

A RADIOTERAPIA NOS GLIOMAS SUPRATENTORIAIS DE BAIXO GRAU DE MALIGNIDADE

FRANCISCO MASCARENHAS, JOSÉ ANTÓNIO MATOS, MAXIMINO ORTIZ, MARIA FRANCISCA PIRES, ISABEL MONTEIRO GRILLO
Serviço de Radioterapia. Hospital de Santa Maria. Lisboa

RESUMO/SUMMARY

A abordagem terapêutica dos gliomas supratentoriais de baixo grau de malignidade tem sido um assunto de aceso debate na actualidade permanecendo por definir a *melhor* estratégia de tratamento. Os avanços nas modernas técnicas de neurocirurgia tem promovido ressecções tumorais cada vez mais amplas garantindo o lugar de terapêutica de eleição com os consequentes benefícios em termos de controlo local e de sobrevida. Existe no entanto uma grande percentagem de lesões irressecáveis ou de tumores residuais de pior prognóstico que impõem a necessidade de estratégias terapêuticas alternativas ou combinadas que possam vir a ser identificadas como mais eficazes. Nesta revisão é efectuada uma análise sobre a Radioterapia externa (RT) quanto aos seus benefícios, sua toxicidade e suas potencialidades actuais com os desenvolvimentos técnicos adquiridos sendo sugeridas recomendações terapêuticas neste tipo de tumores cerebrais.

Palavras-chave: gliomas supratentoriais de baixo grau de malignidade; radioterapia externa; qualidade de vida

RADIOTHERAPY IN SUPRATENTORIAL LOW GRADE GLIOMAS

The management of the supratentorial low-grade gliomas has been a question of great debate in our days and the *best* therapeutic approach is still to determinate. The improvements in the modern surgical techniques have made feasible greater degrees of resection and have lead to longterm progression-free survival remaining surgery as the mainstay of treatment for low grade gliomas. A considerable proportion of patients will have less than complete removal or unresectable tumors and will need more efficaceous treatment alternatives which must be identified. This article reviews the current state of knowledge concerning external radiation therapy with regard to the results of recent series, the side effects and potential benefits with newer radiotherapy techniques and provides recommendations with regard to management.

Key words: supratentorial low-grade gliomas; external radiation therapy; quality of life

INTRODUÇÃO

Os gliomas cerebrais supratentoriais de baixo grau de malignidade representam cerca de 15% dos tumores cerebrais e incluem uma ampla variedade de subtipos histológicos nomeadamente os astrocitomas pilocíticos,

os astrocitomas fibrilares difusos, os oligodendrogliomas e os oligoastrocitomas mistos (Quadro I). Os mais frequentes são os astrocitomas fibrilares difusos que representam 45% a 50% destes¹. Mais raramente poderão ser diagnosticados os xantroastrocitomas pleiomórficos e

QUADRO I - Classificação de gliomas cerebrais - WHO*

GRAU I	GRAU II	GRAU III	GRAU IV
Astrocitoma pilocítico	Astrocitomas difusos supratentoriais	Astrocitoma anaplásico	Glioblastoma
Astrocitoma subependimário	Astrocitoma fibrilar	Oligodendroglioma anaplásico	Gliossarcoma
Astrocitoma de células gigantes	Astrocitoma protoplásmico	Oligoastrocitoma anaplásico	
	Astrocitoma gemistocítico		
	Oligodendroglioma de baixo grau		
	Oligoastrocitoma de baixo grau		
	Xantoastrocitoma pleiomórfico		

*Organização Mundial de Saúde (WHO).Geneve, 1979

os astroblastomas. Os factores de prognóstico identificados como mais relevantes são o grupo histológico, a idade, as características do tumor e o estado neurológico do doente. A sobrevida está estreitamente relacionada com a histologia e é significativamente mais favorável para os astrocitomas pilocíticos. Entre os não pilocíticos a probabilidade de sobrevida é melhor para os oligodendrogliomas, intermédia para os oligoastrocitomas mistos e pior para os astrocitomas fibrilares difusos².

A abordagem terapêutica dos gliomas de baixo grau tem sido nos últimos anos um assunto bastante controverso e consequentemente alvo de um extremo interesse constituindo tema principal de inúmeras mesas redondas, simpósios e colóquios quer na Europa quer nos E.U.A.

Os avanços das técnicas cirúrgicas com o uso da ultrasonografia intraoperatória, o *mapping* electrofisiológico e a neuronavegação tem mantido a cirurgia como o tratamento de eleição nos gliomas cerebrais. Um vasto grupo de doentes deve no entanto ser submetido a outras atitudes terapêuticas dado que a irressecabilidade cirúrgica ou uma remoção parcial não garante substancialmente um bom índice de controlo local e de sobrevida.

São essencialmente dois os argumentos contra a utilização da Radioterapia nestas lesões. O primeiro de que se tratam de tumores uma história natural *favorável* ou *benigna* não promovendo esta terapêutica um papel bem definido no controlo local e na sobrevida dos doentes; o segundo que a sua iatrogenicidade seria mais relevante que os potenciais benefícios.

Serão desenvolvidas considerações analíticas relativamente a estes dois argumentos e apresenta-se o que parece ser a melhor proposta terapêutica na actualidade com os conhecimentos de Radiofísica, de Radiobiologia e de Radioterapia Clínica com a moderna tecnologia hoje disponível em termos de meios de imagem e de unidades de tratamento.

GLIOMAS DE BAIXO GRAU DE MALIGNIDADE-DOENÇA BENIGNA?

Os gliomas de baixo grau de malignidade apresentam uma sobrevida muito superior á dos gliomas malignos ou de alto grau. A sua história natural de evolução lenta confere-lhes um carácter *benigno* ou *favorável* apenas quando comparados aos astrocitomas anaplásicos e glioblastomas. No entanto apesar deste crescimento mais lento e de progressão insidiosa, a maioria dos gliomas de baixo grau vêm a desenvolver uma transformação maligna, cuja progressão leva os doentes á morte.

