

# CONHECIMENTO ACTUAL SOBRE COMPLICAÇÕES *MAJOR* Após Irradiação Cerebral Total ou Radiocirurgia

Fátima AMARAL

## RESUMO

A radioterapia cerebral visa o controlo da(s) lesão(ões) patológica(s) bem como evitar o dano de estruturas críticas. Todavia, podem ocorrer complicações.

A função neurocognitiva está frequentemente envolvida deteriorando a qualidade de vida.

Poupar tanto quanto exequível o hipocampo e/ou outras estruturas críticas como seja a unidade motora poderá reduzir a disfunção neurocognitiva, o compromisso motor e outras complicações que podem ocorrer após radioterapia holocraniana ou radiocirurgia.

## SUMMARY

### CURRENT KNOWLEDGE ON *MAJOR* COMPLICATIONS

#### **After Whole Brain Radiotherapy or Radiosurgery**

Brain radiotherapy aims at controlling the pathological lesion(s) as well as avoiding damaging critical structures. However, side effects may occur.

Neurocognitive function is often involved impairing quality of life. This dysfunction is among the most frequent complications of brain irradiation.

Sparing as much as feasible hippocampus and/or other critical structures like the motor unit might reduce neurocognitive dysfunction, motor disturbance and other complications occurring after whole brain radiotherapy or radiosurgery.

F.A.: Serviço de Radioterapia.  
Instituto Português de Oncologia de Coimbra, Coimbra

© 2010 CELOM

## INTRODUÇÃO

Com a abordagem multidisciplinar na terapêutica das lesões cerebrais, equilibrada na cada vez maior selectividade e definição de grupos de risco, torna-se crucial reflectir sobre a qualidade de vida e a expectativa de vida dos doentes submetidos a irradiação cerebral. Neste sentido, é iminente reavaliar as complicações da radioterapia holocraniana (RTHC) e da radiocirurgia (RC) em sobreviventes, e, encontrar soluções.

No que diz respeito à radioterapia holocraniana (RTHC), há a considerar que podem ocorrer alterações da função neurocognitiva (FNC) em sobreviventes a longo prazo. Estes efeitos são tardios e ocorrem geralmente 6 a 24 meses após a radioterapia<sup>1</sup>. Apesar de várias áreas do cérebro influírem na função neurocognitiva (FNC), pensa-se que as células estaminais do hipocampo sejam responsáveis pela neurogénese após RTHC<sup>2</sup>.

Em relação à radiocirurgia, a necrose rádica destaca-se entre os seus efeitos nefastos tardios, ocorrendo habitualmente a partir dos três meses subsequentes à RC<sup>3</sup>. Quanto aos factores envolvidos na sua etiologia destacam-se o volume de tratamento e a dose de radiação, entre outros<sup>4</sup>. Esta complicação pode resolver com corticoesteróides, pode requerer cirurgia e eventualmente pode ser irreversível.

No entanto é necessário não esquecer que além da radioterapia, outras causas de sinais e sintomas *idênticos* ou que condicionam as complicações da radioterapia incluem: quimioterapia, cirurgia, características do tumor, comorbilidade neurológica e outras doenças<sup>5</sup>.

Pretende-se abrir o horizonte a alternativas, no âmbito da radioterapia, capazes de responder à problemática das complicações decorrentes de RTHC ou RC cerebral.

### Desenvolvimento

Serão abordadas individualmente as complicações *major* da RTHC e da RC e eventuais estratégias no âmbito da radioterapia.

Uma das diferenças entre RTHC e RC é o esquema terapêutico. Em RTHC são administradas várias fracções de radiação com uma determinada dose de radiação por fracção enquanto em RC é veiculada numa única fracção de radiação uma dose muito superior (relativamente à dose por fracção e não relativamente à dose total da RTHC).

### Radioterapia Holocraniana

Em radioterapia o fraccionamento pode abrir a janela terapêutica entre o controlo tumoral e os efeitos secundários no sentido de um benefício em termos de controlo tumoral. Tal é classicamente fundamentado com base na

redistribuição, na radiosensibilidade e num incremento da reoxigenação (em níveis favoráveis à acção da radiação).

Outros factores subjacentes nomeadamente a instabilidade genómica e a maior ou menor capacidade de adaptação tumoral ao agente terapêutico (radiação ionizante) e ao meio ambiente envolvente, encontram-se também profundamente radicados no mecanismo de resposta tumoral, constituindo desta feita uma dimensão ao nível da biologia molecular a qual tem, sem dúvida, uma tradução ao nível dos cinco R da radiobiologia, alguns previamente citados.

