 3 semanas

A verdadeira eficácia das nitrosurêias em glioblastomas recidivados, contrasta com algumas evidências contraditórias da atividade desses agentes quando usados como terapia adjuvante após um tratamento do tipo local. Isto foi proposto por alguns autores a fim de comparar a quimioterapia após uma recidiva.

O "EORTC Brain Tumor Group" apresentou os resultados de um tratamento com 81 pacientes selecionados para receber CCNU — 130 mg/m² cada 6 semanas, iniciando 3 semanas após a neurocirurgia, ou então CCNU na mesma dosagem, mas somente após uma recidiva⁽⁹⁾. Todos os pacientes foram submetidos a radioterapia após cirurgia. Nos pacientes que receberam CCNU tardio, a sobrevida média foi de 17,9 meses, enquanto que nos casos tratados com CCNU precoce a sobrevida foi somente de 11,6 meses. Os autores concluíram que o CCNU pode ser administrado somente em pacientes com recidiva, isto é, com intervalo livre.

Um estudo semelhante, não randomizado, foi realizado por Kessinger e cols⁽¹⁵⁾, com um número limitado de pacientes tratados com BCNU, e mostrou resultados semelhantes a favor dos pacientes que receberam BCNU tardio.

Seguindo a linha de pensamento atual sobre cinética celular, foi idealizado um esquema terapêutico para o meduloblastoma e para o ependimoblastoma, que está atualmente em vigor no Instituto Nacional de Tumores e Instituto Neurológico "C. Besta" de Milão. Consiste no emprego do Methotrexate endoráquidiano e da Vincristina por via endovenosa, seguida posteriormente de radioterapia crani-espal e sucessivamente por uma poliquimioterapia de manutenção com BCNU, Methotrexate e Vincristina (Tabela 6).

Um estudo semelhante para meduloblastoma foi realizado por Bloom e aa⁽⁶⁾, entretanto, utilizando-se CCNU ao invés de BCNU, e demonstrou uma sobrevida média melhor nos casos tratados com quimioterapia adjuvante após radioterapia, em relação a uma casuística precedente que havia sido tratada apenas com radioterapia.

Até agora, discorremos prevalentemente sobre o emprego da monoquimioterapia, mas como para as outras neoplasias, parece lógica a tentativa de recorrer também ao auxílio de mais drogas em combinação, com a intenção de aumentar a incidência e a possibilidade de respostas.

Quanto a combinação de CCNU, Procarbazina e Vineristina (PCV), Gutin e aa⁽⁷⁾, obtiveram um percentual de respostas globais primitivos (mas também metastáticos), em torno de 44%, enquanto que Hildebrand e aa⁽¹⁴⁾ com CCNU, Vincristina e Methotrexate em 22 pacientes com glioma maligno tiveram resposta objetiva de 37% dos casos. Não muito discrepantes foram os resultados obtidos por Fewer e aa⁽⁴⁾, com um percentual de respostas de 41%, utilizando em gliomas malignos BCNU e Vincristina.

Quanto ao emprego da poliquimioterapia nos meduloblastomas, somente o PCV (procarbazina, CCNU e vincristina), que foi utilizado em um pequeno número de pacientes, apresentou uma atividade terapêutica significativa⁽⁴⁾.

Concluindo, podemos dizer que atualmente as nitrosurêias parecem ter um efeito moderado como tratamento paliativo nas recidivas da doença, mas não têm o mesmo sucesso após radioterapia pós operatória.

Resultados fidedignos indicaram que o CCNU e o BCNU levaram a uma discreta melhora da média de sobrevida. As aparentes discrepâncias de sobre-

vida entre as séries analisadas, tratadas de diversas maneiras, é muito provavelmente decorrente da seleção dos pacientes e da extensão da cirurgia.

De qualquer maneira, é compreensível a pequena melhora com tratamentos monoquimioterápicos, pois a poliquimioterapia não demonstrou uma superioridade em relação à utilização das nitrosurêias como agentes isolados nos glioblastomas avançados. A experiência em outros tumores, já demonstrou a necessidade da quimioterapia de combinação, por isso, acreditamos na utilidade desse tipo de terapia como um tratamento adjuvante no futuro, para os tumores cerebrais.

Imunoterapia

Entre os diversos tipos de tratamento combinado das neoplasias cerebrais, sugeriu-se também a introdução da imunoterapia. Já se evidenciou que os processos de imunidade antitumoral não são inibidos pela barreira hematoencefálica.

Um estudo randomizado foi efetuado por Bloom⁽⁶⁾, em pacientes com gliomas malignos supratentoriais tratados com a cirurgia radical do tumor, seguida de radioterapia.

