

MINISTÉRIO DA SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
COORDENAÇÃO DE EDUCAÇÃO
CURSO DE RESIDÊNCIA EM RADIOTERAPIA

MAÍRA FABIANA RODRIGUES NEVES

Indicação da radioterapia adjuvante nos gliomas de baixo grau

RIO DE JANEIRO

2016

RESUMO

Os tumores do sistema nervoso central incluem um extenso número de patologias com diferentes valores prognósticos, cuja classificação tem sofrido importantes alterações recentemente. Os gliomas são os tumores mais frequentes, com maior incidência em adultos. A cirurgia é o pilar do tratamento dos gliomas, sendo a radioterapia associada ou não à quimioterapia, a abordagem mais usada para adjuvância. A indicação da adjuvância para tumores de alto grau foi estabelecida há cerca de três décadas, sendo mais controversa a indicação para tumores de baixo grau. A melhor estratificação dos pacientes com tumores de baixo grau conforme fatores de risco, amplamente descritos, permitiu a identificação do benefício da adjuvância com radioterapia para pacientes de alto risco. Os tumores anteriormente classificados como oligodendrogliais ou astrocitomas, têm tido seu espectro ampliado para novas classificações moleculares. A identificação molecular dos oligodendrogliomas, do IDH 1 e 2 e da MGMT permitiu classificar melhores prognósticos. O uso da quimioterapia para os tumores de baixo grau tem sofrido grandes mudanças, com benefício recentemente provado em melhora de sobrevida global para pacientes com tumores de alto risco. A resposta do momento ideal tem seguido o padrão mundial de individualizar cada paciente. Os estudos de perfil molecular, de exames funcionais de imagem e de melhor resultados de ressecção têm sido determinantes na estratificação de risco e, conseqüentemente, na indicação do tratamento.

Palavras-chave: radioterapia, gliomas de baixo grau

ABSTRACT

Tumors of the central nervous system includes a large number of diseases with different prognoses, whose classification has changed recently. Gliomas are the most common tumors in adults. Surgery is the mainstay of gliomas treatment, and radiotherapy combined or not with chemotherapy is the most widely used approach to adjuvant therapy. The indication of adjuvant treatment for high-grade tumors has been established for nearly three decades, and is considered controversial for low-grade tumors. The better stratification of patients with low grade tumors according to the risk factors, has reported the advantages of adjuvant combined with radiation therapy for high-risk patients. Tumors previously classified as oligodendroglial or astrocytomas have had their expanded spectrum for new molecular classifications. The molecular identification of oligodendrogliomas, IDH1, IDH2 and MGMT have allowed classifying better outcomes. The use of chemotherapy for low-grade tumors has changed, with a recently reported benefit in overall survival for patients with high-risk tumors. The ideal time response has followed the worldwide standard to individualize each patient. The molecular profiling studies, functional imaging examination and better resection results have been the keys to risk stratification and, consequently, to the treatment indication

Key words: radiotherapy, low grade gliomas

LISTA DE ABREVIATURAS

AA – astrocitoma anaplásico

Adj – Adjuvante

CBTRUS – *Central Brain Tumor Registry of the United States*, em português, Registro de Tumores Cranianos dos Estados Unidos

CIR – cirurgia

cm – centímetros

ECOG – *Eastern Cooperative Oncology Group*, em português, Grupo Cooperativo Leste de Oncologia

EGFR – *epidermal growth factor receptor*, em português, receptor do fator de crescimento epidermal

EORTC – *Eastern Oncology Radiation Therapy Oncology Council*, em português, Consórcio Leste de Oncologia e Radioterapia

Fig. - Figura

GBM – glioblastoma multiforme

Gy – Gray

IDH – isocitrato desidrogenase

IMRT – *Intensity Modulated Radiation Therapy*, em português, radioterapia de intensidade modulada

INCA – Instituto Nacional de Câncer

KPS – *Karnofsky Performance Status*

MGMT – enzima metil guanina metil transferase

MTX – metástase

n – número de pacientes

NA – não avaliados

NAA – proteína N-acetil-apastarto

OMS – Organização Mundial da Saúde

OS – *Overall Survival*, em português, sobrevida global

Pág. - página

PCV – lomustina, procarbazona e vincristina

PET – *Positron Emission Tomography*, em português, tomografia por emissão de pósitrons

