

RADIOTERAPIA HIPERFRACIONADA EM GLIOMAS DO TRONCO CEREBRAL NA INFÂNCIA

Hyperfractionated radiotherapy in childhood brain stem gliomas

PAULO EDUARDO R. S. NOVAES¹ LUIZ MAURO DE PAULA E SOUZA³ RODRIGO DE MORAIS HANRIOT³ ROBSON FERRIGNO² PAULO SANEMATSU JR⁴ SIDNEI EPELMAN⁵

É feita uma análise retrospectiva de 9 crianças portadoras de gliomas de tronco cerebral tratadas por radioterapia hiperfracionada (RTH) no período de janeiro/1991 a dezembro/1995 no Hospital A. C. Camargo. A faixa etária variou de 4 a 12 anos (média de 6,4 anos), sendo 6 do sexo feminino e 3 do sexo masculino. O diagnóstico foi estabelecido pelo quadro clínico neurológico e métodos de imagem. RTH foi realizada com megavoltagem (acelerador linear de 4 McV) em campos paralelos e opostos dirigidos ao tronco com margem de 2 cm. Foram utilizadas duas frações diárias de 120 cGy durante 30 dias, com intervalo mínimo de 6 horas. A dose total foi de 7200 cGy.

Tratamento foi bem tolerado, sendo observada reação cutânea e alopecia na área irradiada em todos os pacientes. Exames neurológicos e imagenológicos após RTH demonstraram melhora em 4 pacientes, piora em 4 e inalterado em 1. A sobrevida global média foi de 6,7 meses. Duas crianças ainda estão vivas com seguimento de 7 e 10 meses. RTH com 2 frações/dia é factível em nosso meio, porém não apresenta melhora nas taxas de sobrevida quando comparada a radioterapia convencional com 1 fração/dia. Aumento de dose não se acompanhou de aumento na sobrevida, porém a resposta clínico-neurológica foi mais precoce. Diante das dificuldades técnico-operacionais (utilização do aparelho duas vezes para o mesmo paciente com espera para o tratamento de outros casos em serviços de grande demanda assistencial) e sociais (gastos com transporte e alimentação para o paciente e a família) é discutível o valor deste procedimento em nosso meio. O tratamento radioterápico convencional de uma fração ao dia deve ser considerado a terapia "standard" para os gliomas do tronco cerebral na infância no Brasil.

Unitermos: Tumores do SNC . Neoplasias da infância - radioterapia - hiperfracionamento.

Keywords: CNS tumors . Childhood neoplasms - radiation therapy - hyperfractionation.

Depto de Radioterapia - Hospital A. C. Camargo - São Paulo (SP)
- Trabalho apresentado no XXI Congresso Brasileiro de Neurocirurgia.

- 1 - Titular do Depto de Radioterapia e Chefe do Serviço de Braquiterapia do Hospital A. C. Camargo - FAP.
- 2 - Titular do Depto de Radioterapia do Hospital A. C. Camargo - FAP.
- 3 - Residentes do Depto de Radioterapia do Hospital A. C. Camargo - FAP.
- 4 - Titular do Depto de Neurocirurgia do Hospital A. C. Camargo - FAP.
- 5 - Oncologista Pediátrico do Instituto Infantil Boldrini - Campinas - São Paulo - SP.

Endereço para correspondência: Dr. Paulo Eduardo R. S. Novaes
- Depto de Radioterapia - Hospital A. C. Camargo - R. Prof.
Antonio Prudente, 211 - CEP 01509-010 - São Paulo - SP.

Introdução

Gliomas do tronco cerebral representam 10% a 15% dos tumores pediátricos do SNC. Em função das características clínicas e aos métodos neuroimagenológicos podem ser divididos em difusos, focais e exofíticos. Cerca de 80% de todos os gliomas cerebrais são do tipo difuso e o prognóstico para este tipo de tumor é péssimo (11, 12).

Radioterapia constitui a modalidade terapêutica de eleição, porém os resultados são desapontadores. A dose total de radiação é limitada pela tolerância das estruturas cerebrais (1) e a adição de quimioterapia e tampouco modificadores da resposta biológica como o beta interferon não trouxeram melhora na sobrevida (6, 10).

