Radiocirurgia e radioterapia estereotáxica

Princípios e aplicações

Pitágoras Baskara Justino, Rosângela Correia Villar**, Heloísa Andrade Carvalho**, Wladimir Nadalin***, Eduardo Weltman*****

Departamento de Radiologia – InRad. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP – HCFMUSP

RESUMO

É feita revisão sobre radiocirurgia e radioterapia estereotáxica desde os primeiros trabalhos de Leksell, em 1951, o desenvolvimento do gamma knife*, em 1983, até os resultados terapêuticos obtidos publicados mais recentemente. As indicações, os requisitos necessários e as complicações dessa modalidade de tratamento são discutidos.*

PALAVRAS-CHAVE

Radiocirurgia. Radioterapia estereotáxica. Gamma knife.

ABSTRACT

Radiosurgery and stereotactic radiotherapy. Principles and utilizations
It is reviewed the principles and indications of radiosurgery and stereotactic radiotherapy. A brief review of the literature is made, from the initial publication of Leksell, in 1951, the development of the gamma knife, in 1983, and the therapeutic results published recently.

KEYWORDS

Radiosurgery. Stereotactic radiotherapy. Gamma knife.

Histórico e definições

Radiocirurgia é a aplicação de uma alta dose de radiação, em uma única fração, em um volume-alvo definido por estereotaxia. Foi desenvolvida a partir da associação de duas modalidades de tratamento para lesões intracerebrais: a radioterapia e a neurocirurgia. Da primeira, utiliza-se a capacidade das radiações ionizantes em erradicar focos de lesões, sem a necessidade de submeter o paciente a procedimentos invasivos cirúrgicos com os conhecidos riscos inerentes. Da segunda, utiliza-se o sistema de localização e definição de alvo cada vez mais moderno e preciso – associação entre estereotaxia e exames de imagens – responsável pelos grandes avanços nas técnicas de neurocirurgia. A partir desses conceitos, definiu-se também a radioterapia estereotáxica, que é o tratamento fracionado de um alvo definido por esterotaxia.

O conceito de radiocirurgia foi inicialmente descrito por Leksell[27], em 1951, para o tratamento de um paciente com neuralgia do trigêmeo. Ele associou a técnica de terapia rotacional – na época comum para tratamento de tumores profundos em virtude da limitação de energia dos aparelhos de ortovoltagem – com um capacete estereotáxico que ele mesmo havia criado para biópsias de lesões do sistema nervoso central (SNC). Com essa técnica, Leksell aplicou dose única de irradiação por meio da composição de múltiplos campos de feixes de ortovoltagem. Denominou de radiocirurgia estereotáxica essa nova modalidade terapêutica, termo utilizado até hoje.

Em 1958, Larsson e Leksell[25] descreveram a radiocirurgia com feixes de prótons e, em 1962, Kjelberg[23] iniciou os primeiros trabalhos em radiocirurgia com feixe de prótons para o tratamento de malformações arteriovenosas[23]. Em 1983, em virtude das dificuldades técnicas e dosimétricas na terapia com prótons, foi construída a primeira unidade de radiocirurgia, o *gamma knife*, utilizando 179 fontes de cobalto-60[29]. A partir daí, o interesse de diversos centros pela radiocirurgia, aliado ao desenvolvimento das técnicas de diagnóstico por imagens e ao avanço

*Pós-graduando do Serviço de Radioterapia do Departamento de Radiologia do HCFMUSP.
**Médica Assistente Doutora do Serviço de Radioterapia do Departamento de Radiologia do HCFMUSP.
***Professor Doutor da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor do Serviço de Radioterapia do Departamento de Radiologia do HCFMUSP.
****Professor Doutor da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

tecnológico obtido com os aceleradores lineares, possibilitou um rápido avanço dessa nova modalidade terapêutica. Até 1995, nos Estados Unidos, haviam sido implantados 20 centros de radiocirurgia com *gamma knife* e outros 120 centros de radiocirurgia com aceleradores lineares[16].

Requerimentos físicos para radiocirurgia estereotáxica

O objetivo da radiocirurgia é a aplicação de alta dose de radiação, em única fração, em um volume-alvo bem definido, de forma que seja minimizada ao máximo a dose de irradiação nos tecidos imediatamente adjacentes. Para que isso possa ser obtido, é importante criar uma situação que maximize o gradiente de dose na interface alvo-tecido normal e minimize esse gradiente dentro do tecido-alvo. Vários sistemas de radiocirurgia foram desenvolvidos tentando otimizar este princípio. Todos eles possuem algumas características técnicas comuns:

1) aplicação de um arco estereotáxico rígido, fixado na calota craniana do paciente, para localização do alvo e melhor acurácia no posicionamento do isocentro dentro do volume-alvo;

2) tratamento de alvos com volumes pequenos (em geral < 5 cm de diâmetro) para minimizar volume de tecido normal irradiado;

3) utilização de múltiplos feixes convergentes em um isocentro (com acurácia de 1 mm ou menos), para se criar um alto gradiente de dose (com rápido decréscimo de dose fora do volume-alvo);

4) uso de uma única fração de irradiação para aumentar o efeito radiobiológico do procedimento.

Antes de analisar as principais indicações da radiocirurgia, serão descritos cada um desses princípios.