Na metade dos pacientes, foi realizada imunização ativa com tecido tumoral cerebral autólogo por injeção subcutânea, imediatamente após a cirurgia e durante a radioterapia. Notou-se um leve aumento da sobrevivência, mas não significativo.

As tentativas de aumentar a resposta imunológica normal, pareciam ser a via racional para tentar controlar a doença residual em seguida a métodos convencionais de tratamento, mas é difícil que se consiga algum sucesso neste campo, sem antes conseguir com um método mais eficaz a redução de massas tumorais iniciais.

Tratamento das metástases cerebrais

Pela sua frequência e pelos problemas que levam ao médico oncólogo, vale a pena analisarmos também as possibilidades terapêuticas atualmente possíveis para as localizações secundárias cerebrais.

Devido a dramaticidade e gravidade do problema, é muito mais frequente a pouco agressividade por parte do clínico.

Antes de pensar que tipo de terapia médica deve ser utilizada, deve-se verificar se a lesão é única, circunscrita e próxima à área cortical. Neste caso, se o déficit neurológico é reversível com terapia cortisonica de prova e se a neoplasia primitiva foi adequadamente tratada e não existem metástases à distância, pode-se considerar uma possibilidade cirúrgica⁽¹⁾.

O emprego da radioterapia sobre todo o crânio, isolada ou em combinação com a quimioterapia, é geralmente indicado, quando não existe possibilidade ci-

rúrgica. Até agora, segundo nossos conhecimentos, as drogas mais indicadas são nitrosurêias (BCNU e CCNU), devido a capacidade de penetração no tecido cerebral e pela sua lipossolubilidade. Os dados até agora publicados são esporádicos devido a grande variabilidade dos tumores com localização cerebral assim tratados.

No caso de uma metástase ser operável, surge o problema posterior da indicação ou não, da radioterapia e quimioterapia pós-cirúrgica.

Quanto aos estudos já comentados de gliomas malignos, ficamos em dúvida quanto à indicação, mas considerando os estudos de cinética celular, acreditamos que seja fundada a indicação afirmativa.

É provável que num futuro próximo, possamos indicar uma cirurgia a uma metástase cerebral primitivamente inoperável, tratada previamente com quimioterapia.

SUMMARY

The substantial failure of the local modality treatment (surgery and radiotherapy), influencing the ultimate course of glioblastomas (and to a lesser extent of medulloblastomas), leave to chemotherapy the theoretical possibility of the theoretical possibility of besides this, improving survival of CNS tumors.

Measurement of tumor response to chemotherapy is a major problem in brain tumors. Objective assesment of tumor regression as determined by angiogram, brain scan and computerised axial tomography do not lend a exact definition which can be used to denote drug efficacy.

Then this would leave the objective evaluation of response mainly to the neurological examination.

For this reason, the studies on the efficacy of chemotherapy in brain tumors must mainly rely upon survival.

The results achieved with various antitumor agents have been reviewed.

Among the available agents nitrosureas (BCNU, CCNU, methyl-CCNU) are the most effective drugs inducing objective responses in 40-50% of patients with inoperable recurrent CNS tumors.

These agents in fact are liposoluble and cross rapidly the brain blood barrier.

Since nitrosurea compounds are essentially the only drugs with significant activity against inoperable of recurrent glioblastoma, they have been used as adjuvant chemotherapy in patients who have received both surgery and radiotherapy in the attempt to increase both free interval and survival.