Outro conceito importante na compreensão do efeito da RTHC nasce da relação entre a viabilidade celular e a dose de radiação, ambas relacionadas na fórmula linear quadrática  $P(\text{suivival}) = \exp(-\alpha D - \beta D^2)$ , em que  $P(\text{suivival})$  representa a fracção de sobrevivência, o coeficiente  $\alpha$  se relaciona com a dose linear e o coeficiente  $\beta$  com o quadrado da dose<sup>3,6</sup>. As células tumorais têm uma resposta aguda (*ratio*  $\alpha/\beta$  elevado), enquanto o parênquima cerebral normal é um tecido de resposta tardia (*ratio*  $\alpha/\beta$  reduzido). Cite-se como exemplo o caso particular do hipocampo cujo *ratio*  $\alpha/\beta$  se estima em dois Gy. Neste sentido, o princípio de que o tecido cerebral normal é susceptível à radiação justifica a possibilidade de aparecimento das complicações com doses e fraccionamentos eficazes para a lesão cerebral.

Integrando estas informações no contexto, pode considerar-se que a maior ou menor capacidade de resposta tumoral poderá ser mais favorável a um fraccionamento de uma dada dose total ao longo do tempo com uma menor dose por fracção do que em esquemas de dose única, desde que na sua aplicação prática seja tida em conta a tolerância dos tecidos normais.

Os efeitos da RTHC apresentam um comportamento bipolar.

Por um lado, a RTHC a metástases cerebrais permite a paliação de sintomas, retardando o declínio da FNC, através do controlo intracraniano.

Por outro lado, e no pólo oposto, a RTHC pode ser responsável por efeitos tóxicos.

Os efeitos secundários da RTHC estratificam-se em função da sua erupção temporal. Entre os efeitos agudos, os quais se podem manifestar dentro de poucas horas após a primeira fracção de radioterapia, destacam-se: cefaleias e náuseas atribuíveis ao edema cerebral induzido por radioterapia (entre outras)<sup>7</sup>. Quanto às reacções subagudas estas manifestam-se sensivelmente a partir das duas a seis semanas após a RTHC. Assim, podem ocorrer alterações da FNC, sonolência, letargia e encefalopatia focal<sup>8</sup> que são geralmente e totalmente reversíveis. Quanto às

sequelas tardias que surgem geralmente seis a 24 meses após a RTHC<sup>1</sup>, contam-se efeitos neurocognitivos, endocrinológicos, carcinogénicos e vasculares. Estes efeitos, são frequentemente irreversíveis e, nomeadamente as alterações da FNC, são classicamente relacionados com leucoencefalopatia.

Em termos clínicos a deterioração da FNC resultante em parte da RTHC, traduz-se por: estado confusional crónico, déficits de atenção, perda de memória, disfunção emocional e, em casos mais graves, poderão ocorrer: demência, abulia, estupor e coma<sup>1</sup>.

Na prática clínica há medidas terapêuticas disponíveis para contornar esses sinais e sintomas. De facto os corticosteróides e em fase aguda o manitol e os diuréticos, podem influenciar potencialmente a função neurocognitiva. Recentemente, Shaw et al<sup>9</sup> relataram que o donepezil (medicamento utilizado na doença de Alzheimer) melhora a função cognitiva, todavia em relação à sua prescrição após RTHC com esse intuito, é necessária investigação adicional. Isto, inclusivamente, numa tentativa de discernir o mecanismo de acção da acetilcolina neste caso concreto e assim abrir o horizonte para novos fármacos mais específicos.

No entanto, apesar destas armas terapêuticas, os sinais e sintomas referidos, sobretudo os relativos à FNC frequentemente mantêm-se/recorrem/surgem numa fase tardia sendo muitas vezes irreversíveis, evidenciando um sério rebate na qualidade de vida do doente.

Assim, sistematizando, numa abordagem clínica e imagiológica há a diferenciar a evidência de alteração da FNC por falência da RTHC e a sua manifestação como complicação da RTHC.

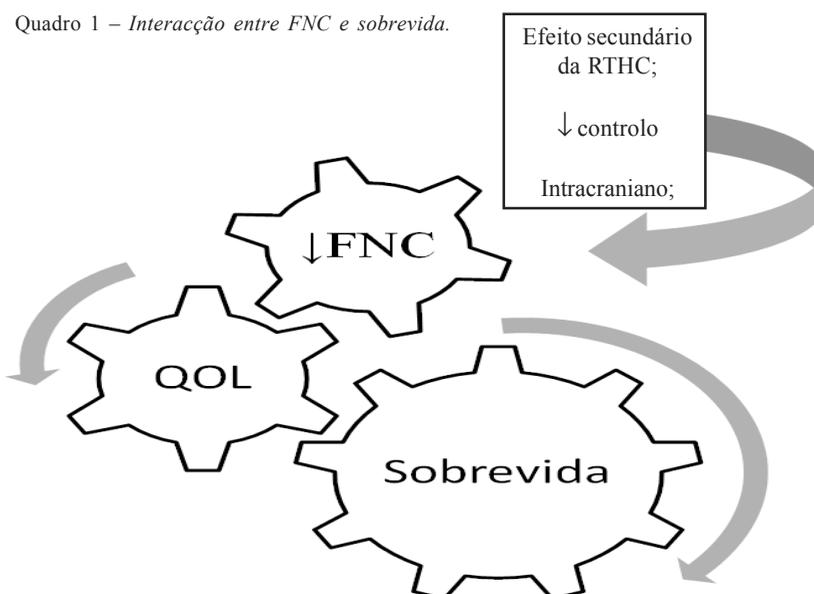
Neste sentido, será útil questionar se a deterioração da FNC, numa fase inicial, é mais provavelmente a favor de progressão cerebral, de efeito secundário da radiação ou de ambos (e com que peso) sendo que esta se pode traduzir clinicamente, mesmo antes da sua objectivação radiográfica<sup>10</sup>. O mesmo é de interrogar a respeito do significado da evolução clínica da doença ao longo da restante exposição à radiação ionizante e no decurso dos seus efeitos terapêuticos e secundários. A resposta a estas questões, não só em termos de probabilidades mas também coadjuvada pela identificação de possíveis sinais de alerta (desde o nível bioquímico, genético, tradução clínica ou até à tradução imagiológica) considerados