O anel estereotáxico

A necessidade de um método para localização espacial acurada de lesões intracerebrais para neurocirurgia levou ao desenvolvimento dos sistemas de estereotaxia. Em 1908, Horsley e Clarke[22] descreveram o primeiro sistema de estereotaxia, desenvolvido para produzir lesões em núcleos cerebelares, com mínimo dano de outras estruturas. Eles imaginaram o cérebro como uma estrutura espacial geométrica e o dividiram em três planos espaciais imaginários, ortogonais entre eles: horizontal (axial), frontal (coronal) e sagital. Assim, cada hemisfério cerebral foi dividido em quatro segmentos, cada um com três paredes planares profundas e uma parede curva que corresponderia ao hemisfério cerebral. Dessa forma, qualquer ponto no cérebro poderia ser especificado medindo a distância ao longo desses três planos.

Assim, criou-se o primeiro anel estereotáxico fiducial, para localização de estruturas intracerebrais, baseando-se em um sistema de coordenadas cartesianas dos eixos cerebrais. Esse sistema necessitava de pontos de referência na calota craniana, para correlação com o sistema de coordenadas. Inicialmente, os pontos de referência eram obtidos por meio de radiografias convencionais[39].

Com o desenvolvimento dos métodos de neuroimagem, que ocorreu nas décadas de 1970 (tomografia computadorizada) e 1980 (ressonância magnética), tornou-se necessário criar novos sistemas de referência, adaptáveis ao anel estereotáxico, para localização das estruturas visualizadas nessas imagens por meio das três coordenadas cartesianas do anel. Assim, o volume cerebral e o sistema geométrico de referência poderiam ser visualizados juntos, nos seus eixos ântero-posterior, látero-lateral e vertical. Apenas em 1979, foi criado o primeiro anel estereotáxico adaptável para a interface com a tomografia, o anel BRW (Brown-Roberts-Wells Radionics, Burlington, Massachussets). Consistia em um anel estereotáxico para fixação na calota craniana do paciente, mas com estruturas de encaixe para uma caixa localizadora. Essa caixa localizadora seria utilizada para obtenção dos pontos de referência durante exame da tomografia, sem distorcer as imagens obtidas com o exame[16]. Outros anéis estereotáxicos foram desenvolvidos em seguida, variando principalmente o modo como a coordenada vertical era localizada: sistema Leksell (Leksell, Elekta, Estocolmo, Suécia) e o arco de Mundinger (Fisher-Leibinger, Dallas, Texas)[16].

Apesar das diferenças existentes nesses três sistemas, eles seguem basicamente os mesmos princípios físicos: o anel estereotáxico é fixado na calota craniana do paciente e assim permanece durante todo o procedimento – fixado na mesa de tratamento. Para obtenção das imagens na tomografia computadorizada e/ou ressonância, uma caixa localizadora é adaptada ao anel para correlacionar as imagens obtidas com pontos específicos das coordenadas cartesianas. Essa caixa será utilizada apenas para obtenção das imagens. Cada sistema possui caixas localizadoras específicas para o anel estereotáxico do sistema. Nos casos de malformações arteriovenosas, existem caixas localizadoras específicas para angiografia cerebral e, atualmente, estão disponíveis adaptações para exames de ressonância magnética.

Utilização de múltiplos feixes de tratamento

O uso de múltiplos feixes de irradiação para tratamento de lesões profundas é um artifício comum em radioterapia. Os primeiros aparelhos de radioterapia produziam feixes de ortovoltagem, cujas energias baixas causavam pico de dose na superfície e cerca de 60% a 70% de absorção a 10 cm de profundidade. Os tratamentos de lesões profundas eram limitados, então, pelas reações agudas na pele. Isso levou ao desenvolvimento de técnicas para concentração da dose na profundidade. Kohl, em 1906, e Kieffer, em 1939, foram os primeiros a descrever técnicas de terapia rotacional de feixes que convergiam em um ponto[21]. Um exemplo simples desse princípio pode ser demonstrado se for considerado um feixe de raios X direcionado a um alvo a 15 cm de profundidade do tecido. Supondo-se que nesse ponto o feixe seja atenuado para 70% da dose na superfície e usando-se oito feixes, que se encontrem nesse mesmo ponto, a dose a 15 cm será 8 x 70% = 560% (Figura 1). A partir desse princípio, Leksell[27], em 1951, realizou o primeiro procedimento de radiocirurgia com um aparelho de raios X de ortovoltagem. Assim, o desenvolvimento das unidades de radiocirurgia atuais surgiu dessa necessidade de se concentrar a dose de irradiação em um único ponto a partir de múltiplas entradas de feixes convergentes.