The preliminary experience achieved with adjuvant nitrosureas in the principal glioblastoma case series is reported.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. WALKER, M. D. — Brain and periferal nervous system tumors pp. 1385-1407 Cancer Medicine Ed. by Holland J.F. and Frei E.III, Lea & Febiger, Philadelphia, 1973.
2. BRODER, L. E. and RALL, D. P. — Chemotherapy of brain tumors pp. 373-399 in Progress in experimental tumor research. Ed. by Bingen W.G., Karger, Basel, 1972.
3. SHAPIRO, W. R. — Chemotherapy of primary malignant brain tumors in children. Cancer 35: 965-972, 1975.
4. Brain tumors pp. 1-74, Charles B. Wilson Guest Editor, Seminars in Oncology vol. II, March 1975.
5. WALKER, M. D. — Nitrosureas in central nervous system tumors Cancer Chem. Rep. 4: 21-26, 1973.
6. BLOOM, H. J. G. — Combined modality therapy for intracranial tumors. Cancer, 35: 111-120, 1975.
7. GUTIN, P. H.; WILSON, C. B.; KUMAR, A. R. W.; BOLDREY, E. B.; LEVIN, V.; POWELL, M. and ENOT, K. J. — Phase II study of Procarbazine, CCNU and Vincristine combination chemotherapy in the treatment of malignant brain tumors. Cancer 35: 1938-1404, 1975.
8. EDLAND, R. W.; JAVID, M.; ANSFIELD, F. J. — Glioblastoma multiforme. An analysis of the results of postoperative radiotherapy alone versus radiotherapy and concomitant 5 — fluorouracil. Am. J. Roentgenol Radium Ther. Nucl. Med. 3: 337-342, 1971.
9. EORTC BRAIN TUMOR GROUP. Effect of CCNU on survival, rate of objective remission and duration of free interval in patients with malignant brain glioma. First evaluation. Europ. J. Cancer, 12: 41-45, 1976.
10. FRANKEL, S. A.; GERMAN, W. J. — Glioblastoma multiforme (Review of 219 cases with regard to natural history, pathology diagnostic methods, and treatment) J. Neurosurg., 15: 489-503, 1958.
11. GOLDSMITH, M. A. and CARTER, S. K. — Glioblastoma multiforme a review of therapy. Cancer Treat. Rev. 1: 153-165, 1974.
12. HANSEN, H. H.; SELAWRY, O. S.; MUGGIA, F. M.; WALKER, M. D. — Clinical studies with 1 — (2 chloroethyl)-3-cyclohexyl-nitrosurea. Cancer Research. 31: 223-227, 1971.
13. HANSEN, H. H.; MUGGIA, F. M.; WALKER, M. D. and ROSENBLUN, M. C. — The treatment of malignant brain tumors with nitrosureas. Cancer chem. Rep. 55: 99-100, 1977.
14. HILDEBRAND, J.; BRIHAYE, J.; WAGEKNECHT, L.; MI-CHEL, J.; KENYS, Y. — Combination chemotherapy with CCNU. Vincristine and Methotrexate in primary and metastatic brain tumors. Europ. J. Cancer 11: 585-587, 1975.
15. KESSINGER, A.; LEMON, M. L. and FOLEY, J. F. — Sequential and adjuvant chemotherapy of malignant astrocytoma of the brain Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. (Abstr. C-140) Washington, April, 3-4, 1978.
16. LEVENTAL, C. M.; WALKER, M. D. — Chemotherapy of malignant glioma: a collaborative study. Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, Excerpta Medica Int. Congress Series 193: 33, 1969.
17. LEVIN, V. A.; SHAPIRO, W. R.; CLANCY, T. P.; OLIVERIO, V. T. — The uptake, distribution and antitumor activity of (1-2-chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosurea in the murine glioma. Cancer Res. 30: 2451-2455, 1970.
18. MUGGIA, F. M.; SELAWRY, O. S.; HANSEN, H. H. — Clinical studies with a new podophyllotoxin derivative, epipodophyllotoxin 4-demethyl-9-(4, 6-0-2 Thienylidene-B-D-glupyranoside) NSC-122819. Cancer Chem. Rep. 55: 575-581, 1971.
19. POUILLARD, T. P.; MATHE, G.; PISSON, M. — Essai de traitement des glioblastomes de l'adulte et des metastases cerebrales par l'association d'adriamycine, de VM 26 et de CCNU. Nouvelle Presse Med. 5: 1571-1576, 1976.
20. REAGAN, T. J.; BISEL, H. F.; CHILDS, D. S.; LAYTON, D. D.; RHOTON, A. L.; TAYLOR, W. F. — Controlled study of CCNU and radiation therapy in malignant astrocytoma. J. Neurosurg. 44: 186-190, 1976.
21. SOLERO, C. L.; MONFARDINI, S.; BRAMBILLA, C.; VAGHI, A.; VALAGUSSA, P.; BONADONNA, G. and MORELLA, G. — Controlled study with BCNU versus CCNU as adjuvant chemotherapy following surgery plus radiotherapy in glioblastoma multiforme. (In Press).
22. WALKER, M. D. and STRIKE, T. A. — An evaluation of methyl — CCNU BCNU and radiotherapy in the treatment of malignant glioma. Proc. Am. Ass. Cancer. Res. (Abstr. 652) Toronto, Maio 4-8, 1976.
23. MONFARDINI, S.; BRAMBILLA, C.; SOLERO, C. L.; VAGHI, A.; VALAGUSSA, P.; MORELLA, G. and BONADONNA, G. — Adjuvant Chemotherapy with nitrosurea compounds following surgery plus radiotherapy in Glioblastoma Multiforme. Recent Results in Cancer Research-Springer-Verlag-Berlin-Heidelberg-New York (In press).