

METÁSTASE CEREBRAL

TRATAMENTO PALIATIVO COM RADIOCIRURGIA

SÉRGIO L. FARIA, LUIS SOUHAMI, JEAN-PAUL BAHARY, JEAN-LOUIS CARON, JEAN-GUY VILLEMURE, ANDRÉ OLIVIER, BRENDA CLARK, ERVIN B. PODGORSK

RESUMO - O artigo faz avaliação de 52 pacientes com metástase cerebral tratados com radiocirurgia estereotáctica na Universidade McGill, em Montreal. A radiocirurgia foi realizada com a técnica dinâmica em que, ao mesmo tempo, giram a mesa e a cabeça do acelerador linear de 10 MV. Todos os pacientes (56 tratamentos ao todo) foram tratados com um único isocentro e uma dose única mediana de 1800 cGy na periferia da metástase. Em 88% dos casos a radiocirurgia foi usada após falha de tratamento radioterápico fracionado em todo cérebro. Todos os 52 casos tiveram avaliação com CT pós radiocirurgia. O seguimento mediano foi de 6 meses (variou entre 1 e 37 meses) e a taxa de resposta, parcial ou completa, foi de 64%. Apenas 4 pacientes (7%) tiveram algum tipo de complicação tardia relacionada ao tratamento. Estes achados vão de encontro com dados da literatura. A radiocirurgia é tratamento pouco agressivo, bem tolerado e com alta taxa de resposta para lesões locais e pode ser útil para pacientes selecionados. O seu valor definitivo, como tratamento único ou combinado com radioterapia em todo cérebro, está sendo avaliado de forma prospectiva e randomizada.

PALAVRAS-CHAVE : radiocirurgia estereotáctica, metástase cerebral, tratamento paliativo.

Brain metastasis: palliative treatment with radiosurgery

SUMMARY - This is a retrospective review of 52 patients with metastatic brain disease who underwent stereotactic radiosurgery at McGill University in Montreal. The radiosurgical treatment was performed with the dynamic rotation technique in which there is continuous and simultaneous movement of treatment couch and machine gantry of a 10 MV linac. All patients were treated with a single isocenter and a median dose of 1800 cGy was delivered. In 88% of the cases radiosurgery was given after failure from whole brain conventional irradiation. All 52 cases were assessed with brain CT post radiosurgery. The median follow up time was 6 months (range 1-37 months) and the response rate (partial or complete) was 64%. Only 4 patients (7%) developed late complications related to the treatment. These findings are similar to the literature. Stereotactic radiosurgery is a well tolerated, effective and minimally invasive treatment technique which has a high response rate in selected patients with small, well delineated metastatic brain lesion. Its definitive value as a single therapy or combined with whole brain conventional radiotherapy is being studied in prospective and randomized trials.

KEY WORDS : radiosurgery, brain metastases, palliative treatment.

Câncer é a segunda causa de morte nas regiões desenvolvidas no Brasil⁴. A incidência de metástases cerebrais é de cerca de 20% a 30% nos pacientes com câncer disseminado, portanto uma situação comum dentro da prática oncológica³. Os tumores malignos que com maior frequência metastatizam para o cérebro são o câncer do pulmão, via digestiva, mama e melanomas⁸. O tratamento

Departamentos de Oncologia (Divisão de Radioterapia) e Neurocirurgia McGill University, Montreal, Canada. Dr. Sérgio L. Faria era Fellow da UICC-União Internacional Contra o Câncer, no projeto "International Cancer Technology Transfer" (ICRETT) durante a realização deste estudo. Aceite: 14-abril-1995.

Dr Sérgio L. Faria - Hospital Municipal Dr. Mario Gatti, Radioterapia - Av. Pref. Faria Lima 340 - 13036-902 Campinas SP - Brasil.

nestes casos é paliativo e tem sido feito com cirurgia²², radioterapia² ou combinação de ambos¹⁹.