Uma grande percentagem destes casos, i.e., 80% a 85% são astrocitomas não pilocíticos e não anaplásicos, têm uma sobrevida média inferior a cinco anos e somente 20% a 30 % destes doentes vivem mais de dez anos desde o início dos sintomas^{3,4}.

Num estudo recente comparando as curvas de sobrevida dos quatro principais subtipos histológicos de gliomas supratentoriais de baixo grau com uma população saudável de controlo, com sexo e grupos etários similares, verificou-se uma taxa de sobrevida em termos estatísticos significativamente pior para cada subtipo histológico de gliomas, até mesmo para os pilocíticos, relativamente á população de controlo (Figura 1). Perante estes factos, poderá não ser apropriada o conceito de doença *benigna* ou *favorável* e atitudes terapêuticas eficazes deverão necessariamente ser investigadas.

OS BENEFÍCIOS DA RADIOTERAPIA NA SOBREVIDA DOS DOENTES

O benefício da Radioterapia nos tumores parcialmente ressecados ou irressecáveis tem sido sugerido através de análises de estudos retrospectivos demonstrando a maioria um aumento de sobrevida aos cinco e dez anos (Quadro II). No entanto somente perante ensaios prospectivos randomizados com números elevados de doentes será

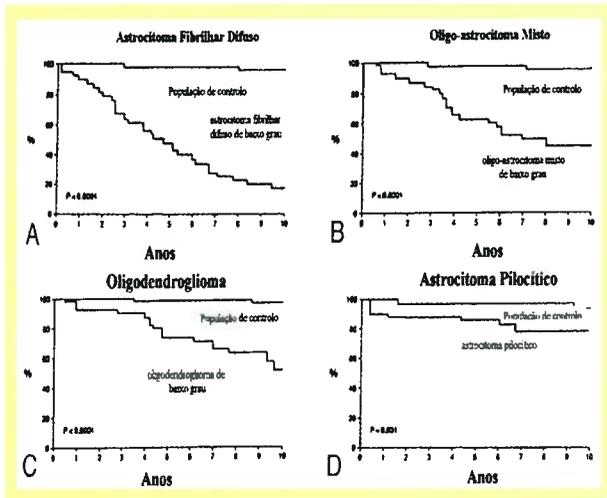


Fig. 1 - Análise comparativa das curvas de sobrevida de doentes com gliomas supratentoriais de baixo grau com uma população de controlo (reproduzido de E. G. Shaw; Clin.Neurosurg.42:488-494,1995)

QUADRO II - Taxas de Sobrevida em séries de Doentes com Astrocitomas Supratentoriais de Baixo Grau

Investigadores	N° Doentes	N° Dtes./Trat.	Taxas de sobrevida	
			5 A (%)	10 A (%)
Garcia et al. ¹¹	86	26 C 60 C + R	21 51	
Stage e Stein ¹²	45	17 C 28 C + R	20 40	
Marsa et al. ¹³	40	40 C + R	41	22
Leibel et al. ¹⁴	147	76 C 71 C + R	19 46	11 35
Laws et al. ¹⁵	53	29 C 24 C + R	54.8 91.3	47.2 80.8
Fazekas ¹⁶	68	23 C 45 C + R	32 54	26 32
Medbery et al. ⁴	50	50 C + R	45	32
McCormack et al. ¹⁷	48	48 C + R	64	
North et al. ¹⁸	66	66 C + R	55	43
Philippon et al. ¹⁹	134	32 C 102 C + R	35 50	
Lunsford et al. ⁵	35	35 C + R	81	51
Shibamoto et al. ²⁰	119	18 C 101 C + R	37 60	11 41
Shaw et al. ⁹	126	19 C 67 C+R <53 Gy 35 C+R >53 Gy	32 47 68	11 21 39

C = Cirurgia parcial; R = Radioterapia externa

possível comparar e avaliar com rigôr a sua vantagem terapêutica.

Nestes estudos a Radioterapia deveria ter sido realizada com critérios mínimos de controlo de qualidade evitando englobar doentes tratados há longos anos com técnicas deficientes e energias inapropriadas.

Actualmente as decisões terapêuticas são baseadas primariamente no tipo histológico, localização, grau de ressecção e idade do doente evitando a instituição de RT nos astrocitomas totalmente ressecados e nas crianças com

idade inferior a seis anos⁶. Os avanços consideráveis das técnicas neurocirúrgicas têm vindo a alterar a atitude terapêutica dos gliomas supratentoriais de baixo grau nas crianças sendo as curas obtidas na quase totalidade dos casos sem recurso a terapêutica adjuvante. No entanto nos gliomas irressecáveis ou parcialmente ressecados e em desenvolvimento afectando crianças acima dos seis anos tem vindo a ser considerada a instituição de RT focal por proporcionar um aumento da sobrevida a longo termo livre de progressão de doença⁵. Quanto aos adultos a situação é diferente, já que estas lesões são de uma forma geral de grau II, com um índice proliferativo mais elevado, mais infiltrativas e de pior prognóstico a exigirem invariavelmente aquela terapêutica.