PNET – *primary neuroectodermic tumor*, em português, tumor neuroectodérmico primitivo

PS – *Performance Status*

PSF – *Progression Free Survival*, em português, sobrevida livre de doença

QT – quimioterapia

RM – ressonância magnética

RPA – *Recursive Partitioning Analysis*, em português, análise recursiva particionada

RT – radioterapia

RTOG – *Radiation Therapy Oncology Group*, em português, Grupo de Radioterapia e Oncologia

SNC – Sistema nervoso central

TC – tomografia computadorizada

TMZ – temozolamida

TP53 – proteína p53

% - percentagem

LISTA DE TABELAS

		Pág.
Tabela 1	Avaliação da cirurgia nos gliomas de baixo grau	16
Tabela 2	Estudos sobre métodos de imagem em gliomas de baixo grau	17
Tabela 3	Estudos de perfil molecular	17
Tabela 4	Estudos com avaliação da dose de Radioterapia em gliomas de baixo grau	17
Tabela 5	Resultados dos estudos para radioterapia adjuvante nos gliomas de baixo grau	18
Tabela 6	Estudos sobre uso da quimioterapia adjuvante nos gliomas de baixo grau	19
Tabela 7	Estudos de fatores prognósticos em gliomas de baixo grau	20
Tabela 8	Estudos clínicos de terapia adjuvante em gliomas de baixo grau	21

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1 Estudos analisados por ano de publicação	14

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo 1 Slides apresentados em plenária no VI Encontro dos Residentes em Radioterapia da Sociedade Brasileira de Radioterapia, com o título 'Quando a Radioterapia adjuvante está indicada nos gliomas de baixo grau?'	30

SUMÁRIO

	Pág.	
1	Capa	1
2	Resumo	2
3	<i>Abstract</i>	3
4	Lista de abreviaturas	4
5	Lista de tabelas	6
6	Lista de figuras	7
7	Lista de anexos	8
8	INTRODUÇÃO	10
9	OBJETIVOS	12
10	METODOLOGIA	13
11	RESULTADOS	14
12	DISCUSSÃO	
	12.1. Fatores prognósticos	23
	12.2. Fatores patológicos	23
	12.3. Da clínica ao diagnóstico	23
	12.4. Abordagem terapêutica	
	12.4.1. Cirurgia	24
	12.4.2. Radioterapia	25
	12.4.3. Quimioterapia	26
13	CONCLUSÃO	28
14	REFERÊNCIAS	29

INTRODUÇÃO

Os tumores do sistema nervoso central incluem um extenso número de patologias com diferentes valores prognósticos. Os gliomas são os tumores mais frequentes, com maior incidência em adultos¹.

No Brasil, a estimativa do Instituto Nacional de Câncer para o ano de 2016 é de 596 mil novos casos de câncer, destes, 10270 novos casos de câncer do sistema nervoso central, sem diferenciação em grau.

Caracterizam-se por presença de células gliais com aumento do índice mitótico e incluem uma ampla variedade de tumores classificados didaticamente como gliomas de baixo grau ou de alto grau, os astrocitomas pilocíticos e oligodendrogliomas são tumores de baixo grau, enquanto os astrocitomas anaplasicos e glioblastomas multiformes são considerados tumores de alto grau. A classificação histopatológica tem sofrido modificações recentes, na tentativa de estratificar melhor conforme uso mais criterioso de marcadores moleculares nos gliomas².

A cirurgia é o pilar do tratamento dos gliomas, sendo a radioterapia associada ou não à quimioterapia, a abordagem mais usada para adjuvância. A indicação da adjuvância para tumores de alto grau foi estabelecida há cerca de 3 décadas, sendo mais controversa a indicação para tumores de baixo grau³.

O avanço em radioterapia para tumores de sistema nervoso central é fundamental na tentativa de poupar tecidos sadios extremamente nobres sem comprometer a entrega de dose em região tumoral.

A indicação da adjuvância para tumores de alto grau já está bem estabelecida, sendo ainda controversa para tumores de baixo grau.