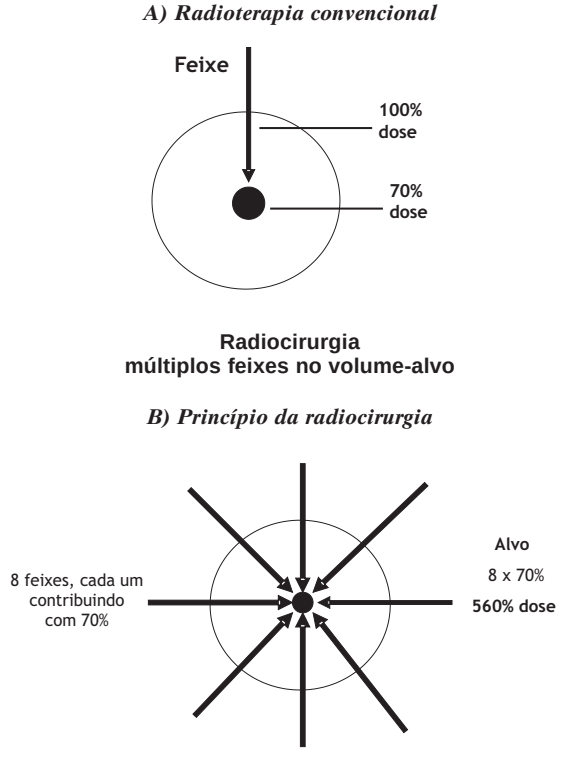

Figura 1 – Produção do gradiente de dose no volume-alvo por meio de múltiplos feixes convergentes.

Gamma knife

O primeiro aparelho *gamma knife* foi idealizado por Larsson e Leksell[28], em 1968, a partir da necessidade de substituir a radiocirurgia com feixe de prótons, realizada em laboratórios com ciclotron, por máquinas mais simples e que pudessem ser construídas dentro do ambiente hospitalar. O primeiro modelo consistia em 179 fontes seladas de cobalto-60, ao redor de um aparato mecânico no formato de um capacete, cujo sistema de colimadores fazia o feixe de cada fonte convergir para o mesmo ponto. Era usada, inicialmente, para produzir lesões funcionais, como nas talatomias para tratamento da dor. A partir da década de 1980, as unidades foram se modernizando para adquirir colimadores secundários mutáveis ("capacetes"), cada um para colimar o feixe para um diâmetro específico. As primeiras unidades possuíam três capacetes de diâmetros de 4 mm, 8 mm e 14 mm e haviam sido construídas com 201 fontes de cobalto seladas, distribuídas para hospitais na Argentina e Inglaterra[18].

No início da década de 1990, em virtude do crescente interesse pela neurocirurgia funcional, houve importante modernização e aumento da aquisição dessas unidades por outros serviços. No entanto, nesse mesmo período, ficou evidente a inabilidade desse método para a neurocirurgia funcional (grande período de latência que as radiações ionizantes levam para produzir lesão) e expandiu-se seu uso para lesões benignas e malignas do sistema nervoso central. Nos Estados Unidos, há 26 unidades de *gamma knife* e outras 72 distribuídas no mundo inteiro. Mais de 41 mil pacientes foram tratados entre 1968 e 1995[9].

Todas as novas unidades de *gamma knife* possuem 201 fontes e são supridas de quatro capacetes que projetam todos os feixes de irradiação, de diâmetros de 4 mm, 8 mm, 14 mm e 18 mm, a um mesmo isocentro (a 40 cm do ponto focal). O modelo mais comum (Elekta Model U Gamma Unit) pesa cerca de 18 mil kg e a esfera central mede 165 cm de diâmetro, no qual ficam alojadas, em canais específicos, as 201 fontes de cobalto (cada fonte com atividade média de 30-Ci). Uma proteção de 40 cm de aço separa as fontes do meio externo, e cada fonte é posicionada de forma que seu feixe fique direcionado ao ponto central da esfera, com acurácia de ± 0,3 mm. As fontes ficam distribuídas ao longo da superfície da esfera, a 48º do eixo central do paciente e a 80º do seu eixo transverso. Isso produz uma região de pico de dose muito mais alto que o pico de Bragg das partículas carregadas[18]. A mesa operadora pode ser movimentada por sistema hidráulico ou elétrico e os colimadores secundários (capacetes) são providos de sistema de transporte específico para serem acoplados à mesa (peso médio de 180 kg). Pelo fato de a meia-vida do cobalto-60 ser

de 5,27 anos (rendimento decai cerca de 1% ao mês), o tempo de tratamento nessas máquinas fica gradualmente mais longo e, eventualmente, as 201 fontes necessitarão ser substituídas, acarretando alto custo de manutenção.

Em virtude dessas dificuldades operacionais técnicas e físicas e do alto custo para fabricação e manutenção dessas unidades, mecanismos de adaptação dos aceleradores lineares para o procedimento de radiocirurgia foram se desenvolvendo.

Radiocirurgia com aceleradores lineares

Atualmente, os aceleradores lineares (LINACS) são a principal fonte de radiação nos serviços de radioterapia. A primeira publicação descrevendo radiocirurgia a partir de um aparelho de teleterapia ocorreu em 1982, com a criação de um colimador especial adaptado a uma unidade de cobalto-60, para o tratamento de fístulas carotidocavernosas[3]. A partir daí, vários outros grupos descreveram modificações dos aceleradores lineares para a radiocirurgia, a maioria deles usando sistemas de colimadores específicos para descrever vários arcos não co-planares ao longo de um isocentro[4,6,41,44].