Radioterapia hiperfracionada permite a liberação de maior dose total, podendo levar a resultados favoráveis de controle local e sobrevida, com alguns estudos sugerindo aumento no tempo de progressão tumoral e melhora clínica (2).

Este relato apresenta os resultados da radioterapia

hiperfracionada em crianças portadoras de gliomas do tronco cerebral atendidas pelos Departamentos de Radioterapia, Neurocirurgia e Pediatria do Hospital A. C. Camargo de janeiro de 1991 a dezembro de 1995. Tem como objetivo avaliar as dificuldades desta forma de radioterapia em crianças no nosso meio, determinar as reações imediatas e tardias do tratamento e comparar o seu resultado em relação à radioterapia convencional de uma fração ao dia.

Material e métodos

É feita uma análise retrospectiva de nove crianças portadoras de gliomas do tronco cerebral tratadas por radioterapia hiperfracionada no Departamento de Radioterapia do Hospital A. C. Camargo.

A faixa etária variou de 4 a 12 anos (mediana de 6,4 anos) sendo 6 crianças do sexo feminino e 3 do sexo masculino. O diagnóstico foi estabelecido pelo quadro clínico-neurológico e métodos de imagem (tomografia computadorizada e/ou ressonância nuclear magnética). Em nenhum paciente foi obtido material para exame histológico. Todos os pacientes exibiam gliomas difusos.

A radioterapia empregou fótons de megavoltagem de um acelerador linear de 4 MeV. Campos paralelos e opostos foram utilizados e o volume-alvo definido como o tumor observado ao exame imagenológico com margem de 2 cm. O tratamento foi realizado com duas frações diárias de 120 cGy, 5 dias por semana, para uma dose total mediana de 7200 cGy (média de 7071 cGy). O intervalo entre as frações da manhã e da tarde foi de no mínimo 6 horas.

O cálculo da dose se fez no plano médio do centro dos campos de radiação sem levar em conta as correções para

não-homogeneidades teciduais. Quimioterapia adjuvante foi empregada em dois pacientes.

Resultados

A duração média da radioterapia foi de 46 dias (37 a 67 dias). O tratamento foi bem tolerado sendo observada reação cutânea e alopecia na área irradiada em todas as crianças.

Em nenhum paciente a radioterapia precisou ser interrompida por reações colaterais agudas.

Exames neurológicos e imagenológicos após radioterapia demonstraram melhora em quatro pacientes, piora em quatro e sem alteração em um.

A sobrevida global média foi de 6,7 meses. Duas crianças estão vivas com seguimento de 7 e 10 meses respectivamente. Nenhum paciente teve sobrevida maior do que 12 meses.

A tabela 1 apresenta as características e os resultados de cada um dos pacientes desta casuística.

Discussão

A última década tem sido de grande atividade em neuroncologia pediátrica. Os avanços em neuropatologia, o desenvolvimento de modelos experimentais de tumores cerebrais humanos, o maior conhecimento da história natural dos vários tipos tumorais, e a apreciação das limitações das terapêuticas "standard" levaram ao desenvolvimento de numerosos estudos de pesquisa clínica (1, 3). Em gliomas do tronco o foco tem sido o uso de esquemas alterados de fracionamento de radioterapia (4, 5, 7).

Hiperfracionamento, o uso de um número maior de doses menores de radiação no mesmo período de tratamento, ex-

Tabela 1

<i>Paciente</i>	<i>Sexo</i>	<i>Idade (anos)</i>	<i>Tratamento</i>	<i>Dose total</i>	<i>Sobrevida (meses)</i>	<i>Óbito</i>
1	F	04	RTH	7200 cGy	07	-
2	M	06	RTH+QT	7200 cGy	05	21/01/96
3	M	05	RTH	6120 cGy	10	22/05/92
4	M	07	RTH	7200 cGy	04	17/08/93
5	F	04	RTH	7200 cGy	10	-
6	F	07	RTH	6680 cGy	04	01/12/91
7	F	09	RTH	7200 cGy	06	14/11/93
8	F	12	RTH	7640 cGy	08	28/04/96
9	F	04	RTH+QT	7200 cGy	07	15/10/92

RTH: Radioterapia hiperfracionada QT: Quimioterapia

plora as diferenças na capacidade de reparo entre tecidos de reação precoce (tumoral) e reação tardia (tecido normal). O uso de frações menores de dose poderia, teoricamente, resultar em redução da toxicidade tardia, permitindo a liberação de dose total maior do que a ministrada em regimes convencionais de uma fração diária.