A história natural dos pacientes com metástase cerebral não tratada, é de rápida deteriorização da função cerebral e sobrevida mediana de 1 a 2 meses. O uso de corticóides melhora dramaticamente a sintomatologia e aumenta a sobrevida mediana para cerca de 2,5 meses. A adição da radioterapia em todo o cérebro, tratamento tradicional, aumenta a sobrevida mediana para cerca de 6 meses²³. Um estudo recente, prospectivo e randomizado, mostrou que em pacientes com metástase cerebral única, o tratamento combinado de cirurgia com radioterapia foi superior à radioterapia isolada¹⁴. É difícil comparar resultados de tratamentos de tumores malignos com metástase cerebral por causa do grande número de variáveis envolvidas na evolução destes casos. Por serem pacientes com disseminação tumoral hematogênica a tendência é haver metástases concomitantes em outros órgãos nobres como pulmões, fígado, ossos, e dessas metástases serem múltiplas. Metástase cerebral tende a causar grande impacto social, mais do que outras metástases hematogênicas, e deve ser tratada rapidamente. O tratamento paliativo da metástase cerebral deve proporcionar rápido retorno e manutenção da função cerebral, ter mínimo efeito colateral, ser breve e de fácil execução. Talvez por preencher a maioria destes requisitos a radioterapia de todo o cérebro tem sido o principal tratamento da metástase cerebral⁵. Entretanto, apesar de 80% dos pacientes terem uma boa resposta inicial, o ganho de sobrevida é pequeno quando comparado com aqueles tratados só com corticóides². Mesmo com terapia combinada de cirurgia e radioterapia, nos casos de metástase única, 20% dos pacientes ainda falham ao tratamento¹⁴.

A radiocirurgia estereotática é uma técnica de radioterapia na qual alta dose de radiação é dada em pequenos volumes intracranianos, num único tratamento, de forma ambulatorial, sem praticamente nenhuma agressão para tecidos vizinhos. É técnica relativamente nova, mas já bem estabelecida e crescente em serviços de radioterapia do mundo todo^{10,18}. Esta característica acaba fazendo da radiocirurgia uma atraente alternativa de tratamento para pacientes com metástases cerebrais, particularmente aqueles com lesões únicas e/ou recidivadas após tratamento com a radioterapia tradicional, fracionada, de todo cérebro.

O presente artigo faz uma avaliação de 52 pacientes com metástase cerebral, a maioria já submetida previamente à cirurgia e/ou radioterapia, tratados com radiocirurgia na Universidade McGill, em Montreal.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo avalia 52 pacientes com metástase cerebral tratados entre outubro-88 e novembro-93 com radiocirurgia estereotática, com um único isocentro, pela técnica da rotação dinâmica ("dynamic stereotactic radiosurgery") desenvolvida pela Universidade McGill. Esta técnica não usa a chamada "gamma knife", mas um acelerador linear isocêntrico de 10 MV e já foi descrita em maiores detalhes nos seus aspectos físicos e clínicos anteriormente^{10,13,16}. De forma resumida, o tratamento pela radiocirurgia envolve a colocação de um aparelho estereotático na cabeça do paciente no dia do tratamento. Seguem-se os estudos radiológicos adequados (CT ou MRI) e o planejamento em 3 dimensões realizado por computação. A marca registrada da radiocirurgia é a capacidade de dar uma dose elevada na lesão intracraniana localizada, enquanto os tecidos normais circunvizinhos recebem uma dose muito baixa. A Figura 1 ilustra um paciente em tratamento.

Quatro pacientes tiveram 2 metástases tratadas, portanto foram 56 tratamentos ao todo. Todos os tratamentos foram feitos com a utilização de um único isocentro [Isocentro é o centro da área a ser irradiada. É o ponto onde o acelerador linear gira para concentrar a dose de radiação. Tumores irregulares, não esféricos, muitas vezes exigem mais de um isocentro.] A dose (única) variou entre 1000 cGy e 2880 cGy (mediana 1800 cGy), prescrita na isodose de 90%, exceto em 3 casos com tumores grandes (3-4 cm) cuja prescrição foi na isodose de 50%. Os diâmetros dos colimadores usados variaram entre 10 mm e 40 mm (mediana de 30 mm), de acordo com o tamanho da metástase. A prescrição na isodose de 50% nos tumores maiores ocorreu por medida de segurança.

A idade dos pacientes variou entre 28 e 77 anos (mediana de 55anos). Em relação ao sexo 28 eram mulheres e 24 homens. Os tumores primários mais frequentes foram pulmão e mama, como ilustra a Tabela 1.



Fig. 1. Paciente com o aparelho estereotático e em posição de tratamento. O aparelho estereotático é rigidamente fixado na mesa do acelerador linear, impedindo qualquer movimentação da cabeça do paciente durante a irradiação que demora alguns minutos.

A maioria (36/52, 69%) dos pacientes tinha uma única metástase na época da radiocirurgia; 4 tinham duas e ambas foram tratadas no mesmo dia e o restante dos pacientes tinha metástases múltiplas mas apenas uma, considerada mais sintomática, foi tratada.