Para radiocirurgia, os campos de tratamento em geral medem 0,5 cm a 4,0 cm (significativamente menores que em radioterapia convencional). E quanto menores forem esses campos, mais acurado fica o planejamento e maior é a proteção de tecido cerebral normal. Assim, a radiocirurgia em aceleradores lineares sempre requer sistemas de colimadores extras para o feixe de irradiação. Esses colimadores foram desenvolvidos nas formas de cones, de diferentes diâmetros, capazes de liberar um feixe cujas bordas apresentam um gradiente de dose muito mais íngreme que os colimadores convencionais. Essa característica permite melhor centralização da dose no isocentro do volume-alvo. O diâmetro desses cones varia de 5 mm a 40 mm.

Há vários sistemas de radiocirurgia com cones disponíveis no comércio para aceleradores lineares. Cada sistema provê, além dos cones específicos, o anel estereotáxico, as caixas localizadoras para os exames de tomografia computadorizada e angiografia cerebral, além de *software* específico para o planejamento do tratamento. Atualmente, além do sistema de cones, tem sido desenvolvida a radiocirurgia com colimadores do tipo *micromultileaf*. Esses colimadores consistem em um conjunto de várias folhas metálicas, independentes entre si, de 2 mm a 5 mm de diâmetro cada, que conseguem moldar o feixe de tratamento ao formato exato do alvo em um determinado plano. A vantagem desse sistema é a possibilidade de se realizar a radiocirurgia com campos estáticos, sem a necessidade de compor arcos rotacionais. Assim, consegue-se colimar com muito mais facilidade as curvas de isodose ao volume-alvo.

A definição do volume

Após aquisição das imagens e transferência para o *software* de planejamento, faz-se necessária a definição do plano de tratamento. O plano de tratamento ideal deveria liberar 100% da dose prescrita no volume-alvo e nenhuma dose no tecido normal. Como isso não é possível na prática, o principal objetivo do plano de tratamento será conformar a dose prescrita no volume-alvo, tão próximo quanto possível, e ajustar o gradiente de dose para que estruturas críticas do cérebro, fora do volume-alvo, recebam a menor dose possível. Isso será definido pelas curvas de isodose de tratamento.

Por se tratar de um procedimento que libera, em uma única fração, dose alta de irradiação, é obrigatório que essa dose seja dividida em vários campos de tratamento, diminuindo, assim, a dose de irradiação em tecido cerebral normal. O uso de feixes colimados também cria um alto gradiente de dose a partir do isocentro, dentro e fora do volume-alvo, o que acaba contribuindo para minimizar a dose fora do alvo.

Na otimização das curvas de isodose, vários artifícios são descritos para cada sistema de planejamento. Tanto para sistema de cones quanto para o *gamma knife*, pode-se alterar o diâmetro dos vários feixes mudando o formato das curvas de isodose. Para o sistema de cones, que utiliza vários arcos não-co-planares que convergem para um mesmo isocentro, podem-se ainda alterar posições de início e parada do arco, alterar o número e a angulação dos arcos e usar vários isocentros no caso de lesões irregulares. Nos sistemas que usam colimadores do tipo *micromultileaf*, consegue-se conformar o feixe no formato exato do volume desejado e há maior liberdade no posicionamento espacial de cada feixe.

De modo geral, para radiocirurgia com arcos não-co-planares, utilizam-se, em média, nove arcos, igualmente espaçados em relação ao centro do alvo. Cada arco tem uma circunferência de 100 graus e espaçamento de 20 graus em relação ao arco vizinho. Essa distribuição resulta numa composição de dose de formato esférico, com descaimento de dose igual em todas as direções. Variando essa distribuição, conseguem-se diferentes formatos da curva de isodose, aproximando-a mais ao formato da lesão.

Radiobiologia

As teorias sobre fracionamento em radioterapia já foram extensamente estudadas em modelos animais e comprovadas na prática clínica[19]. Para tecidos normais de resposta rápida, sabe-se que o fracionamento favorece o reparo de danos subletais induzidos pela irradiação, além de favorecer a repopulação do tecido por meio da divisão celular. Em relação ao tecido tumoral (considerado também de resposta rápida), o fracionamento permite que maior número de células tumorais seja recrutado para fases mais radiossensíveis do ciclo celular (sincronizadas para G2/S) e reoxigenadas (maior aporte de O_2 para as células remanescentes, o que leva à fixação do dano subletal). No que diz respeito aos tecidos de resposta tardia, essas vantagens seriam pouco evidentes em virtude do tempo necessário para a célula descrever seu ciclo celular[19].

A análise das curvas de sobrevida distingue dois componentes que levam à morte celular radioinduzida. O componente alfa (α) representa a morte por impacto único e irreparável; e o componente beta (β) da curva representa a morte por impactos múltiplos, em decorrência do acúmulo dos danos subletais. Nas doses habitualmente usadas em radioterapia convencional, a análise dessas curvas mostra predomínio de lesões pelo componente α, provavelmente em razão do fato de que, com o fracionamento, permite-se o reparo do dano subletal. Admite-se que, em tecidos de resposta aguda, há predomínio do componente α (lesão irreparável e, por isso, pouco sensível ao fracionamento), enquanto em tecidos de resposta tardia há predomínio do componente β (lesão reparável e mais sensível ao fracionamento)[38]. Essas diferenças são de fundamental importância para a radiocirurgia.