A estratificação dos pacientes com tumores de baixo grau conforme fatores de risco amplamente descritos permitiu a identificação do benefício da adjuvância com radioterapia para pacientes de alto risco. Assim como a melhor identificação dos grupos que apresentam pior prognóstico como novos métodos de imagem funcional, novas técnicas de estudos moleculares e avanços cirúrgicos⁴.

O uso da quimioterapia para os tumores de baixo grau tem sofrido grandes mudanças. O emprego de agentes quimioterápicos teve benefício recentemente provado, com melhora de sobrevida global para pacientes de baixo grau com tumores de alto risco⁵.

A resposta do momento ideal e dos pacientes ideias para indicação de radioterapia nos tumores de baixo grau tem seguido o padrão mundial de individualizar cada paciente. Os estudos de perfil molecular, de exames funcionais de imagem e de melhor resultados de ressecção têm sido determinantes na estratificação de risco e, conseqüentemente, na indicação do tratamento.

OBJETIVOS

Apresentar as indicações da radioterapia adjuvante nos gliomas de baixo grau, o momento ideal para a terapia e a associação a quimioterapia

Objetivos específicos:

Discutir e analisar a literatura presente sobre radioterapia para gliomas de baixo grau, bem como a epidemiologia, características clínicas e diagnósticos destes tumores.

Analisar a mudança na indicação da radioterapia para gliomas de baixo grau ao longo do tempo

METODOLOGIA

Foi realizada a revisão da literatura referente ao tratamento dos gliomas de baixo grau, assim como artigos sobre a sua estratificação atual conforme fatores de risco, compreendendo as seguintes etapas: identificação do tema com formulação da questão de pesquisa – Quando a radioterapia adjuvante está indicada nos gliomas de baixo grau?. Elaboração dos critérios de inclusão e exclusão de artigos, conforme a relevância ao tema. Os artigos publicados em inglês ou português, com resumos disponíveis nas bases de dados ou disponibilidade na íntegra, sem restrição à data de publicação e metodologia utilizada. Foram realizadas buscas nas bases de dados PubMed, Cochrane e Bireme, com os descritores: “gliomas de baixo grau”, “*low grade glioma*”, “*low grade glioma radiotherapy*”, “*low grade glioma treatment*”. Foi feita avaliação e análise dos artigos selecionados na pesquisa para desenvolvimento da revisão.

O presente trabalho foi apresentado oralmente em plenária e obteve apreciação de mesa redonda do VI Encontro de Residentes em Radioterapia da Sociedade Brasileira de Radioterapia, em junho de 2015, na cidade de Foz do Iguaçu, Paraná.

RESULTADOS

Foram encontrados 1256 artigos relacionados ao tema radioterapia em gliomas de baixo grau, com exclusão de 1251 que não apresentavam relevância direta relacionada à questão formulada. Dos 55 artigos restantes, 13 foram excluídos por falta de disponibilidade. Foram analisados, 42 artigos, sendo 08 metaanálises, 15 ensaios clínicos randomizados e 19 artigos de revisão sistemática e narrativa. O número de publicações por ano é mostrado na figura abaixo.



Fig 01. Número de artigos publicados por ano utilizados nesta revisão narrativa

Foram encontradas quatro fontes relevantes para epidemiologia: O *Central Brain Tumor Registry of the United States* (CBTRUS), em português Registro de Tumores Cranianos dos Estados Unidos; dados da Organização Mundial de Saúde (OMS); Globocan 2012, uma estimativa global de câncer; dados da *American Cancer Society* e dados do Instituto Nacional de Câncer – Rio de Janeiro. Foram estimados 70 mil novos casos de câncer do sistema nervoso central em todo o

mundo para 2016, sendo 22850 novos casos na estatística americana com previsão de 15320 mortes. No Brasil, foram projetados pelo INCA, em 2016, 10270 novos casos.

Em relação à extensão da ressecção, 6 trabalhos acessaram a importância da ressecção cirúrgica máxima na sobrevida livre de doença e sobrevida global. Em comparação ao manejo conservador, a ressecção máxima significou um ganho em sobrevida de 76%⁶. Ressecção incompleta agrega 4,3 vezes mais risco de morrer⁷. A ressecção cirúrgica máxima foi o fator mais determinante para sobrevida livre de progressão ($p=0,01$) e para sobrevida global ($p=0,016$)³.