adequados e viáveis para alcançar uma resposta na prática, é fundamental visto que a terapêutica apropriada ou os critérios observados na sua administração (exemplo: posologia) dependem da mesma. Reitero uma das frases introdutórias afirmando ser fundamental ponderar atentamente a qualidade de vida e a expectativa de vida destes doentes (e, naturalmente, dos restantes doentes oncológicos).

A avaliação da FNC pode ser efectuada por exemplo por: testes de memória, por testes de função de coordenação motora e de motricidade fina. O Mini Mental State Examination (MMSE) é comumente utilizado mas tem sido criticado por apresentar reduzida especificidade e reduzida sensibilidade<sup>1</sup> quando se pretendem discernir com elevada precisão distúrbios da FNC isentos, na sua etiopatogenia, de outras variáveis confundentes. Será a sua tradução clínica distinta?

No que diz respeito à identificação de alterações anatómicas e clínicas decorrentes da RTHC, a constatação de leucoencefalopatia é por vezes mais precoce<sup>1</sup> do que sensibilidade do MMSE reconhecido como falível em certos casos no diagnóstico de alterações da função neurocognitiva. Existe também a noção de que em certos casos de objectivação de alterações imagiológicas, não existe tradução clínica. Com efeito, verifica-se que ambas as alterações não se relacionam linearmente. Tal levanta questões como: Qual o significado da leucoencefalopatia? Qual(ais) as melhores ferramentas para avaliação de distúrbio da FNC ou como incrementar a sensibilidade e especificidade dos instrumentos de avaliação? Qual a interpre-

Quadro 1 – Interação entre FNC e sobrevida.



FNC – função neurocognitiva; RTHC – Radioterapia holocraniana; QOL – qualidade de vida;

tação temporal da evolução clínica destes doentes quando submetidos a RTHC (atendendo às questões colocadas em parágrafo prévio deste sub capítulo), entre outras.

Segundo uma publicação de Gutiérrez et al<sup>12</sup> o período de tempo mediano para o declínio da FNC no seu universo de doentes (particularmente no que concerne à função de coordenação motora e motricidade fina) foi maior naqueles doentes com melhor resposta, isto é, maior involução da(s) metástase(s) cerebral(ais) avaliada por ressonância magnética. Contudo, a alteração das funções de memória foi tendencialmente mais precoce.

Existe uma interação entre a deterioração da FNC e a qualidade de vida<sup>10,13</sup>. Ghia et al<sup>10</sup> são um exemplo de autores que assumem a existência de uma relação entre a qualidade de vida e a sobrevida mediana neste universo de doentes. Assim, ao contrariar a deterioração da FNC poderá ser possível melhorar concomitantemente a qualidade de vida e a sobrevida mediana destes doentes.