Para tumores do tronco cerebral admite-se que a dose maior poderia hipoteticamente resultar em maior morte celular do que no tratamento "standard" com melhora dos resultados terapêuticos.

Freeman et al., 1991 (4) reportaram os resultados do estudo POG8495 com radioterapia hiperfracionada usando 7020 cGy em 60 frações de 117 cGy, duas vezes ao dia. A sobrevida média para 57 pacientes admitidos no estudo foi de 10 meses, com 39% de sobrevida em um ano e 23% em 2 anos. O tempo médio de progressão da doença foi de 6 meses. A comparação entre pacientes tratados com 6600 cGy e 7020 cGy de dose total não mostrou diferença nos resultados, muito embora tenha sido observada pequena melhora na sobrevida em 2 anos sugerindo possivelmente uma relação dose efeito. O incremento na dose total para 7560 cGy em duas frações diárias de 126 cGy não se acompanhou entretanto de melhora na sobrevida com aumento na incidência de complicações.

Estudos utilizando doses tão altas quanto 7800 cGy falharam em apresentar benefício na sobrevida.

Hong e Wichang (6) reportaram em 1993 12 crianças portadoras de gliomas do tronco tratadas com irradiação hiperfracionada acelerada. O esquema utilizado empregou 3 frações diárias de 89 cGy com intervalo de 3 horas até 4000 cGy, sendo o tratamento completado em 3 semanas. Dose adicional de 1000 cGy foi administrada em regime convencional de 200 cGy, uma vez ao dia totalizando o tratamento, 5000 cGy em 4 semanas. Todos os pacientes foram tratados com quimioterapia combinada e 7 receberam transplante autólogo de medula óssea. Apesar da agressividade da terapêutica os resultados não foram melhorados.

Embora a adição de quimioterapia tenha se mostrado de valia no tratamento de alguns tumores do SNC, em particular

do meduloblastoma (3, 8), o seu emprego em glioma do tronco não apresentou melhora nos resultados quando associada a radioterapia.

Esquemas de radioterapia hiperfracionada utilizando dose total de 7200 cGy em frações de 100 cGy, duas vezes ao dia parecem sugerir que a sobrevida, assim como a taxa de resposta objetiva neurorradiográfica, podem ser melhoradas.

No estudo presente, apesar de ter sido observada resposta clínico-neurológica mais precoce, o aumento da dose não se acompanhou de aumento da sobrevida, que foi de 6,7 meses em média.

Edwards et al., mostraram melhora na sobrevida para pacientes com resposta radiológica favorável ao tratamento (2). *Freeman et al.*, *Parker et al.*, não encontraram esta correlação (4, 5, 10).

Cinco dos nossos pacientes apresentaram melhora ou estabilização dos exames imagenológicos (55%), não havendo correlação entre resposta e sobrevida e, a exemplo de *Freeman et al.*, a resposta radiológica foi sempre difícil de ser determinada (5).

Radioterapia hiperfracionada envolve o comparecimento do paciente, duas vezes ao dia para aplicação, de manhã e a tarde. Em se tratando de criança com neoplasia do SNC a presença de acompanhante é obrigatória.

Diante das dificuldades técnico-operacionais (utilização do aparelho duas vezes para o mesmo paciente, com espera para o tratamento de outros, em serviços de grande demanda assistencial) aliadas à dificuldades sociais (gastos com transporte e alimentação para o paciente e familiares) é discutível o valor deste procedimento em nosso meio. O emprego de radioterapia hiperfracionada é factível, mas não demonstrou resultados que justifiquem a sua utilização como rotina no tratamento dos gliomas do tronco cerebral.