ASTROCTOMAS DE GRAU I

Os astrocitomas pilocíticos são frequentes em crianças e jovens adolescentes, mas podem também ocorrer em adultos a todos os níveis do neuroeixo ainda que tenham uma predilecção especial para o cerebelo, região do terceiro ventrículo e região das vias ópticas. Sob o ponto de vista clínico os astrocitomas pilocíticos supratentoriais tem um carácter indolente e estão frequentemente associados com crises convulsivas, cefaleias e perturbações visuais de acordo com a localização apresentando numa casuística recente o lobo temporal, o tálamo e o hipotálamo como os locais mais frequentes³. São em regra bem delimitados e bem demarcados de tecido cerebral vizinho, por vezes quísticos com pouco ou nenhum edema e sem efeito de massa apreciável ou mesmo mal delimitados de bordos indefinidos. Radiologicamente surgem como áreas hipodensas na tomografia axial computadorizada (TAC) e hipointensas nas imagens potenciadas em T1 e hiperintensas em T2 de ressonância magnética (RM) podendo revelar ganho de contraste pronunciado (Fig.2 A e B). Quanto á sua caracterização histológica o tumor é

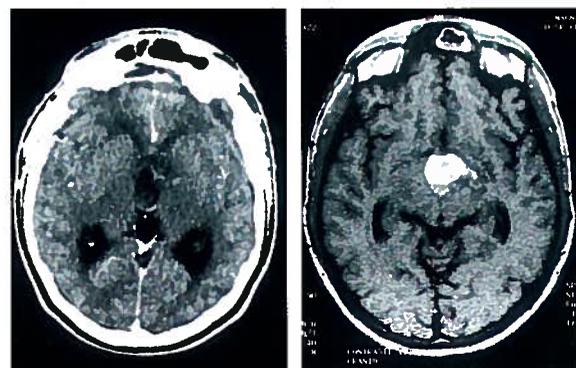


Fig.2 A e B-Astroctoma pilocítico do tálamo definindo-se com maior precisão os limites do tumor nas imagens pesadas em T2 de RM do que na TAC.

composto de arranjos alinhados de células bipolares de reactividade positiva para a proteína acídica fibrilar glial-GFAP pelos estudos de imunocitoquímica e apresentam uma proliferação capilar e uma vascularização anormal muitas vezes hialinizada (Figura 3). Apesar de bem demarcadas nos exames de imagem parece haver algum grau de infiltração de tecido cerebral vizinho nas margens do tumor⁷.

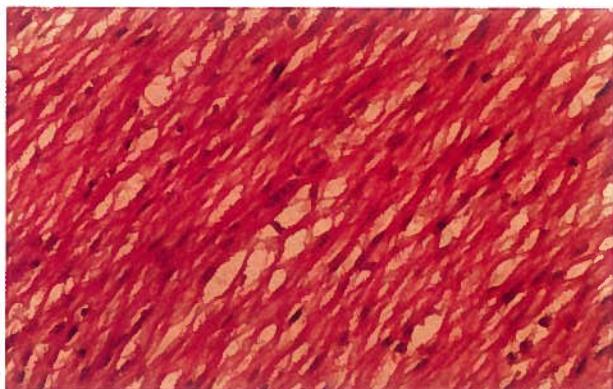


Fig. 3- Presença de astrócitos alongados, bipolares, agrupados em feixes, típico dos astrocitomas pilocíticos (HEx100).

Na sua maioria, são susceptíveis de ressecção completa estando associados com uma excelente sobrevida apresentando cura na quase totalidade dos casos. Segundo a literatura nas lesões parcialmente ressecadas a probabilidade de sobrevida aos 10 anos é de cerca de 70 a 80%, não existindo ainda um papel bem definido do uso rotineiro da RT nos astrocitomas pilocíticos irressecáveis ou residuais^{8,9}.

Uma casuística recente apresentando a experiência da Mayo Clinic sugere melhor sobrevida para os doentes adultos com astrocitomas pilocíticos residuais após cirurgia submetidos a RT pós operatória quando comparada á dos pacientes sujeitos apenas a ressecção parcial⁸. Shaw et al. relataram uma taxa de sobrevida aos 5 anos de 50% em doentes com astrocitomas pilocíticos submetidos sómente a cirurgia (ressecção parcial ou biópsia) comparada com 85% do grupo que recebeu RT pós-operatória^{9,10}.

O benefício da Radioterapia pós-operatória nos astrocitomas pilocíticos parcialmente ressecados permanece no entanto um assunto não devidamente esclarecido ainda com muitas incertezas, pelo que a sua instituição deverá apenas ser considerada nas lesões sintomáticas irressecáveis ou em progressão sem viabilidade de reexcisão.

ASTROCITOMAS DE GRAU II

Os astrocitomas de grau II surgem maioritariamente na 3ª e 4ª décadas de vida e representam 25% a 30% de todos os gliomas hemisféricos. Os astrocitomas fibrilares difusos são os mais frequentes deste grupo. O quadro clínico está evidentemente dependente da localização do tumor sendo no entanto a sintomatologia mais comum as crises convulsivas que ocorrem em mais de metade dos doentes.

Típicamente o tumor é evidenciado na TAC como uma lesão hipodensa não captante e com efeito de massa; na RM a lesão tem baixa intensidade nas imagens pesadas em T1 e uma intensidade aumentada nas imagens pesadas em T2 sendo muitas vezes difícil a distinção entre tumor e edema peritumoral (Figura 4 A e B).

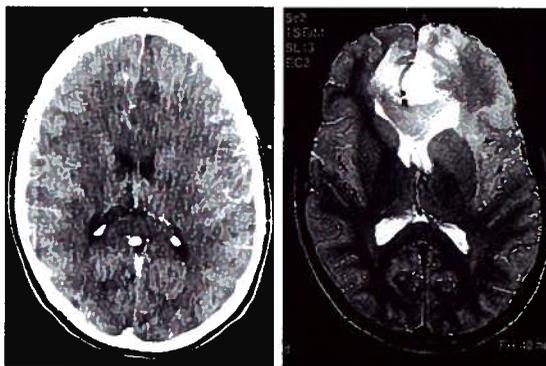


Fig. 4 A e B- Astrocitoma fibrilar difuso frontal esquerdo apresentando a TAC uma lesão hipodensa não captante de limites mal definidos e com marcado efeito de massa; na RM é caracterizada por uma imagem de intensidade aumentada quando pesada em T2 e sem significativa captação de contraste.

Microscópicamente são mais densamente celulares e mais amplamente infiltrativos sendo muitas vezes difícil reconhecer os bordos tumorais e sendo frequentemente identificadas células neoplásicas no tecido normal vizinho (Figura 5).