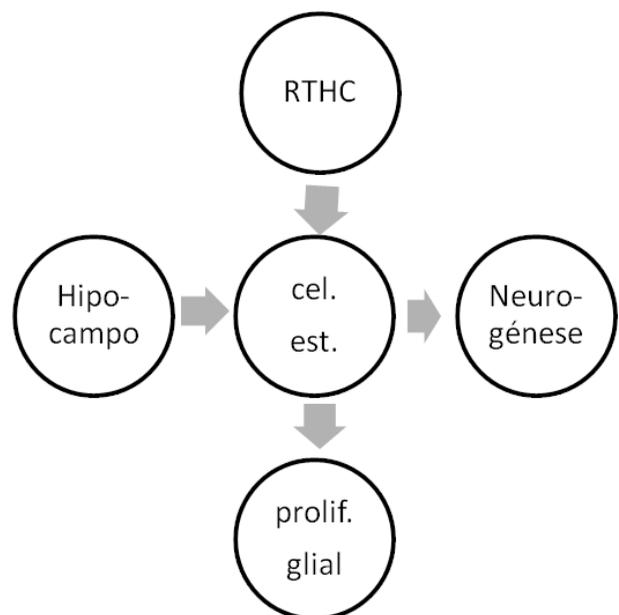
Um dos objectivos da RTHC é alcançar o controlo tumoral. Todavia, devem ser estudadas estratégias de optimização da preservação da função neurocognitiva visando, em virtude do conhecimento actual e com prudência, doentes seleccionados. Se o bom senso (qualidade do tratamento vs recursos disponíveis e meios de acção) apontar para uma estratégia de preservação de estruturas altamente críticas em detrimento de uma maior selectividade na conformação (mesmo por algum desconhecimento à luz do conhecimento actual quanto à *exacta* localização do alvo) parece legítimo enveredar, em doentes seleccionados, por essa opção. Atente-se nas dimensões que são ultrapassadas entre uma RTHC e uma RC, as quais se radicam naturalmente no contexto clínico. A identificação dos doentes que beneficiam desta abordagem radica no equilíbrio entre a expectativa de vida com qualidade de vida e o risco de indução de efeitos secundários. Tal é condicionado pelo objectivo da terapêutica. Um exemplo prático da coordenação clínica destas variáveis inclui a equação entre: número, dimensão e celeridade na instalação de metástase(s) cerebrais, edema a ela(s) associado, tipo histológico do tumor primário, idade biológica e aparente, restante enquadramento clínico incluindo: actividade do tumor primário (grau de controlo do mesmo), número de metástases extracranianas (se existirem), índice de Karnofsky, e, também tendo em conta outras terapêuticas, comorbilidades...

Após RTHC os doentes podem apresentar déficits progressivos graves nas funções do hipocampo<sup>14</sup>.

A deterioração da FNC poderá ser consequência de microangiopatias rádicas causadoras de isquémia ou enfarte de regiões críticas, nomeadamente localizadas no

hipocampo<sup>14</sup>. O processo desencadeado pela acção rádica induz alterações nos tecidos normais interpretadas frequentemente como inflamatórias. Quando é analisado o efeito da acção rádica localmente no contexto do hipocampo, constata-se uma diferenciação glial das células estaminais restantes nessa localização após a irradiação, o que impede por esse motivo a neurogénese<sup>2</sup>. Presume-se que esta provável fonte de reciclagem neuronal poderá fazer face aos efeitos secundários da radioterapia cerebral, entre os quais se destaca a deterioração da FNC, com particular ênfase, de acordo com alguns autores, para a memória<sup>13,15</sup>. Desta forma, poupar, na irradiação cerebral, o compartimento das células estaminais do hipocampo, poderá atrasar ou reduzir a gravidade dos déficits neurocognitivos.

Quadro 2 – Provável mecanismo envolvido na patogénese da disfunção neurocognitiva radioinduzida na RTHC



RTHC – Radioterapia holocraniana; cel. est. – células estaminais; prolif. glial – proliferação glial

No entanto, a forma e a localização central do hipocampo torna os planeamentos de RTHC convencional que revogam o hipocampo do volume alvo, subóptimos. Por seu lado, a tomoterapia helicoidal permite uma conformação da dose muito aceitável mesmo na presença de estruturas complexas. Posto isto, há que avaliar a relevância de poupar o hipocampo, considerando a necessidade de tratar o cérebro restante com uma dose equivalente à da RTHC convencional, e, se indicado, adicionar selectivamente uma dose de *boost* com radiocirurgia (por exemplo) à metastização cerebral.

Ghia et al<sup>15</sup> observaram que, no seu universo de 100 doentes com idades compreendidas entre 56 e 65 anos, o

volume de hipocampo era aproximadamente 0,5% do volume cerebral total. O objectivo dos autores foi avaliar com base nos suportes clínico, imagiológico e informático disponíveis num universo de 100 doentes com metastização cerebral previamente irradiados, a viabilidade de poupar o hipocampo em termos de localização das metástases no cérebro. Para o efeito, recorreram a tomoterapia. (A tomoterapia presentemente já é utilizada em RTHC para poupar o couro cabeludo). É de salientar que no delineamento de volumes os autores optaram por desenhar uma margem de 5 mm em redor do hipocampo (nem sempre isotrópica). Não é descrita a análise estatística dos dados. Todavia, os autores relatam neste artigo que em 84,4% dos casos se prevêem benefícios dessa poupança do hipocampo, sendo que em 15,2% poderá desenvolver-se uma metástase cerebral nesses 5 mm marginais e, caso esses doentes não evidenciem outra doença intracraniana activa colocam a possibilidade de salvamento por RC. Neste estudo verificou-se que a incidência de metástases cerebrais no hipocampo foi nula. Este facto poderá sustentar-se na arborização vascular cerebral, na sua dinâmica funcional e na aptidão e tropismo tumoral.