Tabela 1. Avaliação da cirurgia nos gliomas de baixo grau

Autor	Ano	n	Desfechos	Principais achados
Hollon e cols. ²⁵	2015	369	Cirurgia e o impacto na SG	Benefício de 24% em SLP para ressecções mais extensas
Shaw e cols. ²²	2008	111	Avaliação de fatores preditores de SLP	Melhor resultado em SLP para tumores residuais menores que 1cm
Smith e cols. ²⁹	2008	216	Extensão da ressecção	Benefício de SG ($p<0,001$) para ressecções extensas
Maris e cols. ⁶	2014	NA	Ressecção máxima x manejo conservador	Ganho de sobrevida global (70 X 86%) para ressecções extensas
Duffau e cols. ⁷	2015	NA	Avaliação do impacto da ressecção na sobrevida global	Sobrevida global de 61,1 meses para ressecção subtotal e 90,5 meses para ressecções mais extensas
Nitta e cols. ³	2015	146	Cirurgia + RT e QT	Benefício em SG para ressecções mais extensas ($p= 0,0096$)

Legenda: % percentual, SLP: sobrevida livre de progressão, SG: sobrevida global, RT: radioterapia, QT: quimioterapia, p: valor estatístico, n: número de pacientes, NA: não alcançado

Sobre a importância da utilização de exames de imagem funcionais (PET ou RM), 4 artigos ^{6,7,8,9} mostraram o impacto na ressecção cirúrgica, chegando a especificidade de 97% para RM intraoperatória ⁸ (Tabela 2).

Tabela 2. Estudos sobre métodos de imagem em gliomas de baixo grau

Autor	Ano	Objeto de avaliação
Maris e cols. ⁶	2014	Impacto da RM funcional na ressecção cirúrgica
Duffau e cols. ⁷	2015	Uso da imagem para cirurgia em gliomas
Ottenhausen e cols. ⁸	2015	Uso de exames de imagem intra-operatórios
Chung e cols. ⁹	2015	Comparação de RM e PET para tumores cranianos

Legenda: RM: ressonância magnética, PET: *positron emission tomography*, em português, tomografia por emissão de pósitrons

Em relação aos estudos de perfil molecular (Tabela 3), Claus e cols.¹⁰ e Chung e cols.⁹, mostraram positividade de 40 a 90% da proteína IDH (isocitrato desidrogenase) 1 e 2 para os tumores de baixo grau. Duffau e cols. realizaram estudo sobre a co-deleção 1p19q e a proteína TP53, encontrando positividade em 70% dos tumores⁷. Nitta³ associou a positividade das enzimas metilguanina metiltransferase (MGMT), IDH 1 e 2 e co-deleção 1p19q ao prognóstico, sugerindo benefício destes subgrupos para quimioterapia.

Quanto à desdiferenciação tumoral, D'Elia e cols.¹¹ mostraram chance de 10-20% para ocorrer a desdiferenciação em tumores de alto grau.

Tabela 3. Estudos de perfil molecular

Autor	Ano	Estudo molecular	Achados
Duffau e cols. ⁷	2015	TP53, 1p19q	70% de positividade na amostra analisada
Claus e cols. ¹⁰	2015	IDH 1 e 2, co-del 1p19q	40-90% de positividade
Nitta e cols. ³	2015	MGMT, IDH 1 e 2, co-del 1p19q	Subgrupos com benefício em quimioterapia
Chung e cols. ⁹	2015	Imagem e positividade de IDH	90% de positividade

Legenda: IDH: isocitrato desidrogenase, MGMT: metilguanina metiltransferase, co-del: codeleção

A indicação da radioterapia foi acessada pelo EORTC 22844 e EORTC 22845, assim como a avaliação das doses a serem prescritas ^{4,12,13,14} (Tabela 4). Quanto à necessidade de adjuvância nos gliomas de baixo grau, três estudos (Tabela 5) mostraram benefício em sobrevida livre de progressão ^{5,14,15}. O estudo realizado por Buckner e cols.⁴, mostrou benefício de sobrevida global em 10 anos (SG10a), com significancia estatística para a radioterapia adjuvante com 54Gy associada a quimioterapia.