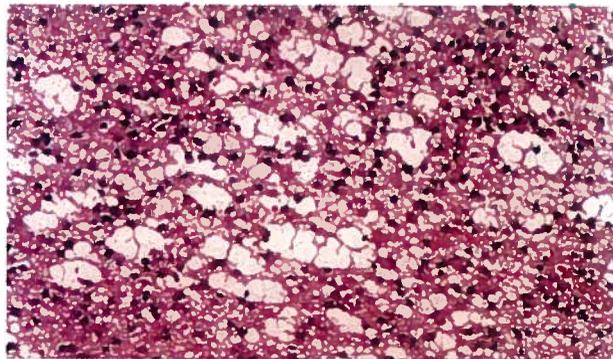


Fig. 5- Imagem histológica revelando um padrão de densidade celular mais proeminente de astrócitos fibrilares formando uma rede apertada, onde se identificam numerosos microquistos (HEx50).

Os astrocitomas não pilocíticos são lesões difusas, infiltrativas, difíceis de ressecar totalmente e a subsequente transformação maligna ocorre numa considerável percentagem dos casos. Os astrocitomas comuns são incuráveis mesmo com excisão completa como evidenciado pelos 11% da taxa de sobrevida aos dez anos numa série de doentes tratados cirurgicamente⁹. A Radioterapia consiste na única terapêutica adjuvante que tem evidenciado até á data algum benefício em termos de aumento de sobrevida em doentes com gliomas de baixo grau desfavoráveis (Quadro II).

O papel da quimioterapia (QT) nos gliomas de baixo grau permanece controverso. Na maioria das séries é referenciada a percentagem e o tipo de respostas á QT mas estas não tem tido qualquer influência na sobrevida livre de progressão de doença o que levanta dúvidas quanto á sua eficácia neste tipo de tumores^{21,22}.

São no entanto actualmente aguardados os resultados dos estudos investigacionais que estão a decorrer na União Europeia (SIOP- Societé Internationale d'Oncologie Pédiatrique) e na América do Norte (POG-Pediatric Oncology Group e CCSG-Children's Cancer Study Group) em que estudos de fase II baseados em carboplatinium estão a ser ensaiados em doentes com tumores sintomáticos, inoperáveis e/ou doença progressiva²³.

Na experiência da Mayo Clinic em 121 doentes com astrocitomas supratentoriais fibrilhares difusos, 19 doentes foram submetidos só a cirurgia, 67 a cirurgia e RT de baixa dose <53 Gy e em 35 a cirurgia e RT de alta dose >53 Gy verificando-se taxas de sobrevida aos cinco e dez anos respectivamente de 23% e 11% para o grupo da cirurgia, 47% e 21% para o grupo da cirurgia e RT de baixa dose e 68% e 39% para o grupo de RT de alta dose. Tratam-se de diferenças consideráveis e estatisticamente significativas^{9,10}.

O Mallinckrodt Institute da Universidade de Washington revelou na sua casuística que a taxa de sobrevida aos 5 anos diferia de 21% no grupo submetido apenas a cirurgia para 50% no grupo tratado com cirurgia associado a RT; nos adultos acima de 30 anos de idade o benefício aparente da sobrevida média com a associação da RT era triplo, aumentando de dois anos quando tratados apenas com a cirurgia para seis anos quando submetidos a cirurgia e RT¹.

A Universidade de San Francisco na Califórnia apresentou também na sua experiência um benefício francamente significativo do controlo local e sobrevida na instituição de RT pós operatória nos gliomas de grau II parcialmente ressecados²⁴.

Os resultados de uma revisão de séries retrospectivas

avaliando o impacto da RT nos oligodendrogliomas é apresentado no Quadro III. Numa meta-análise de vários estudos englobando 425 casos foi detectado um aumento de 14% de sobrevida aos 5 anos nos doentes tratados com cirurgia e RT pós operatória relativamente ao grupo submetido apenas a cirurgia³².

QUADRO III - revisão de séries avaliando o imposto da RT em Oligodendrogliomas

Autores	N° Doentes	Tratamento	Taxas de sobrevida		
			5 A (%)	10 A (%)	Média A
Shaw et al. ²⁵	63	C	25	25	2
		C + R <50 Gy	39	20	4.5
		C + R ≥50 Gy	62	31	7.9
Wallner et al. ²⁶	42	C	-	18	-
		C + R	-	56	-
Lindegard et al. ²⁷	170	C	27	-	2.1
		C + R	36	-	3
Gannett et al. ²⁸	41	C	-	36	-
		C + R	-	46	-
Bullard et al. ²⁹	71	C	48	-	-
		C + R	54	-	-
Pailax et al. ³⁰	63	C	-	-	3
		C + R	-	-	7.6
Sheline et al. ³¹	36	C	31	-	-
		C + R	85	-	-

C = Cirurgia parcial; R = Radioterapia adjuvante

Também no que se refere aos oligoastrocitomas mistos os benefícios são de facto evidentes com a associação da RT á cirurgia de acordo com os resultados de um estudo recentemente publicado na literatura em que a sobrevida dos doentes aos cinco e dez anos foram respectivamente de 71% e 34% para o grupo submetido á terapêutica radiógena e de 34% e 21% para os doentes submetidos unicamente a cirurgia³³.

Com o objectivo de se poder dar uma resposta adequada sobre as vantagens da instituição da RT adjuvante, do seu *timing* e da dose total óptima e de forma a se poderem tirar conclusões determinantes relativamente aos benefícios da associação desta terapeutica decorreram e estão ainda a decorrer ensaios clínicos randomizados prospectivos de fase III delineados por grupos europeus e norte americanos^{2,9,34}. Ambos tem incluído um grupo para os *non-belivers* em que os doentes são submetidos apenas a cirurgia administrando-se a RT apenas na fase de progressão tumoral (Quadro IV).