A poupança do hipocampo também poderá ser avaliada na radioterapia profilática do crânio. De facto, Cull et al<sup>16</sup>. Analisando o efeito da RTHC profilática em doentes com sobrevida superior a 2 anos, observaram que a RTHC está frequentemente associada a compromisso neurocognitivo a longo prazo. Tal sugere que mesmo com um esquema terapêutico profilático ao qual se acrescenta a expectativa de vida, estes doentes poderão beneficiar da máxima poupança exequível do hipocampo ao delinear as estruturas e ao planear o tratamento.

A RTHC poupadora do hipocampo requer, contudo, avaliação em ensaios clínicos. Esta técnica coloca ainda algumas questões. É necessário determinar o limiar de dose que o hipocampo pode receber, abaixo do qual a neurogênese é preservada. Outra questão que se pode colocar é relativa ao benefício de poupar parcialmente o hipocampo quando a metástase cerebral se encontra na sua proximidade (por exemplo, poupar apenas unilateralmente o hipocampo)<sup>15</sup>.

### Radiocirurgia

A proliferação celular é uma importante causa de falência da radioterapia ao que se associa a capacidade de adaptação tumoral ao meio (multifactorial). A capacidade do tumor responder ao tratamento tóxico acelerando a proliferação poderá ser compensada por um *boost* acelerado<sup>17</sup> ou, eventualmente, evitada por uma dose única elevada e eficaz de radiação.

Apesar de comprometer alguns conceitos radiobiológicos, já discriminados, referentes ao fraccionamento, a RC (em que é administrada uma elevada dose de radiação numa única fracção) destaca-se como arma terapêutica a nível cerebral, mesmo em patologias não oncológicas, porque o limiar de dose considerado *relevante* é administrado num volume pequeno, consistindo num tratamento altamente conformado.

A necrose rádica é a sua principal complicação ocorrendo tipicamente três ou mais meses após o tratamento<sup>3</sup>.

As curvas de risco de necrose rádica sugerem um limiar de risco de n% para a ocorrência de necrose rádica, em função da dose de radiação administrada a um determinado volume, em que n varia em função da metodologia empregue pelos autores.

Kjellberg e Abe<sup>18</sup> bem como Flickinger<sup>19</sup> desenvolveram curvas de risco para necrose rádica. Chin et al<sup>20</sup> confrontaram os seus resultados com os dos autores acima mencionados chegando a um risco de 5% de isoefeito (previsto como 1% por Kjellberg e Abe para a sua curva) e um risco de 3% relativamente à linha de isoefeito apresentada por Flickinger (o que corresponde ao risco atribuído por Flickinger à sua curva). É de salientar que os primeiros autores recorreram a bases teóricas, a dados obtidos de animais e a alguma informação clínica limitada, enquanto Chin et al se fundamentaram em informação clínica.

Os factores de risco mais importantes na etiologia da necrose rádica após RC são: o volume de tratamento e a dose de radiação<sup>4</sup>.

Em relação aos factores supracitados, ambos estão inter-relacionados no processo que desencadeia a radionecrose, sendo que a sua relação é tida em conta na prescrição terapêutica em RC. Assim, *negligenciando* porém outros factores determinantes na selecção da dose (apenas para ilustração do raciocínio clínico), é um preceito geral que quanto maior for o volume a irradiar, menor deverá ser a dose a administrar, no sentido de prevenir complicações. É nesse substrato que se apoiam as curvas de isoefeito de necrose rádica já referidas. É de salientar que o gradiente de dose-efeito com fracção única parece ser abrupto<sup>21</sup>, requerendo uma dose suficientemente elevada para surtir efeito. Desta forma, atendendo ao risco de complicações, o volume da lesão cerebral é restritivo condicionando a viabilidade da RC. Ou seja, um aumento significativo de alterações neuroradiológicas e de efeitos clínicos secundários ocorrem com arriscada probabilidade se um volume superior a 10cc de cérebro normal for tratado com uma dose de RC superior a 10 Gy<sup>22</sup> o que é corroborado por Voges et al<sup>23</sup>. Finalmente, com o incremento do raio da lesão envolvida, aumenta exponencialmente o volume de cérebro incluído

no volume alvo de tratamento (PTV – planning target volume) e, com ele, o risco de complicações.

Em relação à dose administrada a necrose rádica não tem um comportamento uniforme. Poderá considerar-se a existência de um limiar de dose acima do qual a necrose rádica possa ocorrer. Este valor é provavelmente muito variável entre doentes e poderá variar entre 10 e 15 Gy administrados ao tecido cerebral normal<sup>24</sup>.

A repetição de RC parece ser um forte factor de risco de necrose rádica, sendo importante avisar os doentes desta possível complicação<sup>20</sup> no caso de ser considerada a hipótese da reiteração de RC.