Nos casos de malformações arteriovenosas, o objetivo da radiação é induzir uma resposta inflamatória na parede do vaso, o que acaba levando à obliteração da lesão[20]. Estudos anteriores estimaram baixos valores para a relação α/β das malformações arteriovenosas[42], comprovando que elas se comportam como tecidos de resposta tardia. Assim, tanto a malformação quanto o tecido cerebral adjacente têm o mesmo comportamento radiobiológico (ambos são tecidos de resposta tardia) e o fracionamento não traria nenhum ganho terapêutico. Em outras palavras, a taxa de danos será sempre a mesma entre a malformação arteriovenosa e o tecido cerebral, fracionando-se ou não o tratamento[20,24]. Assim, se fosse fracionado o tratamento dessas lesões, teoricamente seria obtida a mesma taxa de obliteração[24].

No entanto, para o tratamento de lesões neoplásicas intracerebrais, o fracionamento poderia trazer, teoricamente, importante ganho terapêutico[20]. Por se comportarem como tecidos de resposta rápida, lesões neoplásicas se beneficiariam do fracionamento em virtude do fenômeno da reoxigenação. Ao mesmo tempo, nessa situação, seria possível supor menor dano ao tecido cerebral normal em virtude da maior capacidade de reparo de danos subletais deste tecido (tecido de resposta tardia, predomínio do componente β) em relação ao tecido neoplásico (resposta aguda, predominando o componente α, irreparável)[20,38].

Apesar desses conceitos teóricos, a radiocirurgia tem sido usada em número cada vez maior de lesões neoplásicas, muitas vezes com resultados terapêuticos animadores. Assim, apesar dos conhecimentos sobre radiobiologia dos tumores e tecidos normais, a prática clínica tem fornecido importantes indícios sobre o benefício da radiocirurgia em lesões neoplásicas. A seguir, serão analisadas as principais indicações terapêuticas.

Indicações de radiocirurgia

Apesar de o conceito de radiocirurgia ser relativamente antigo, apenas com o desenvolvimento recente das novas tecnologias para diagnóstico por imagem e programas para planejamentos computadorizados, assim como refinamentos dos sistemas adaptadores para aceleradores lineares (colimadores tipo cones e *micromultileaf*), melhoria dos métodos de posicionamento e localização de isocentro, é que houve verdadeira explosão pelo interesse dessa nova metodologia terapêutica. De igual importância foi o acúmulo de evidências da eficácia do método para um número cada vez maior de lesões intracerebrais.

Tanto lesões benignas quanto malignas, assim como algumas desordens funcionais, têm sido tratadas com radiocirurgia. A maior experiência clínica acumulada é com as malformações arteriovenosas, que constituem cerca de 44% dos pacientes tratados; outras lesões rotineiramente tratadas são: lesões meníngeas (11%); metástases cerebrais (12%); tumores gliais (8%) e schwannomas do nervo acústico (14%)[43]. A experiência clínica adquirida indica que a radiocirurgia pode alterar favoravelmente a história natural das malformações arteriovenosas. Para muitas outras lesões, a indicação do tratamento ainda não foi completamente esclarecida e, para outras, é tido como puramente experimental.

Malformações arteriovenosas

As malformações arteriovenosas (MAVs) são proliferações anômalas de vasos sangüíneos, nas quais

se distinguem uma fase arterial de suprimento, o *nidus* vascular, e uma drenagem venosa específica. No cérebro, constituem um desafio para o neurocirurgião, uma vez que, apesar das várias modalidades terapêuticas disponíveis, não está clara a recomendação de cada modalidade e, muitas vezes, é necessário associar mais de uma. Apesar de poder permanecer assintomática por longos períodos, a maioria das lesões irá causar sangramento, crises convulsivas ou sintomas compressivos. A complicação mais temível das MAVs é a hemorragia, cujo risco tem sido estimado em 2% a 4% ao ano[35], com mortalidade entre 10% e 15%[43]. Assim, o tratamento é voltado, principalmente, para eliminação desse risco sem produzir taxas de complicações inaceitáveis. A ressecção cirúrgica é a melhor opção terapêutica, desde que possa ser feita sem causar morbidade significativa. A localização, o tamanho e o número de artérias que nutrem as MAVs são fatores que podem limitar a ressecção cirúrgica. A embolização endovascular é outra opção terapêutica atraente. Com esse método terapêutico, o volume do *nidus* pode ser diminuído significativamente; no entanto, a trombose completa é raramente obtida[2].

A radiocirurgia tem sido utilizada para aqueles pacientes que não são candidatos à ressecção cirúrgica e cujo volume do *nidus* permita tal procedimento (em média < 3,5 cm em diâmetro). A grande desvantagem do método está no período latente necessário para se observar a obliteração completa do *nidus* (1 a 2 anos), durante o qual o paciente fica sujeito ao sangramento[7,31,40]. Para lesões volumosas, pode ser utilizada uma combinação da embolização seguida de radiocirurgia ou microcirurgia. A taxa de obliteração observada no período de dois anos após a radiocirurgia pode ser de até 80%, com índices de complicações entre 2% e 4%[7,31,40].

Complicações graves após o procedimento são incomuns, uma vez que se respeite a dose de tolerância dos tecidos adjacentes. Alterações nas imagens de ressonância magnética, pós-radiocirurgia, podem ser visualizadas em até 30% dos pacientes. No entanto, a grande maioria desses pacientes permanece assintomática e apenas 9% deles desenvolvem alterações neurológicas[13-15]. Atualmente, tem-se observado grande interesse no desenvolvimento de modelos preventivos para essas complicações[11,12].