A EORTC-European Organization for Research and Treatment of Cancer (Radiotherapy Group) distribuiu aleatoriamente doentes em dois grupos de randomização. O Hospital de Santa Maria (Lisboa) participou neste ensaio com cerca de 35 doentes e onde foram randomizados 379 pacientes com gliomas de baixo grau parcialmente ressecados para serem submetidos a RT de baixa dose 45 Gy ou de alta dose 59.4 Gy com campos focais ou localizados. Os resultados preliminares foram recentemente publicados tendo sido demonstrado neste estudo e até ao

QUADRO IV - Estudos prospectivos randomizados no tratamento dos gliomas supratentoriais de baixo grau

EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer)	Astrocitoma Comum Oligoastrocitoma Oligodendroglioma	} menos do que } ressecção total	R	vigilância
			R	54 Gy/30 fr
MAYO-NCCTG	Astrocitoma pilocítico -Ressecção macroscópica total -Ressecção subtotal radical -Ressecção parcial	}	R	vigilância
			R	50.4 Gy/28 fr
				64.8 Gy/36 fr
BTCG-RTOG (Brain Tumor Cooperative Group - Radiation Therapy Oncology Group)	Astrocitoma comum Oligoastrocitoma Oligodendroglioma	} ressecção cirurgica } de qualquer grau	R	vigilância
			R	54 Gy/30 fr

R = Randomização

momento uma falta de evidência da relação dose-resposta³⁴. A taxa de sobrevida aos cinco anos global de ambos os grupos foi de 58%. O tamanho do tumor e a classificação do parâmetro T de estadiamento TNM proposto no protocolo revelaram-se como os mais importantes factores de prognóstico analisados. Será todavia necessário um recuo superior para se tirarem conclusões definitivas assim como aguardar os resultados dos outros ensaios em curso.

Actualmente estes doentes tem vindo a ser tratados na maioria dos centros com a construção e o uso de máscaras individuais de imobilização ou de sistemas recolocáveis de estereotaxia de modo a garantir um posicionamento correcto em condições fidedignas de reproductibilidade diária e fundamental para uma localização precisa do volume tumoral. A técnica de planeamento exige a realização de uma TAC com os referidos sistemas e, sempre que possível, a fusão de imagens de TAC e de RM para melhor definição do volume a irradiar. Com uma reconstrução em 3-D é efectuado um estudo dosimétrico tridimensional o qual estabelecerá uma delimitação precisa e rigorosa do referido volume alvo a tratar constituído pelo tumor e uma margem de 1 a 1.5 cm, possibilitando a realização de protecções adequadas e promovendo uma constituição ideal das portas de entrada e do nº de campos de irradiação de modo a evitar estruturas eloquentes mais

radiossensíveis com um menor grau de tolerância às radiações ionizantes (Figura 6). O fraccionamento habitualmente usado é de 1.8 a 2 Gy por fracção diária e por ciclo e a dose total administrada é de 55 a 60 Gy consoante o volume tumoral residual e até uma determinação exacta da dose total ideal através dos estudos em curso e acima referenciados.

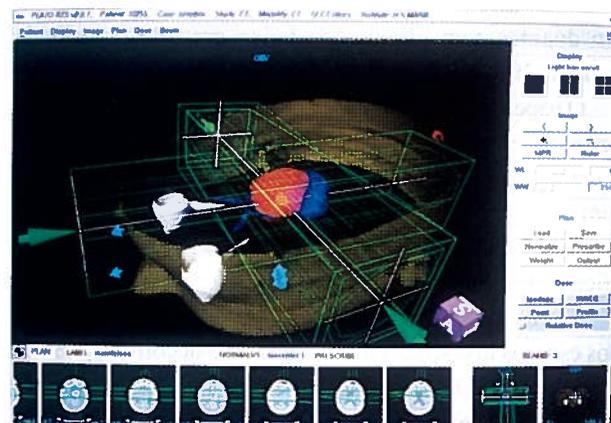


Fig. 6- Reconstrução 3-D do volume alvo a tratar visualizando-se a entrada dos campos de irradiação com protecções conformacionadas ao tumor de forma a evitar as estruturas eloquentes (os globos oculares, o quiasma óptico e o tronco cerebral).

Mais recentemente a implementação da simulação virtual e do planeamento inverso assim como o desenvolvimento tecnológico de modernos Aceleradores Lineares com colimadores dinâmicos micro-multifolhas para RT conformacional, permitindo o arranjo de múltiplos campos não coplanares e com feixes de irradiação de intensidade modulada tem a potencialidade de poder vir a melhorar a relação terapêutica.

Em casos seleccionados com tumores de pequenas dimensões tem sido preconizadas técnicas de Radioterapia estereotáxica conformacional com o uso de várias fracções ou apenas de uma única fracção de alta dose como sobreimpressão, técnica denominada de Radiocirurgia estereotáxica promovendo resultados promissores³⁵⁻³⁷.

Todas as técnicas modernas de RT tendem a estabelecer uma conformidade do volume tratado ao alvo definido e minuciosamente localizado e a promover a minimização da irradiação dos tecidos normais adjacentes ao tumor criando um elevado gradiente de dose entre ambas as estruturas tumoral e normal (Figura 8).

SÃO OS RISCOS DA MORBILIDADE DA RT MAIS RELEVANTES QUE OS POTENCIAIS BENEFÍCIOS?

O segundo argumento em discussão contrariando o

uso da RT fundamenta-se na sua elevada morbidade registada essencialmente de casuísticas antigas e de outras patologias. As complicações das terapêuticas administradas aos doentes com gliomas de baixo grau, quer da cirurgia, quer da RT, e sobretudo a qualidade de vida dos sobreviventes têm sido de uma forma geral mal caracterizadas na literatura sendo raras as casuísticas que as abordam com pormenor. A morbidade terapêutica tem sido deficientemente definida na maioria das séries cirúrgicas apesar de reportada como cerca de 30%, enquanto a mortalidade se referencia da ordem dos 5% a 6.5%^{15,17,18}. No entanto é provável que entre outros factores estas taxas devam estar relacionadas com a experiência das equipas de neurocirurgiões, do mesmo modo que a morbidade em Radioterapia está igualmente directamente relacionada com a experiência dos centros, as técnicas de irradiação e a tecnologia utilizada.