A localização da lesão cerebral também é determinante. A sua situação em regiões cerebrais eloquentes é um factor de risco para efeitos secundários mais prováveis e graves caso se mantenha a dose a prescrever comparativamente com lesão idêntica em região cerebral não crítica nem eloquente. De facto, pensa-se que a redução da dose no córtex motor e nas vias das fibras motoras através da sua exclusão ou tendo em consideração a sua localização e trajecto no delineamento das margens do volume de tratamento e no planeamento do tratamento, quando estas estruturas se aproximam ou são intersectadas pela lesão, poderá reduzir o risco de alterações motoras após RC<sup>24</sup>. Mantendo-se as restantes considerações, não se pretende poupar a área comprometida pela lesão (exemplo: metástase) no caso de a RC ser seleccionada como a melhor opção na Decisão Terapêutica.

A predisposição médica, nomeadamente as diabetes mellitus, poderão concorrer para a necrose rádica.

Curiosamente, no estudo desenvolvido por Chin et al<sup>20</sup> a RTHC prévia a RC não predispôs os doentes a radionecrose.

Entre os factores de risco de necrose rádica após RC contam-se também a reduzida conformação do planeamento e a histologia da lesão conforme é discutido na sequência.

A conformação do planeamento é um índice que se associa à redução de complicações decorrentes de RC<sup>25,26</sup>. Essa conformação poderá ser avaliada em função do número de isocentros necessários no planeamento [sendo que quanto maior for o seu número, maior é a probabilidade de conformação<sup>25,26</sup>]. No entanto, de acordo com Nedzi et al<sup>4</sup> a toxicidade da RC administrada em LINAC (acelerador linear) está significativamente associada ao número aumentado de isocentros. Esta contradição entende-se uma vez que a utilidade ou não de vários isocentros e o seu contributo para uma melhor conformação depende do sistema que é utilizado para veicular a RC (LINAC, gamma-knife, unidade de tratamento com protões) e, obviamente, da forma e do volume a irradiar. Outro aspecto a ponderar é que à medida que o volume tumoral aumenta, a conformação torna-se um factor cada vez mais relevante. Isto, atendendo a que o volume cerebral normal perilesional (irradiado com dose significativa) aumenta exponencialmente com o raio da lesão cerebral, incrementando a relevância deste índice.

Relativamente à histologia da lesão cerebral, há a destacar, por exemplo, que o tratamento dos gliomas com RC tem também maior risco de necrose rádica do que a RC em metástases cerebrais ou em malformações arteriovenosas<sup>15</sup>. Isto poderá ser justificado pelo facto de que os gliomas infiltram o tecido cerebral tornando mais difícil a conformação no planeamento, enquanto as metástases cerebrais habitualmente desviam em vez de infiltrar o cérebro.

Para identificar zonas corticais eloquentes, por exemplo córtex motor e córtex visual, poderão ser usados no

Quadro 3 – Factores de risco de necrose rádica após RC

Dose
Volume
Vol(cérebro N) > 10 Gy
↓Conformação
Repetição de RC
Histologia
Localização da lesão cerebral

RC – Radiocirurgia; Vol (cérebro N) > 10 Gy – volume de cérebro normal que recebe mais do que 10 Gy

planeamento de RC a magnetoencefalografia (MEG) ou a imagem funcional obtida com aplicação em ressonância magnética (IRMF)<sup>27,28</sup>. Todavia, estes exames têm pouca sensibilidade para áreas subcorticais e sobretudo para as vias da substância branca (verificando-se que a interrupção destas últimas pode condicionar alterações *major* na função neurológica).

Em relação à IRMF existem limitações a considerar: apenas mapeia áreas corticais e está dependente de oscilações hemodinâmicas reguladas pelo cérebro, as quais poderão estar comprometidas patologicamente<sup>29</sup>. A MEG e a tomografia emissora de positrões (PET) também apresentam reduzida sensibilidade para os axónios.

A imagem obtida por ressonância magnética com difusão anisotrópica (DA) aplica pulsos de gradiente de difusão permitindo a visualização dos axónios perpendiculares ao gradiente de difusão, os quais se mostram hiperintensos<sup>30,31</sup>. Em DA as áreas hiperintensas correspondem sobretudo às vias corticoespinhais (VCSs)<sup>30-32</sup>.

Num planeamento altamente conformal como o radiocirúrgico é fundamental manter os princípios que lhe estão subjacentes, particularmente a intenção de poupar tanto quanto exequível o tecido cerebral normal. É questionável se as doses consideradas não eficazes e tipicamente reduzidas que atravessam o parênquima cerebral normal, tendo em conta as capacidades da tecnologia empregue com os diferentes sistemas de RC, serão negligenciáveis. Por outro lado, a identificação de áreas críticas recorrendo por exemplo a MEG, a IMRF e/ou a DA poderá *evitar* cruzar ou permitir minorar o peso da radiação nessas áreas, e distribuir de uma forma cada vez mais equilibrada (em função dos riscos-benefícios) a radiação a veicular. Outra atitude a ponderar será o delineamento das margens de forma não isotrópica quando intersectadas por zonas cerebrais mais críticas, mas tendo em atenção a natureza da lesão.