Em relação a tratamentos da metástase cerebral antes da radiocirurgia, 46/52 pacientes (88%) já tinham recebido radioterapia em todo cérebro anteriormente (dose mediana de $10 \times 300 \text{ cGy} = 3000 \text{ cGy}$). Vinte e quatro pacientes já tinham sido submetidos a craniotomia prévia.

Um aspecto importante na avaliação de tratamento de pacientes metastáticos é o chamado "performance status" (PS). A maioria dos pacientes tratados era sintomática mas ativa na maior parte do tempo, como resume a Tabela 2.

Todos os pacientes deste estudo foram tratados ambulatorialmente e fizeram um retorno com novo CT entre 1 e 2 meses após a radiocirurgia, a cada 3 meses a partir deste primeiro retorno ou quando tivesse sintomas.

Tabela 1 Localização dos tumores primários dos 52 casos de metástase cerebral tratados com radiocirurgia estereotática.

| Tumor primário | Número de pacientes |
|-----------------------|---------------------|
| Pulmão | 31 |
| Mama | 10 |
| Melanoma | 3 |
| Esôfago | 1 |
| Colon/Reto | 3 |
| Primário Desconhecido | 2 |
| Sarcoma de Tórax | 1 |
| Língua | 1 |
| Total | 52 |

Tabela 2. Definição do "Performance Status" e número de pacientes em cada grupo.

| Performance Status | Número de pacientes |
|--------------------------------------|---------------------|
| 0 - assintomático | 7 |
| 1- sintomático, totalmente ativo | 18 |
| 2- sintomático, no leito < 50% tempo | 21 |
| 3- sintomático, no leito > 50% tempo | 3 |
| 4- totalmente no leito | 0 |
| não se tem a informação | 3 |
| Total | 52 |

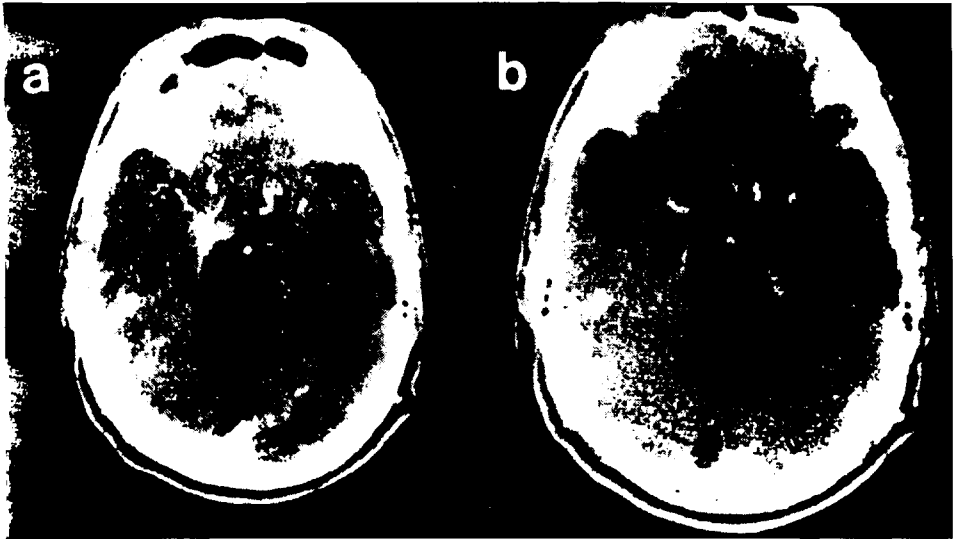


Fig 2. (a) CT cerebral mostra lesão metastática recidivada numa paciente com câncer da mama. Todo o cérebro já havia sido irradiado previamente. Foi tratada novamente com radiocirurgia e recebeu dose de 2000 cGy. (b) CT cerebral 2 meses após o tratamento com remissão completa e total desaparecimento do tumor.

O intervalo de sobrevida foi considerado o período entre o dia da radiocirurgia até o óbito ou último seguimento. Cinco pacientes foram perdidos de seguimento e considerados mortos pela metástase cerebral no cálculo de sobrevida. A sobrevida global foi calculada pelo método actuarial de Kaplan-Meir¹⁴.