No que diz respeito á toxicidade tardia tais como radionecrose, demência, disfunção cognitiva e tumores secundários são complicações que se encontram descritas na literatura ocorrendo quer em crianças quer em adultos³⁸⁻⁴⁰. O déficite do índice de inteligência em crianças submetidas a RT para tumores cerebrais tem sido reportada relevando-se uma maior neurotoxicidade crónica para os doentes com idades mais jovens⁴⁰.

Estas complicações que dependem igualmente de outros factores como a dose total, dose por fracção, dimensões dos campos de irradiação e do volume de tecido cerebral normal não afectado pelo tumor incluído dentro da região de alta dose deverão ser pouco comuns se atendermos ás técnicas modernas de irradiação e se forem implementados os princípios radioterapêuticos actualmente preconizados, i.e., um planeamento adequado baseado por TAC e/ou RM, uma centragem rigorosa do tratamento com os sofisticados métodos de confirmação hoje disponíveis, o uso de campos limitados englobando o tumor e uma margem limitada de 1 a 1.5 cm, a administração de doses diárias de 1.8 a 2 Gy e doses totais de 50 a 60 Gy.

A morbidade da RT nos gliomas de baixo grau também não tem sido devidamente relatada, nem pormenorizadamente analisada nos estudos retrospectivos publicados na literatura sendo frequentemente referenciada da experiência adquirida da associação da quimioterapia com a irradiação encefálica total; tem igualmente sido abordada em casuísticas de doentes com gliomas de alto grau submetidos a altas doses de radiação, com extensos campos e muitas vezes com técnicas e radiações de energias inadequadas sendo difícil a caracterização da sintomatologia e das sequelas devida á própria terapêutica ou á doença de base^{38,39}.

Dois estudos recentes tem avaliado os efeitos secundários e a qualidade de vida dos doentes submetidos a RT externa por gliomas de baixo grau^{41,42}. Num foram analisados três grupos com técnicas standardizadas de testes de avaliação do estado neurológico, neuropsicológico, função cognitiva e estado de humor. Os resultados revelaram que comparado com um grupo de controlo de adultos com doença de Hodgkin e leucémia linfática crónica os doentes com gliomas de baixo grau apresentavam significativamente mais disfunção cognitiva e sofriam mais frequentemente de fadiga e de estados de depressão. Não houve no entanto qualquer diferença entre estes doentes com gliomas de baixo grau que receberam ou não RT tendo sido concluído que não seria a terapêutica radiogénica a causa daquelas perturbações e que não teria um impacto negativo na qualidade de vida dos doentes⁴¹. O outro englobando um maior número de casos e tratando-se de um ensaio randomizado revelou excelentes índices de qualidade de vida em dois grupos de doentes tratados com doses totais de radiação nomeadamente 45 Gy e 59.4 Gy⁴². Em ambos os estudos não houve registo de efeitos secundários ou sequelas graves.

Ainda no que respeita á incidência de sequelas radiogénicas retardadas graves como a radionecrose e os tumores secundários estas poderão ocorrer mas com um grau de probabilidade extremamente baixo.. A incidência de radionecrose numa série de 49 doentes submetidos a alta dose de RT (60 a 65 Gy) foi de 2 %⁴³. A ocorrência de segundos tumores induzidos pelas radiações é igualmente descrita na literatura como efeito secundário mas de incidência ainda mais raro. Numa extensa revisão de 600 doentes irradiados apenas se identificou um único caso de tumor induzido pelas radiações¹⁰. Estas complicações que dependem fundamentalmente da dose total, dose por fracção e volume de tecido de alta dose de irradiação deverão ser ainda cada vez mais raras se forem preconizados os princípios radioterapêuticos modernos que se tem vindo a referenciar

O impacto da RT na qualidade de vida dos doentes com gliomas de baixo grau tem sido posto em evidência no controlo da epilepsia intratável e na melhoria do status neurológico e funcional dos doentes^{44,45}.

Contrariamente ao argumento em análise sobre os elevados riscos da RT, um estudo retrospectivo do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de doentes com gliomas cerebrais sobreviventes a longo termo e livres de recidiva demonstrou que a Radioterapia cerebral focal com campos localizados não era uma terapêutica extremamente tóxica garantindo aceitáveis índices da função neuropsicológica e um regresso da maioria dos doentes á

sua actividade profissional, com um bom status performance e uma considerável função de memória⁴⁶. Outros artigos mais recentes tem vindo igualmente a confirmar a Radioterapia com campos limitados como uma terapêutica segura nos gliomas de baixo grau condicionando um baixo risco de disfunção cognitiva iatrogénica a longo termo⁴⁷.

CONCLUSÃO

Os doentes com gliomas cerebrais supratentoriais de baixo grau de malignidade parecem apresentar benefícios significativos em termos de sobrevida e qualidade de vida quando submetidos a Radioterapia adjuvante após ressecção parcial.

À luz dos conhecimentos actuais recomenda-se como terapêutica ideal a ressecção cirúrgica nos astrocitomas pilocíticos devendo a Radioterapia externa ser apenas considerada nas lesões irresssecáveis sintomáticas ou em progressão sem viabilidade de reexcisão. Já no que respeita aos astrocitomas de grau II face aos resultados de vários estudos prospectivos e até melhor definição terapêutica sugere-se a instituição imediata de Radioterapia nos tumores irresssecáveis e parcialmente ressecados.

A contribuição dos resultados dos ensaios randomizados recentemente finalizados ou a decorrer na Europa e nos EUA possibilitará um esclarecimento adequado e eventualmente definitivo sobre o posicionamento futuro da Radioterapia na abordagem terapêutica dos gliomas supratentoriais de baixo grau de malignidade.