Karibe et al<sup>30</sup> confirmaram a objectivação de lesão das VCSs em imagens DA quando ocorre compromisso motor. Tal permitirá dar consistência à *exclusão* das VCSs, integrando a axonografia por ressonância magnética (usando imagem DA) nos planeamentos de RC, se esta medida for futuramente apoiada e implementada.

Aoyama et al<sup>24</sup> analisando a terapêutica das malformações arteriovenosas com recurso a RC, desenvolveram um sistema de planeamento no qual dados funcionais e anatómicos obtidos por MEG e imagem DA foram co-registados na tomografia axial computadorizada (TAC). Consideraram como VCSs as áreas hiperintensas com intensidade superior a 1,6 vezes a da substância branca normal. Definiram como unidade motora o volume obtido por fusão entre as VCSs (visualizada por imagem DA) e os girus precentrais (identificados por MEG), sendo a unidade motora identificada como órgão em risco, com uma dose limitante avaliada entre 10 e 15 Gy. Ao volume alvo clínico (CTV – clinical target volume), relativo ao nidus da malformação arteriovenosa, os autores adicionaram uma margem de 1 mm para formar o PTV, à excepção de um caso em que a margem para delineamento do PTV foi de 0 mm junto à unidade motora. Por outras palavras, a assimetria da margem incluída no PTV foi aplicada quando o CTV se encontrava entre os 0 e 1 mm da unidade motora. Para prevenção de necrose rádica foram tidas em conta as seguintes variáveis relativas à unidade motora: a dose máxima, o volume da unidade motora irradiado com uma dose maior que 10 Gy e o volume da unidade motora irradiado com uma dose superior a 15 Gy. Os valores dos três parâmetros foram inferiores quando a informação anatomofuncional relativa à unidade motora foi fornecida, podendo assim reduzir potencialmente o risco de alterações motoras<sup>24</sup>.

Se é provável que a RTHC poupadora da unidade motora pode minorar o risco de alterações motoras provocadas

Quadro 4 – Estratégia para minimizar as complicações da RC



RC – radiocirurgia; VCSs – vias corticoespinhais

pela necrose rádica em casos adequados, também é verdade que os efeitos da radionecrose são frequentemente reversíveis. O *follow-up* dos doentes tratados com RC poupadora da unidade motora é assim essencial para avaliação da eficácia desta modalidade terapêutica em termos de controlo tumoral e da redução de complicações.

## CONCLUSÃO

Na irradiação do doente com lesão cerebral é premente considerar a possibilidade de indução de complicações.

Tanto a irradiação cerebral total como a radiocirurgia podem induzir complicações.

Como contornar/*resolver* o problema?

As complicações da irradiação cerebral são complexas e diversificadas, frequentemente com manifesto rebate a nível da função neurocognitiva. A sobrevida destes doentes depende efectivamente de vários aspectos, podendo estar relacionada com a qualidade de vida a qual, por sua vez, é condicionada pela função neurocognitiva.

Reduzindo a dose de radiação em estruturas críticas é possível minorar as complicações.

Tendo em conta a nível global a celeridade, a evolução e a capacidade de adaptação observada ao nível tecnológico e informático focando, por exemplo, a habilidade de fusão de imagens, consideram-se passíveis de instituição na prática clínica, sem grandes reservas no que diz respeito à sua incorporação técnica, as várias modalidades já disponíveis e citadas visando poupar as estruturas críticas na irradiação cerebral e, desta forma, as suas complicações.

O seu uso corrente depende de uma validação crítica e responsável de riscos-benefícios sendo que estão já em curso desenhos de propostas para a sua avaliação em ensaios clínicos. O seu *follow-up* é fundamental.

Estas abordagens poderão constituir soluções em termos de radioterapia cerebral, em doentes seleccionados.

Conflito de interesses:

A autora declara não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

## BIBLIOGRAFIA

1. AOYAMA H, TAGO M, KATO NORIO et al: Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1388-95
2. MONGE ML, MIZUMATSU S, FIKE JR: Irradiation induces neural precursor-cell dysfunction. *Nat Med* 2002;8:955-962