RESULTADOS

O seguimento dos 52 pacientes avaliados variou de 1 mês a 37 meses (tempo mediano 6 meses e médio 8 meses). Destes, 40 foram acompanhados até o óbito, 5 foram perdidos de seguimento

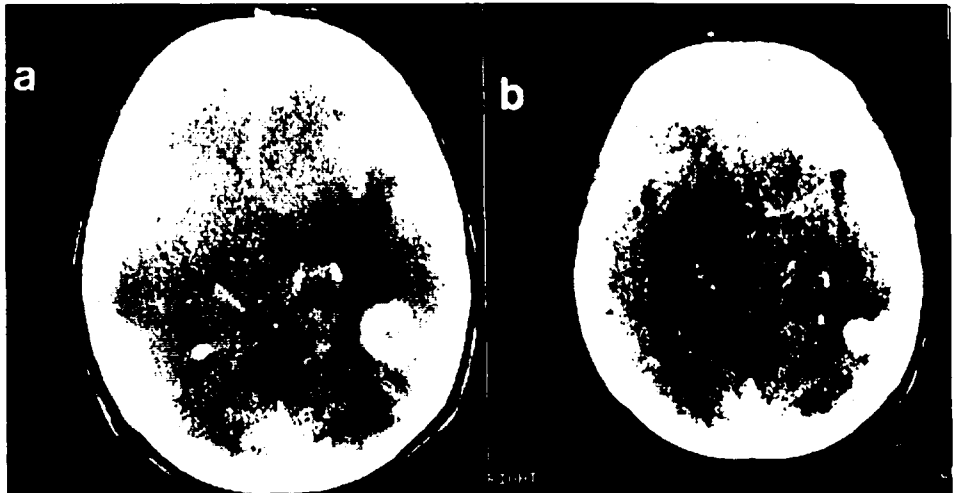


Fig 3. (a) CT de metástase temporal recidivada após radioterapia cerebral convencional numa paciente com câncer do pulmão. A paciente foi tratada com a técnica da rotação dinâmica e recebeu 2000 cGy numa única sessão. (b) CT 4 semanas após a radiocirurgia mostrando acentuada redução do edema cerebral e resposta parcial do tumor.

e 7 estavam vivos na época desta análise (abril-1994). A Figura 4 mostra a curva de sobrevivência actuarial, onde a sobrevivência mediana foi 6 meses. Em pacientes com metástases disseminadas, como os do presente estudo, é impossível saber com precisão se a causa de óbito foi ou não neurológica.

A avaliação clínica global, e não apenas neurológica, feita nos primeiros 2 meses pós radiocirurgia, mostrou que 25 casos melhoraram, 20 se mantiveram inalterados, 3 pioraram e em 4 casos esta informação não pode ser obtida. Em relação à avaliação por CT logo após a radiocirurgia, dos 56 tratamentos 13/56 (23%) tiveram resposta completa (Fig 2), com desaparecimento de toda lesão tratada; 23/56 (41%) tiveram resposta parcial (Fig 3); em 18/56 (32%) não houve mudança e em dois casos (3,5%) considerou-se que houve crescimento da lesão tratada.

Poucas complicações foram detectadas neste grupo de pacientes. Dois casos (2/52, 3,5%) tiveram efeitos agudos. Um paciente apresentou piora das convulsões, mas nunca foi medicado com corticóide; e o outro apresentou edema importante logo após a radiocirurgia. Ambos responderam a tratamento com esteróides e evoluíram bem. Outros 4 casos tiveram problemas mais tardios (3 meses ou mais), como edema cerebral acentuado ou radionecrose.

Dos 7 pacientes vivos quando da análise, 6 tinham metástases ativas no cérebro dos quais 3 com recidiva na área previamente irradiada com radiocirurgia e 3 com metástases em outros sítios dentro do cérebro.

COMENTÁRIOS

A radiocirurgia estereotáxica foi desenvolvida na Suécia por Leksell há mais de 30 anos com o objetivo de tratar distúrbios funcionais do sistema nervoso¹¹. A eficiência da técnica, associada com poucas complicações, fez com que ela fosse disseminada e utilizada em pacientes selecionados com pequenas lesões cerebrais, malignas ou não¹⁷.

A radiocirurgia é tratamento localizado e as metástases cerebrais com frequência são múltiplas. Por isto o tratamento tradicional tem sido com corticóide e radioterapia externa em todo cérebro⁵. Entretanto, mesmo com a irradiação de todo o cérebro cerca de 50% dos pacientes acabam morrendo por crescimento do tumor intracraniano, o que tem estimulado o tratamento combinado com cirurgia, particularmente nas metástases únicas¹⁴.