Gliomas malignos

Os gliomas malignos são a neoplasia primária mais comum do sistema nervoso central. Constituem cerca de 45% dos tumores do sistema nervoso central de adultos e, destes, cerca de 80% são representados pelo astrocitoma anaplásico ou glioblastoma multiforme[30]. Apesar dos grandes avanços em técnicas cirúrgicas e da radioterapia no tratamento dos gliomas malignos, pouca melhora na sobrevida foi observada para pacientes com esses tumores, nos últimos 10 anos. No caso do astrocitoma anaplásico e do glioblastoma multiforme, a sobrevida média com o tratamento cirúrgico seguido de radioterapia convencional é de 36 e 9 meses, respectivamente[26]. A maioria desses doentes morrerá de recorrência local do tumor.

Com a observação de que a maioria dos gliomas malignos recorre dentro ou a alguns centímetros do sítio original[26], muitos autores iniciaram estudos de escalonamento de dose local. Os primeiros trabalhos de braquiterapia intersticial, utilizando implantes permanentes de iodo ou irídio, mostraram um discreto, mas real, benefício na sobrevida desse grupo de pacientes[1,37]. No entanto, por ser procedimento invasivo de alta complexidade, o escalonamento de dose com radiocirurgia tem sido uma proposta atraente. Além disso, em razão de a distribuição da dose desses dois procedimentos ser semelhante, espera-se que a radiocirurgia traga os mesmos benefícios em sobrevida, sem os riscos inerentes da braquiterapia intersticial. No entanto, por serem tumores de alto potencial infiltrativo e difícil delimitação das bordas da lesão, os critérios para escolha dos pacientes que possam ser beneficiados são extremamente importantes.

Apesar de racional, o uso da radiocirurgia para escalonamento de dose nos pacientes com gliomas malignos ainda é controverso em termos de benefício na sobrevida. De consenso geral, faltam na literatura trabalhos de fase III para confirmar o real benefício dessa terapêutica nos pacientes com glioma maligno. Atualmente, o RTOG-9305, por meio de estudo de fase III com 115 pacientes, não conseguiu demonstrar benefício com o uso da radiocirurgia em relação ao tratamento-padrão destes tumores[8].

Metástases cerebrais

Estima-se que cerca de 50% dos pacientes com diagnóstico de câncer desenvolverão metástases cerebrais; e, destes, em 40% serão metástases cerebrais únicas[36]. Metástases são os tumores mais comuns do sistema nervoso central. Pacientes não tratados têm sobrevida média de um mês, enquanto pacientes tratados com radioterapia total do crânio sobrevivem três a seis meses[5,45]. No grupo de pacientes com metástase única, provou-se que a ressecção cirúrgica da metástase seguida de radioterapia total do crânio traz melhores índices de

sobrevida (40 semanas) e menores taxas de recorrência (20%) em relação ao tratamento com radioterapia de crânio total apenas (15 semanas e 52%, respectivamente). No entanto, mesmo com esses procedimentos, a falha local ainda ocorre em 20% dos pacientes[34].

O papel da radiocirurgia para tratamento dessas lesões não está claramente estabelecido. Teoricamente, metástases cerebrais seriam ideais para a radiocirurgia pelas seguintes razões: 1) são convenientemente esféricas e radiograficamente bem distintas; 2) na maioria dos casos, são suficientemente pequenas (< 3 cm); 3) geralmente causam efeito de massa deslocando o parênquima cerebral adjacente, o que diminui os riscos de injúria de tecido cerebral normal; 4) a maioria das lesões tende a ser pouco invasiva, e toda a lesão pode ser englobada na maior parte dos casos[32]. Sturm e cols.[41] e Engenhart e cols.[10] foram os primeiros a publicar os resultados de radiocirurgia em aceleradores lineares para tratamento de metástases cerebrais. Engenhart e cols.[10], em sua série de 37 pacientes que receberam doses de 2.500 a 3.000 cGy, notaram que em 84% destes ocorreram melhoras clínicas com o procedimento. Fuller e cols.[17], em estudo de 27 pacientes e tratamento de 47 lesões metastáticas com radiocirurgia, notaram 88% de controle local com acompanhamento mínimo de cinco meses. Nesse estudo, a dose média utilizada foi de 2.460 cGy na periferia da lesão. Mehta e cols.[33], em estudo de 33 pacientes e radiocirurgia em 45 lesões metastáticas (dose média mínima de 1.800 cGy), observaram 36% de resposta completa e 30% de resposta parcial após três meses da radiocirurgia.

Apesar de não haver estudos randomizados com radiocirurgia para metástases cerebrais, é evidente sua eficácia para controle de lesões e melhora clínica em pacientes selecionados. Além disso, pode ser usada com sucesso como terapia de resgate para pacientes já irradiados ou com metástases de tumores considerados radiorresistentes (como melanoma, sarcomas e carcinoma de células renais)[32]. No entanto, mesmo com altas taxas de controle local (acima de 80% na maioria dos estudos), é difícil avaliar se isso realmente traduz em melhora de sobrevida em virtude do alto risco de morte por doença sistêmica ou outras metástases cerebrais. Aparentemente, a adição de radioterapia de crânio total não só melhora o controle local de uma lesão solitária como também diminui a incidência do aparecimento de outras lesões intracranianas no futuro[45]. Atualmente, estudos randomizados estão sendo feitos para avaliar o melhor tratamento para metástases cerebrais solitárias (radiocirurgia *versus* cirurgia) e o real benefício da radioterapia de crânio total associado à radiocirurgia.