3. ANSCHER MS, SWIFT PS, GASPAR LE et al: Radiation injury of the brain and spinal cord, in Wilkins RH, Rengachary SS (eds): *Neurosurgery*. New York: McGraw-Hill, 1996;2:1921-41
4. NEDZI LA, KOOY H, ALEXANDER E III et al: Variables associated with the development of complications from radiosurgery of intracranial tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:591-9
5. LAACK NN, BROWN PD: Cognitive sequelae of brain radiation in adults. *Semin Oncol* 2004;31:702-713
6. BENTZEN SM, BAUWMANN M: The linear-quadratic model in clinical practice (13). In Steel G G, eds. *Basic clinical radiobiology*. London. Arnold 2002;134-146
7. LEIBEL SA: Primary and metastatic brain tumors in adults (16). In Leibel SA, Phillips TL, eds. *Textbook of Radiation Oncology*. Philadelphia. Saunders 1998;293-323
8. ALGAN OZER, NELSON DF, DINAPOLI RP et al: High-grade gliomas (18). In Gunderson LL, Tepper JE, eds. *Clinical Radiation Oncology*. Philadelphia. Churchill Livingstone 2000;355-378
9. SHAW EG, ROSDHAL R, D'AGOSTINO RB JR et al: Phase II study of donepezil in irradiated brain tumor patients: Effect on cognitive function, mood, and quality of life. *J Clin Oncol* 2006;24:1415-20
10. MEYERS CA, HESS KR: Multifaceted endpoints in brain tumors clinical trials. Cognitive deterioration precedes MRI progression. *Neuro-Oncol* 2003;5:89-95
11. MEYERS CA, WEFEL JS: The use of Mini-Mental State Examination to assess cognitive function in cancer trials: No ifs, ands, or buts, or sensitivity. *J Clin Oncol* 2003;21:3557-8
12. LI J, BENTZEN SM, RENSCHLER M et al: Regression after whole brain radiation therapy for brain metastases correlates with survival and improved neurocognitive function. *J Clin Oncol* 2007; 25:1260-6
13. GUTIÉRREZ AN, WESTERLY DC, TOMÉ WA et al: Whole brain radiotherapy with hippocampal avoidance and simultaneously integrated brain metastases boost: a planning study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(2):589-597
14. ABAYOMI OK: Pathogenesis of irradiation induced cognitive dysfunction. *Acta Oncol* 1996;35:659-663
15. GHIA A, TOME WA, THOMAS S et al: Distribution of brain metastases in relation to the hippocampus: implications for neurocognitive functional preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(4):971-7
16. CULL A, GREGOR A, HOPWOOD P et al: Neurological and cognitive impairment in long-term survivors of small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 1994;30:1067-74
17. DISCHE S, SAUNDERS MI: The CHART regimen and morbidity. *Acta Oncol* 2005;23:3753-60
18. KJELLBERG RN, ABE M: Stereotactic Bragg peak proton radiosurgery results, in Lunsford LD (ed): *Modern Stereotactic Neurosurgery*. Boston: Martinus Nijhoff 1988,463-470
19. FLICKINGER JC, SCHELL MC, LARSON DA: Estimation of complications for linear accelerator radiosurgery with the integrated logistic formula. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:143-8
20. CHIN LS, MA L, DIBIASE S: Radiation necrosis following gamma knife surgery: a case-controlled comparison of treatment parameters and long-term clinical follow up. *J Neurosurg* 2001;94, 899-904
21. FIKE JR, CANN CE, TUROWSKI K et al: Radiation dose response of normal brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:63-70
22. LEVEGRÜN S, HOF H, ESSIG M et al: Radiation-induced

changes of brain tissue after radiosurgery in patients with arteriovenous malformations: dose/volume-response relations. *Strahlenther Onkol* 2004;180:758-767

23. VOGES J, TREUER H, STURM V et al: Risk analysis of linear accelerator radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36:1055-63

24. AOYAMA H, KAMADA K, SHIRATO H et al: Visualization of the corticospinal tract pathway using magnetic resonance axonography and magnetoencephalography for stereotactic irradiation planning of arteriovenous malformations. *Radiother Oncol* 2003;68;:27-32

25. FLICKINGER JC, LUNSFORD LD, KONDZIOLKA D et al: Radiosurgery and brain tolerance: an analysis of neurodiagnostic imaging changes after gamma knife radiosurgery for arteriovenous malformations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:19-26

26. FLICKINGER JC, LUNSFORD LD, LINSKEY ME et al: Gamma knife radiosurgery for acoustic tumors: multivariate analysis of four years results. *Radiother Oncol* 1993;27:91-8

27. GANSLANDT O, FAHLBUSCH R, NIMSKY C et al: Functional neuronavigation with magnetoencephalography: outcome

in 50 patientd with lesions around the motor cortex. *J Neurosurg* 1999;91:73-9

28. KAMADA K, TAKEUCHI F, KURIKI S et al: Functional neurosurgical simulation with brain surface magnetic resonance images and magnetoencephalography. *Neurosurgery* 1993;33:269-273

29. LIU WC, SCHULDER M, NARRA V et al: Functional magnetic resonance imaging aided radiation treatment planning. *Med Phys* 2000;27:1563-72

30. KARIBE H, SHIMIZU H, TOMINAGA T et al: Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the early evaluation of corticospinal tract injury to predict function motor outcome in patients with deep intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg* 2000; 95:58-63

31. NAKADA T, NAKAYAMA N, FUJII Y et al: Clinical application of three-dimensional anisotropy contrast magnetic resonance axonography. *J Neurosurg* 1999;90:791-5

32. HOLODNY AI, OLLENSCHLEGER MD, LIU WC et al: Identification of the corticospinal tracts achieved using blood-oxygen-level-dependent and diffusion functional MR imaging in patients with brain tumors. *Am J Neuroradiol* 2001;22:83-8



*Instituto Português de Oncologia*