A introdução da ressonância nuclear magnética, cuja definição da imagem é melhor que a da tomografia computadorizada e bem melhor que a da cintilografia cerebral²¹, tem permitido uma melhor seleção de pacientes com uma só metástase cerebral.

Metástases cerebrais podem ser particularmente apropriadas para o tratamento radiocirúrgico pela forma esférica que assumem. Outro fator favorável é a pouca agressividade da radiocirurgia quando comparada com a craniotomia. Por estas características, duas situações em que a radiocirurgia pode ser útil em tratamento de metástase cerebral são (1) metástase única e/ou, (2) recidiva pós tratamento radioterápico tradicional em todo cérebro.

O uso da radiocirurgia para metástase cerebral foi iniciado por Sturm²⁰, na Alemanha, e tem sido usado em vários centros¹⁶. A taxa de controle local tem variado entre 60% e 80% e em muitos casos este controle ocorreu em pacientes que haviam falhado ao tratamento tradicional.

No presente estudo, 64% (36/56) das lesões apresentaram resposta inicial completa ou parcial. Em 11/56 (20%) dos casos houve recidiva na área tratada durante o seguimento dos pacientes. Este valor é pouco maior que os 15% mencionados por Flickinger et al.⁶ numa avaliação multi-institucional de 5 centros utilizando a "gamma knife", mas estes autores só trataram metástase cerebral solitária, enquanto no presente estudo 12/52 (23%) pacientes tinham metástases múltiplas e muitos com metástase única já tinham feito craniotomia previamente.

O grupo da Universidade de Stanford observou que em 27 pacientes (47 metástases tratadas) o uso adjuvante da radioterapia fracionada em todo o cérebro, junto com a radiocirurgia, esteve

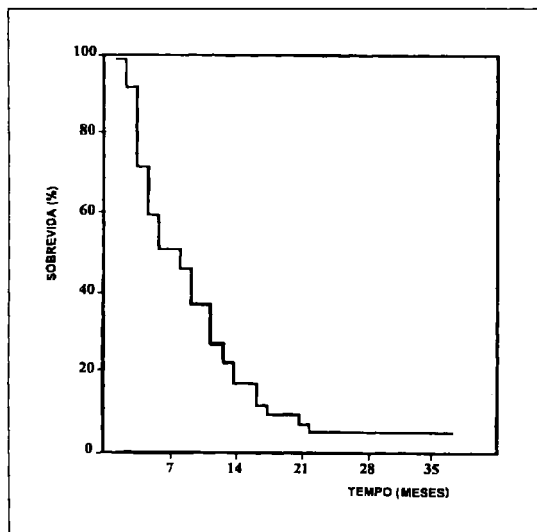


Fig. 4. Curva acturial global de sobrevida dos 52 pacientes.

associado com melhor controle intracraniano em comparação com o uso só da radiocirurgia ($p=0,0007$)⁷. O valor da radioterapia fracionada em todo cérebro associada à radiocirurgia está sendo agora estudado de forma prospectiva e randomizada⁶.

No presente estudo, pacientes que receberam dose ≤ 1800 cGy tiveram 50% de resposta parcial ou completa, enquanto naqueles que receberam dose ≥ 2000 cGy a resposta foi de 87%, mas esta diferença não repercutiu na sobrevida. O tamanho dos cones utilizados nos 2 grupos foi aproximadamente igual. Na verdade, a dose ideal de irradiação em radiocirurgia ainda não está definitivamente estabelecida. Em geral, quanto maior o tumor, a tendência é dar menor dose por causa do risco de complicações.

Assim, uma melhor resposta às doses mais elevadas pode apenas estar relacionada ao fato de que estas lesões eram pequenas e não à dose de radiação usada. Um estudo da Universidade de Wisconsin relatou que pacientes cujo volume tumoral foi menor que 2 cm^3 tiveram 78% de resposta completa, em contraste com 50% para pacientes cujo volume foi superior a 10 cm^3 ¹³. A taxa de complicações é também semelhante à nossa experiência com outras lesões cerebrais tratadas com a mesma técnica¹².

O tratamento foi bem tolerado e o número de complicações tardias encontrado pode ser considerado pequeno e aceitável (7%), semelhante ao encontrado em outras experiências^{1,6,7,13}.