Exceção feita a protocolos investigacionais, o tratamento radioterápico convencional com uma fração ao dia e dose total de 5400 cGy a 6000 cGy deve ser considerado a terapia "standard" para gliomas do tronco cerebral na infância no nosso meio.

Summary

A retrospective analysis of 9 children with brain stem glioma treated by hyperfractionated radiotherapy (RTH) from January/1991 to December/1995 at A. C. Camargo Hospital is done. The age ranged from 4 to 12 years (median 64 years) with 6 female and 3 male. The diagnosis was determined by clinical-neurologic and imagenologic evaluation. All patients were treated with 4 MeV megavoltage x-rays using parallel opposed lateral fields. The target volume was defined as the tumor with 2 cm margin. Radiation therapy was given at a dose of 120 cGy, twice daily, 5 days a week. The median total dose was 7200 cGy.

The interval between daily doses was 6 hours. The radiotherapy course was well tolerated with acute skin reaction and alopecia at irradiated site in all patients. Neurological exam and image studies were better in four children, worst in four and unchanged in one. Two children are still alive and seven are dead. The median survival is 6.7 months. Hyperfractionated radiotherapy may be realized in our contry but there is no advantage on survival when compared to conventional treatment of

one day fraction. Increased dose was not associated with increased survival, but with earlier clinical response. If we consider the technical and operational difficulties (using the machine twice a day to the same patient, the wait-time to start treatment on very busy services) and social problems (transportation and food cost to the patient and family) the value of the procedure is "questionable". Except for investigational protocols conventional radiation therapy of one day fraction may be consider the standard therapy of brain stem gliomas in Brasil.

Referências bibliográficas

- 1 - DÁNGIO, G. J. et al. - Key problems in the management of children with brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 18:805-10, 1990.
- 2 - EDWARDS, M. S. B.; WARA, W. N.; URTASUN, R. S. - Hyperfractionated radiation therapy for brainstem glioma: a phase I-II trial. *J Neurosurg.*, 70:601-700, 1989.
- 3 - EPELMAN, S. - Protocolo de tratamento de pacientes com meduloblastoma e tumor neuroectodérmico primitivo com quimioterapia e radioterapia após cirurgia. *Oncol Atual*, 2:60-5, 1992.
- 4 - FREEMAN, C. R. et al. - Hyperfractionated radiation therapy in brain stem tumors: results of treatment at the 7020 cGy dose level of Pediatric Oncology Group study # 8495. *Cancer*, 68:474-81, 1991.
- 5 - FREEMAN, C. R. & LEHNERT, S. - Radiotherapy dose-fractionation schedules: hyperfractionation and accelerated treatment regimens. *Neurol Clin.*, 9:3511-62, 1991.
- 6 - HONG, G. & WICHANG, C. - Twelve cases of brain-stem tumor of treated by accelerated hyperfractionation irradiation. *International Congress of Radiation Oncology*, Kyoto, pg. 307, 1993 (abstracts).
- 7 - LINSTADT, D. E. et al. - Hyperfractionated irradiation for adults with brainstem gliomas. *Int Radiat Oncol Biol Phys.*, 20:757-60, 1991.
- 8 - NOVAES, P. E. R. S. - Radioterapia nos tumores do sistema nervoso central da infância. *Oncol Atual*, 2:74-80, 1992.
- 9 - NOVAES, P. E. R. S. - Radioterapia. In: Coelho, F. R. G. - Curso básico de oncologia do Hospital A. C. Camargo. São Paulo, Medsi, pg. 111-5, 1996.
- 10 - PACKER, R. J. et al. - Treatment of children with newly diagnosed brain stem gliomas with intravenous recombinant B-Interferon and hyperfractionated radiation therapy. *Cancer*, 77:2150-6, 1996.
- 11 - SKOWRONSKA-GARDAS, A. - Radiotherapy of mid brain and brain stem tumours in children. *Radiother Oncol.*, 21:240-4, 1991.
- 12 - WARA, W. M.; LINSTADT, D. E.; LARSON, D. A. - Management of primary brain stem gliomas and spinal cord gliomas. *Semin Radiat.*, 1:50-3, 1991.