Referências

1. ALEXANDER III E, BLACK P, WEN PY: Results of radiosurgery versus brachytherapy for malignant gliomas. In Desalles AF, Goetsch SJ (eds): Stereotactic surgery and radiosurgey. Madison, Medical Physics Publishing, 1993, pp 455-65.
2. BAJTER H, SAMSON D: Arteriovenous malformations of the posterior fossa: Clinical presentation, diagnostic evaluation and surgical treatment. J Neurosurg 64:849-56, 1986.
3. BARCIA-SALORIO JL, HERNANDEZ G, BROSETA J, ROLDAN P: Radiosurgical treatment of carotid-cavernous fistulas. Appl Neurophisiol 45:520-, 1982.
4. BETTI OO, DERECHINSKY VE: Hyperselective encephalic irradiation with a linear accelerator. Acta Neurochir Suppl (Wien) 33:385-90, 1984.
5. CAIRNCROSS JG, KIM JH, POSNER JB: Radiation therapy for brain metastases. Ann Neurol 7:529-41, 1980.
6. COLOMBO F, BENEDETTI A, POZZA F, AVANZO RC, MARCHETTI C, CHIEREGO G, ZANARDO A: External stereotactic irradiation by linear accelerator. Neurosurgery 16:154-60, 1985.
7. COLOMBO F, POZZA F, CHIEREGO G, CASENTINI L, DE LUCA G, FRANCESCON P: Linear accelerator radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations: um update. Neurosurgery 34:14-21, 1994.
8. CURRAN WJ, SCOTT CB: Radiosurgery for glioma patients: hope or hype? Int J Radiat Oncol Biol Phys 36:1279-80, 1996.
9. ELEKTA RADIOSURGERY INC: Leksell Gamma Knife Society Newsletter. Spring, 1995.
10. ENGENHART R, KIMMING B, STURM V: Stereotactically guided convergent beam irradiation of solitary brain metastases and cerebral arteriovenous malformations. In Dyck P, Bouzaglou A (eds): Brachyterapy of the brain tumors and related stereotactic treatment. Philadelphia, Hanley and Belfus, 1989, pp 119-32.
11. FLICKINGER JC, KONDZIOLKA D, KALEND AM, MAITZ A, WU A: Radiosurgery-related imaging changes in surrounding brain: Multivariate analysis and model evaluation. Radiosurgery 1:229-36, 1996.
12. FLICKINGER JC, KONDZIOLKA D, LUNSFORD LD, KASSAM A: Development of a model to predict permanent symptomatic postradiosurgery injury for arteriovenous malformations patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 46:1143-48, 2000.
13. FLICKINGER JC, KONDZIOLKA D, MAITZ AH, LUNSFORD LD: Analysis of neurological sequelae from radiosurgery of arteriovenous malformations: How location affects outcome. Int J Radiat Oncol Biol Phys 40:273-8, 1997.
14. FLICKINGER JC, KONDZIOLKA D, POLLOCK BE, MAITZ AH, LUNSFORD LD: Complications from arteriovenous malformations radiosurgery: multivariate analysis and risk modeling. Int J Radiat Oncol Biol Phys 38:485-90, 1997.
15. FLICKINGER JC, LUNSFORD LD, KONDZIOLKA D, MAITZ AH: Radiosurgery and brain tolerance: An analysis of neurodiagnostic imaging changes following gamma knife radiosurgery for arteriovenous malformations. Int J Radiat Oncol Biol Phys 23:19-26, 1992.
16. FRIEDMAN WA: Stereotactic computed tomography. In Friedman WA, Buatti JM, Bova FJ, Mendenhall WM (eds): Linac radiosurgery: a practical guide. Ed 1. New York, Springer-Verlag, 1997, pp 35-46.
17. FULLER BG, KAPLAN ID, ADLER J, COX RS, BAGSHAW MA: Stereotaxic radiosurgery for brain metastases: The importance of adjuvant whole brain

irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 23:413-18, 1992.
18. GOETSCH SJ: Radiosurgery: principles and techniques. In De Salles AAF, Lufkin R (eds): Minimally Invasive Therapy of the Brain. Madison, Thieme, 1997, pp 157-67.
19. HALL EJ: Survival curves. In Hall EJ (ed). Radiobiology for the Radiologist. Ed 5. Philadelphia, Lippincott Williams, 2000, pp 32-51.
20. HALL EJ, BRENNER DJ: The radiobiology of radiosurgery: rationale for different treatment regimes for AVMs and malignancies. Int J Radiat Oncol Biol Phys 25:381-5, 1992.
21. HOLLY FE: Radiosurgery equipment - physical principles, precision, limitation. In De Salles AAF, Goetsch SJ (eds): Stereotactic surgery and radiosurgery. Madison, Medical Physics Publishing, 1993, pp 185-200.
22. HORSLEY V, CLARKE RH: The structure and functions of the cerebellum examined by a new method. Brain 31:45-8, 1908.
23. KJELBERG RN: Isoeffective dose parameters for brain necrosis in relation to proton radiosurgical dosimetry. SERM Symposium, n 12. Elsevier, North-Holland Biomedical Press, 1979.
24. LARSON DA, FLICKINGER JC, LOEFFLER JS: The radiobiology of radiosurgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys 25:557-61, 1993.
25. LARSSON B, LEKSELL L, REXED B: The high energy proton beam as a neurosurgical tool. Nature 182:1222-3, 1958.
26. LEE SW, FRAASS BA, MARSH LH, HERBORT K, GEBARSKI SS, MARTEL MK, RADONY EH, LICHTER AS, SANDLER HM: Patterns of failure following high-dose-3-d conformal radiotherapy for high grade astrocytomas: a quantitative dosimetric study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 43:79-88, 1999.
27. LEKSELL L: The stereotaxic method and radiosurgeryof the brain. Acta Chir Scand 102:316-21, 1951.
28. LEKSELL L: Stereotaxis and radiosurgery. An operative system. Springfield – IL, Charles Thomas, 1971.
29. LEKSELL L: Stereotactic radiosurgery. J Neurol Neurosurg Psychiatry 46:797-803, 1983.
30. LEVIN VA, LEIBEL AS, GUTIN PH: Neoplasms of the Central Nervous System. In De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg AS (eds): Cancer: principles and practice of oncology. Ed 6. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 2001, pp 2100-60.
31. LOEFFLER JS, ALEXANDER E, SIDDON RL, SOUNDERS WM, COLEMAN ZN, WINSTON KR: Stereotactic radiosurgery for intracranial arteriovenous malformations using a standard linear accelerator. Int J Radiat Oncol Biol Phys 17:673-7, 1989.
32. LOEFFLER JS, ALEXANDER III E: Radiosurgery for the treatment of intracranial metástases. In Loeffler JS, Alexander III E, Lunsford LD (eds): Stereotactic radiosurgery. Madison – WI, Thieme, 1993, pp 197-206.
33. MEHTA M, MACKIE TR, LEVIN AB, ROSENTAL JM, KUBSAD SS, KINSELLA TJ: Radiosurgery for brain metastases. Contemp Oncol 5:12-9, 1991.
34. PATCHELL RA, TIBBS PA, WALSH JW, DEMPSEY RJ, MARUYAMA Y, KRYSCIO RJ, MARKESBERY WR, MACDONALD JS, YOUNG B: A randomized trial of surgey in the treatment of single metastases to the brain. N Engl J Med 322:494-500, 1990.
35. POLLOCK BE, FLICKINGER JC, LUNSFORD LD, BISSONETTE DJ, KONDZIOLKA D: Factors that predict the bleeding risk of arteriovenous malformations. Stroke 27:1-6, 1996.
36. POSNER J: Management of central nervous system metastases. Sem Oncol 4:81-91, 1977.
37. SCHARFEN CO, SNEED PK, WARA WM, LARSON DA, PHILLIPS TL, PRADOS MD, WEAVER KA, MALEC M, ACORD P, LAMBORN KR *et al*: High activity iodine-125 interstitial implant for gliomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 24:583-91, 1992.
38. SEGRETO RA: Revisão e atualização em radiobiologia. Aspectos celulares, moleculares e clínicos. A Folha Médica 119:9-28, 2000.
39. SPIEGEL EA, WYCIS HT, MARKS M: Stereotactic apparatus for operations on the humain brain. Science 106:349-52, 1947.
40. STEINBERG GK, FABRIKANT JI, MARKS MP, LEVY RP, FRANKEL KA, PHILLIPS MH, SHUER LM, SILVERBERG GD: Stereotactic heavy-charged particle Bragg peak radiation for intracranial arteriovenous malformations. N Engl J Med 323:96-101, 1990.
41. STURM V, KOBER B, HOVER KH, SCHLEGEL W, BOESECKE R, PASTYR O, HARTMANN GH, SCHABBERT S, ZUM WINKEL K, KUNZE S *et al*: Stereotactic percutaneous single dose irradiation of brain metastases with a linear accelerator. Int J Radiat Oncol Biol Phys 13:279-82, 1987.
42. THAMES HD, HENDRY JH: Fractionation in Radiotherapy. London, Taylor and Francis, 1987.
43. WASSERMAN TH, RICH KM, DRYZMOLA RE, SIMPSON JR: Stereotactic Irradiation. In Perez CA, Brady LW (eds): Principles and practice of radiation oncology. Ed 3. Philadelphia, Lippincot-Raven, 1997, pp 387-404.
44. WINSTON KR, LUTZ W: Linear accelerator as a neurosurgical tool for stereotactic radiosurgery. Neurosurgery 22:454-64, 1987.
45. ZIMM S, WAMPLER GL, STABLEIN D, HAZRA T, YOUNG HF: Intracranial metastases in solid-tumor patients: natural history and results of treatment. Cancer 48:384-94, 1981.

Original recebido em outubro de 2004
Aceito para publicação em novembro de 2004

Endereço para correspondência:
Hospital das Clínicas da FMUSP – Instituto de Radiologia
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 245
CEP 05403-000 – São Paulo, SP