CONCLUSÃO

O presente estudo analisa 52 pacientes (56 lesões tratadas) com metástase cerebral tratados com radiocirurgia estereotática feita com acelerador linear de 10 MV com a técnica da rotação dinâmica da Universidade McGill, Montreal. A maioria (88%) destes pacientes já tinha recebido tratamento tradicional previamente, com radioterapia e/ou cirurgia. Houve resposta, parcial ou completa, em 65% dos tratamentos e apenas 7% de complicações tardias. Estes dados confirmam o fato de que a radiocirurgia estereotática é tratamento seguro e pouco agressivo, além de proporcionar uma terapia efetiva aos pacientes cujas lesões não são acessíveis cirurgicamente devido à localização anômica. Vários aspectos ligados ao tratamento radiocirúrgico como a dose ótima, o tamanho máximo da lesão a ser tratada, a adição ou não de radioterapia fracionada em todo cérebro, ainda precisam ser definidos em estudos experimentais. No momento, em pacientes selecionados, a Universidade McGill tem utilizado a radiocirurgia em lesões metastáticas cerebrais isoladas e de tamanho máximo de 4 cm, com dose única variando entre 1600 e 2000 cGy, dada de forma ambulatorial.

REFERÊNCIAS

1. Adler JR, Cox RS, Kaplan I, Martin DP. Stereotactic radiosurgical treatment of brain metastases. *J Neurosurg* 1992; 76:444-449.
2. Borger B, Gelber R, Kramer S et al. The palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6:1-9.
3. Cairncross JG, Posner JB. The management of brain metastases. In Walker MD (ed). *Oncology of the nervous system*. Vol 12 of Cancer Treatment Research. Boston: Martinus Nijhoff, 1983, p341-347.

4. Câncer no Brasil. Dados dos Registros de Base Populacional. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, Instituto Nacional do Câncer, 1991.
5. De Angelis LM. Management of brain metastases. *Cancer Invest* 1994; 12:156-165.
6. Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD et al. A multi-institutional experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastasis. *Int J Radiat Oncology Biol Phys* 1994; 28:797-802.
7. Fuller BG, Kaplan ID, Adler JR et al. Stereotaxic radiosurgery for brain metastases: the importance of adjuvant whole brain irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23:413-418.
8. Galicich JH, Sundaresan N. Metastatic brain tumors. In Wilkins RH, Rengachary SS (eds). *Neurosurgery*. New York: McGraw-Hill, 1985, p597-610.
9. Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimations from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1953; 53:457-480.
10. Larson DA, Bova F, Eisert D et al. Current radiosurgery practice: results of an ASTRO survey. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28:523-526.
11. Leksell L. The stereotaxis method and radiosurgery of the brain. *Acta Scand* 1951; 102:316-319.
12. McKenzie MR, Souhami L, Caron JL et al. Early and late complications following dynamic stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy. *Can J Neurol Sci* 1993; 20:279-285.
13. Metha MP, Rozenthal JM, Levin AB et al. Defining the role of radiosurgery in the management of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24:619-625.
14. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990; 322:494-500.
15. Podgorsak EB, Olivier A, Pla M, Lefebvre PY, Hazel J. Dynamic stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncology Biol Phys* 1988; 14:115-125.
16. Podgorsak EB, Pike GB, Olivier A, Pla M, Souhami L. Radiosurgery with high energy photon beams: a comparison among techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16: 857-865.
17. Souhami L, Olivier A, Podgorsak EB et al. Radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations with the dynamic stereotactic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19:775-782.
18. Souhami L, Podgorsak EB. Radiocirurgia estereotática. *Radiol Bras* 1990; 23:49-58.
19. Smaley SR, Schray MF, Laws ER, O'Fallon Jr. Adjuvant radiation therapy after surgical resection of solitary brain metastasis: association with patterns of failure and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13:1611-1616.
20. Sturm V, Kober B, Hover KL et al. Stereotactic percutaneous single dose irradiation of brain metastases with a linear accelerator. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13:279-282.
21. Sze G, Shin J, Krol G et al. Intraparenchymal brain metastases: MR imaging versus contrast enhanced CT. *Radiology* 1988; 168:187-194.
22. Winston KR, Walsh JW, Fisher EG. Results of operative treatment of intracranial metastatic tumors. *Cancer* 1980; 45:2639-2645.
23. Wright DC, Delaney TF, Buckner JC. Treatment of metastatic cancer to the brain. In DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: principles and practice of oncology*. Ed. 4 Philadelphia: JB Lipincott 1993, p2170-2186.