Tabela 4. Estudos com avaliação da dose de Radioterapia em gliomas de baixo grau

Estudo	Ano	n	Doses	Principais achados
EORTC 22844	1996	379	Comparação de doses de radioterapia (45Gy X 59,4Gy)	Sem benefício no escalonamento de dose
NCCTG-ECOG 2002	2002	211	Radioterapia com doses de 50,4Gy X 64,8Gy	Sem benefício para o aumento de dose

Legenda: EORTC – *Eastern Oncology Radiation Therapy Council*, em português, Consórcio Leste de Radio-oncologia; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*, em português, Grupo Cooperativo Leste de Oncologia

Tabela 5. Resultados dos estudos para radioterapia adjuvante nos gliomas de baixo grau

Estudo	Ano	n	Comparação	Principais achados
EORTC 22845	2005	314	Cirurgia seguida por radioterapia ou observação	Benefício de SLP (p:0,0001) para radioterapia adjuvante
RTOG 9802	2012	251	Cirurgia seguida de RT ou RT + QT para o grupo de alto risco	Sem benefício na SG 2 anos, benefício de SLP
Buckner e cols.	2014	251	Cirurgia seguida de RT ou RT + QT para o grupo de alto risco	Benefício em SG 10 anos para tratamento adjuvante combinado (p:0,003)

Legenda: RTOG: *Radiation Therapy Oncology Group*, em português, Grupo de Oncologia e Radioterapia, EORTC: *Eastern Oncology Radiation Therapy Council*, em português, Consórcio Leste de Radio-oncologia, p: valor estatístico, n: número de pacientes, RT: radioterapia, QT: quimioterapia, SG: sobrevida global, SLP: sobrevida livre de progressão

A tabela 6 mostra os resultados de sobrevida livre de progressão e sobrevida global para os estudos clínicos com radioterapia adjuvante nos gliomas de baixo grau.

A associação de radioterapia à quimioterapia foi abordada por Buckner e cols.⁵, com ganho de sobrevida global para tratamento combinado (p:0,003). O RTOG 0424¹⁹ mostrou benefício de sobrevida global em 3 anos para o grupo que recebeu radioterapia, com dose de 54Gy, e quimioterapia, temozolamida, (p<0,001)¹⁹. O EORTC 22033-26033²⁰ mostrou maior benefício da radioterapia no grupo com mutação da IDH e sem deleção 1p19q, em comparação aos pacientes com as mesmas características que receberam temozolamida isolada (Tabela 7).

Tabela 6 . Estudos clínicos de terapia adjuvante em gliomas de baixo grau

Estudo	Terapia adjuvante	SLP (5a) %	SG (5a) %
EORTC 22844	45Gy	47	58
	59,4Gy	50	59
NCCTG 867251	50,4Gy	55	72
	64,8Gy	52	64
EORTC 22845	Observação	35	66
	54Gy	55	68
RTOG 9802	Observação	48	93
	54Gy	72	63
	54Gy + PCV	84	72
RTOG 0424	54Gy/TMZ	46	60%
EORTC 22033	54GyTMZ	NA	NA
RTOG 0925	Observação	NA	NA

Adaptado de Chan, M. Recent advances and indications for radiation therapy in low grade glioma, Radiation Oncology, 2015. Legenda: NA: não alcançado, SLP: sobrevida livre de progressão, SG: sobrevida global

A pseudoprogessão ocorreu como progressão verdadeira em 8% dos pacientes irradiados ¹⁶.

A função cognitiva após radioterapia foi avaliada por 4 autores ^{4,6,17,18}., sendo visto que, quanto maior a dose, maior o prejuízo cognitivo, mas sem significância estatística ($p=0,39$).

Quanto ao controle dos sintomas, a radioterapia precoce reduziu o número de crises convulsivas em 30%¹⁸.