A eficácia na definição dos limites e da localização das lesões através dos novos meios de imagem e a realização de uma Radioterapia selectiva com a moderna tecnologia actualmente disponível permite aumentar a relação terapêutica através de uma irradiação mais rigorosa do tumor e suas extensões evitando ao máximo o tecido cerebral normal. Consequentemente os potenciais riscos de toxicidade radiogénica subaguda ou tardia serão cada vez menos comuns quando utilizados os critérios de controlo de qualidade indispensáveis na prática de uma Radioterapia moderna.

Finalmente, o desenvolvimento de moduladores de resposta biológica, as modernas técnicas de cirurgia assistida por meios imagéticos e de neuronavegação, assim como as técnicas de RT de precisão com feixes convergentes acima referenciadas são sem dúvida as potencialidades terapêuticas que podem vir a desempenhar na actualidade o impacto mais importante no controlo local e na possível cura dos gliomas supratentoriais de baixo grau de malignidade.

BIBLIOGRAFIA

1. SHAW EG, SCHEITHAUER BW, O'FALLON JR: Management of supratentorial low-grade gliomas. *Oncology* 7:97-107, 1993.
2. SHAW EG: The low-grade glioma debate: evidence defending the position of early radiation therapy. *Clin Neurosurg* 42:488-494, 1995.
3. LUNSFORD LD, SOMAZA S, KONDZIOLKA D, FLICKINGER JC: Brain astrocytomas: biopsy, then irradiation. *Clin Neurosurg* 42:464-479, 1995.
4. MEDBERY CA III, STRAUSS KL, STEINBERG SM, CTELINGAM JD, FISHER WS: Low-grade astrocytomas: treatment results and prognostic variables. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15:837-841, 1988.
5. LUNSFORD LD, SOMAZA S, KONDZIOLKA D, FLICKINGER JC: Survival after stereotactic biopsy and irradiation of nonanaplastic, nonpilocytic astrocytoma. *J Neurosurg* 82:523-529, 1995.
6. POLLACK I, CLAASSEN D, AL-SHBOUL Q, JANOSKY JE, DEUTSCH M: Low-grade gliomas of the cerebral hemispheres in children: an analysis of 71 cases. *J Neurosurg* 82:536-547, 1995.
7. COAKLEY KJ, HOUSTON III J, SCHEITHAUER BW, FORBES G, KELLY PJ: Pilocytic astrocytomas: well-demarcated magnetic resonance appearance despite frequent infiltration histologically. *Mayo Clin Proc* 70:747-751, 1995.
8. FORSYTH AP, SHAW EG, SCHEITHAUER BW, O'FALLON JR, LAYTON DD, KATZMANN JA: Supratentorial pilocytic astrocytomas: a clinicopathologic, prognostic and flow cytometric study of 51 patients. *Cancer* 72:1335-1342, 1993.
9. SHAW EG, DAUMAS-DUPOURT C, SCHEITHAUER BW, GILBERTSON DT, O'FALLON JR, EARLE JD, LAWS ER, OKAZAKI H: Radiation therapy in the management of low-grade supratentorial astrocytomas. *J Neurosurg* 70:853-861, 1989.
10. SHAW EG, SCHEITHAUER BW, GILBERTSON DT: Postoperative radiotherapy of supratentorial low grade gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16:663-668, 1989.
11. GARCIA DM, FULLING KH, MARKS JE: The value of radiation therapy in addition to surgery for astrocytomas of the adult cerebrum. *Cancer* 55:919-927, 1985.
12. STAGE WS, STEIN JJ: Treatment of malignant astrocytomas. *Am J Roentgenol* 120:7-18, 1974.
13. MARSIA GW, GOFFINET DR, RUBINSTEIN LJ, BAGSHAW MA: Megavoltage irradiation in the treatment of gliomas of the brain and spinal cord. *Cancer* 35:1681-1689, 1988.
14. LEIBEL SA, SHELIN GE, WARA WM, BOLDREY EB, NIELSEN SL: The role of radiation therapy in the treatment of astrocytomas. *Cancer* 35:1551-1557, 1975.
15. LAWS ER, TAYLOR WF, BERGSTRALH EJ, OKAZAKI H, CLIFTON MB: The neurosurgical management of low-grade astrocytoma. *Cl Neurosurg* 33:575-588, 1986.
16. FAZEKAS JT: Treatment of grades I and II brain astrocytomas: The role of radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2:661-666, 1977.
17. MCCORMACK B, MILLER D, BUDZILOVICH G, VOORHEES G, RANSOHOFF J: Treatment and survival of low-grade astrocytoma in adults 1977-1988. *Neurosurgery* 31:636-642, 1992.
18. NORTH C, NORTH R, EPSTEIN J, PIANTADOSI S: Low grade cerebral astrocytoma: survival and quality of life after radiation therapy. *Cancer* 66:6-14, 1990.

19. PHILIPPON J, CLEMENCEAU SH, FAUCHON FH, FONCIN JF: Supratentorial low-grade astrocytomas in adults. *Neurosurgery* 32:554-559, 1993.
20. SHIBAMOTO Y, KITAKABU Y, TAKAHASHI M, YAMASHITA J, ODA Y, KIKUCHI H, ABE M: Supratentorial low-grade astrocytoma: correlation of computed tomography findings with effect of radiation therapy and prognostic variables. *Cancer* 72:190-195, 1993.
21. PACKER RJ, LANGE B, ATER J, NICHOLSON HS, ALLEN J, WALKER R, PRADOS M, JAKACKI R, REAMAN G, NEEDLES MN, PHILLIPS PC, RYAN J, BOYETT JM, GEYER R, FINLAY J: Carboplatin and vincristine for recurrent and newly diagnosed low-grade gliomas of children. *J Clin Oncol* 11:850-856, 1993.
22. PACKER RJ, ATER J, ALLEN J, PHILLIPS PC, GEYER R, NICHOLSON HS, JAKACKI R, KURCZYNSKI E, NEEDLE M, FINLAY J, REAMAN G, BOYETT JM: Carboplatin and vincristine chemotherapy for children with newly diagnosed progressive low-grade gliomas. *J Neurosurg* 86:747-754, 1997.
23. FREEMAN CR, FARMER J-P, MONTES J: Low-grade astrocytomas in children: evolving management strategies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 41:979-987, 1998.
24. WARA WM: Radiation therapy for brain tumors. *Cancer* 55:2291-2295, 1985.
25. SHAW EG, SCHEITHAUER BW, O'FALLON JR, TAZELAAR HD, DAVIS DH: Oligodendrogliomas: the Mayo Clinic experience. *J Neurosurg* 76:428-434, 1992.
26. WALLNER KE, GONZALES M, SHELINE GE: Treatment of oligodendrogliomas with or without postoperative irradiation. *J Neurosurg* 68:684-688, 1988.
27. LINDEGAARD K, MORK SJ, EIDE GE, HALVORSEN TB, HATLEVOLL R, SOLGAARD T, DAHL O, GANZ J: Statistical analysis of clinicopathological features, radiotherapy, and survival in 170 cases of oligodendroglioma. *J Neurosurg* 67:224-230, 1987.
28. GANNETT DE, WISBECK WM, SILBERGELD DL: The role of postoperative irradiation in the treatment of oligodendroglioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30:567-573, 1994.
29. BULLARD DE, RAWLINGS CE, PHILLIPS B, COX EB, SCHOLD SC, BURGER P, HALPERIN EC: Oligodendroglioma: analysis of the value of radiation therapy. *Cancer* 60:2179-2188, 1987.
30. PAILAS JE, COMBALBERT A, BERNARD-BADIER P: Etude sur l'évolution des oligodendrogliomes de l'encephale: a propos d'une serie operatorie de 34 cases. *Acta Neurol Psych Belg* 64:537-551, 1964.
31. SHELINE GE, BOLDREY E, KARLSBURG P: Therapeutic considerations in tumors affecting the central nervous system: Oligodendrogliomas. *Radiology* 82:84-89, 1964.
32. SHIMIZU KT, TRAN LM, MARK RJ, SELCH MT: Management of oligodendrogliomas. *Radiology* 186:569-572, 1993.
33. SHAW EG, SCHEITHAUER BW, O'FALLON JR, DAVIS DH: Mixed oligoastrocytomas: a survival and prognostic factor analysis. *Neurosurg* 34:577-582, 1994.
34. KARIM ABMF, MAAT B, HATLEVOLL R, MENTEN J, RUTTEN EHJ, THOMAS DGT, MASCARENHAS F, HORIOT JC, PARVINEN LM, REIJN M, JAGER JJ, FABRINI MG, ALPHEN AM, HAMERS HP, GASPAR L, NOORDMAN E, PIERART M, GLABBEKE M: A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) study 22844. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36:549-556, 1996.
35. FREEMAN CR, SOUHAMI L, CARON J-L, VILLEMURE J-G, OLIVIER A, MONTES J, FARMER J-P, PODGORSK EB: Stereotactic external beam irradiation in previously untreated brain tumors in children and adolescents. *Med Pediatr Oncol* 22:173-180, 1994.
36. SOMAZA SC, KONDZIOLKA D, LUNSFORD LD, FICKLINGER JC, BISSONETTE DJ, ALBRIGHT LA: Early outcomes after stereotactic radiosurgery for growing pilocytic astrocytomas. *Pediatr Neurosurg* 25:109-115, 1996.
37. TARBELL NJ, LOEFFLER JS: Recent trends in the radiotherapy of pediatric gliomas. *J Neurooncol* 28: 233-244, 1996.
38. HOCHBERG FH, SLOTNICK B: Neuropsychologic impairment in astrocytoma survivors. *Neurology* 30:172-177, 1980.
39. IMPERATO JP, PALEOLOGOS NA, VICK NA: Effects of treatment on longterm survivors with malignant astrocytomas. *Ann Neurol* 28:818-822, 1990.
40. PACKER RJ, SUTTON LN, ATKINS TE, RADCLIFFE J, BUNIN GR, D'ANGIO G, SIEGEL KR, SCHUT L: A prospective study of cognitive function in children receiving whole-brain radiotherapy and chemotherapy: 2-years results. *J Neurosurg* 70:707-713, 1989.
41. TAPHOORN MJB, KLEIN-SCHIPHORST A, SNOEK FJ, LINDEBOOM J, WOLBERS JG, KARIM ABMF, HUIJGENS PC, HEIMANS JJ: Cognitive functions and quality of life in patients with low-grade gliomas: The impact of radiotherapy. *Ann Neurol* 36:48-54, 1994.
42. KIEBERT GM, CURRAN D, AARONSON, BOLLA M, RUTTEN EHJ, NORDMAN E, SILVESTRE ME, PIERART M, KARIM ABMF: Quality of life after radiation therapy of cerebral low-grade gliomas of the adult: results of a randomised phase III trial on dose response (EORTC Trial 222844). *Eur J Cancer* 34:1902-1909, 1998.
43. SHAW EG: Low grade gliomas: to treat or not treat? A radiation oncologist's viewpoint. *Arch Neurol* 47:1138-1139, 1990.
44. ROGERS LR, MORRIS HH, LUPICA K: Effect of cranial irradiation on the seizures frequency in adults with low-grade astrocytomas and medically intractable epilepsy. *Neurology* 43:1599-1601, 1992.
45. SOFFIETTI R, BORGOGNONE M, NOBILE M, RUDÀ R, VASARIO D: Effect of radiotherapy on seizure frequency in patients with low grade astrocytomas and epilepsy. *Neurology* 50:A379-A380, 1998.
46. KLEINBERG L, WALLNER K, MALKIN MG: Good performance status of long-term disease-free survivors of intracranial gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 26:129-133, 1993.
47. VIGLIANI MC, SICHEZ N, POISSON M, DELATTRE JY: A prospective study of cognitive functions following conventional radiotherapy for supratentorial in young adults: 4-years results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 35:527-533, 1996.