Tabela 7. Estudos sobre uso da quimioterapia adjuvante nos gliomas de baixo grau

Autor	Ano	n	Comparação	Principais achados
Fisher e cols. ¹⁹	2015	129	RT + QT adjuvants para alto risco	Benefício de SG 3 anos (p<0,001)
RTOG 9802	2012	251	Cirurgia seguida de RT ou RT + QT para o grupo de alto risco	Sem benefício na SG 2 anos, benefício de SLP
Buckner e cols. ⁵	2014	251	Cirurgia seguida de RT ou RT + QT para o grupo de alto risco	Benefício em SG 10 anos para tratamento adjuvante combinado (p=0,003)
Baumert e cols. ²⁰	2013	45	RT X TMZ	Ainda não publicados
EORTC 22033-26033	2015	318	RT X TMZ	TMZ isolado não foi superior

Legenda: RT: radioterapia, QT: quimioterapia, RTOG: *Radiation Therapy Oncology Group*, em português, Grupo de Oncologia e Radioterapia, EORTC: *Eastern Oncology Radiation Therapy Council*, em português, Consórcio Leste de Radio-oncologia, TMZ: temozolamida

Os fatores prognósticos foram avaliados por 3 estudos (tabela 8), sendo o maior deles realizado por Pignatti e cols.²¹, com a análise dos pacientes do EORTC 22844²⁴ e EORTC 22845¹⁵, possibilitando a estratificação de pacientes conforme fatores de risco. Correspondem aos pacientes de alto risco aqueles que possuem dois ou mais fatores de risco, tais como: tumores maiores que 6cm, idade maior ou igual a 40 anos, tumores que atravessam a linha média, histologia astrocítica e presença de déficit neurológico prévio.

Tabela 8. Estudos de fatores prognósticos em gliomas de baixo grau

Autor	Ano	n	Comparação	Principais achados
Pignatti e cols. ²¹	2002	619	Estratificação dos pacientes do EORTC 22844 e 22845	Identificação de grupos de risco (alto e baixo riscos)
Shaw e cols. ²²	2008	111	Cirurgia como fator prognóstico mais importante	Sobrevida de 52% para ressecção incompleta
Kaya e cols. ²³	2014	48	Estudos de perfil molecular e grau histológico	Co-relação com mutações MGMT, IDH 1 e 2 e co-deleção 1p19q (p=0,0048)

Legenda: EORTC: *Eastern Oncology Radiation Therapy Council*, em português, Consórcio Leste de Radio-oncologia, MGMT: metilguanina metil transferase, IDH: isocitrato desidrogenase, n: número de pacientes, p: valor estatístico

Em síntese, há indicação de radioterapia adjuvante associada à quimioterapia para os gliomas de baixo grau classificados como alto risco (tumores maiores que 6cm, tumores que atravessam a linha média, presença de sintomas neurológicos prévios, histologia astrocítica, idade igual ou superior a 40 anos).

DISCUSSÃO

Os tumores de sistema nervoso central são raros, correspondendo a 12% dos novos casos de câncer¹. Os gliomas representam 20% destes tumores². Houve aumento significativo na incidência de tumores do sistema nervoso central (SNC) nas últimas décadas, possivelmente relacionado ao aumento do tabagismo feminino, sobrevida geral da população com aumento da expectativa de vida, facilidade de acesso e realização de exames diagnósticos. Entretanto, os tumores de SNC são a principal causa de morte por tumores sólidos até a segunda década de vida. Respondem por 2,3% de todos os óbitos relacionados ao câncer²⁵.

Fatores prognósticos

Os estudos com análise retrospectiva de fatores prognósticos^{21,22,23} permitiram a classificação de risco, embora possuíssem pequeno número de pacientes na amostra e com grupos heterogêneos. Os fatores de maior relevância associados ao impacto em sobrevida são, em ordem de importância, a idade, a histologia, o grau de ressecção cirúrgica, o tamanho tumoral e a presença de sintomas prévios à abordagem cirúrgica²¹. Outros fatores avaliados foram a inclusão de radioterapia e quimioterapia na abordagem terapêutica, estado geral do paciente (*performance status*, *Karnofsky Performance Status*) e, mais recentemente, avanços em biologia molecular^{3,7,9,10}.

Fatores patológicos

Em 1979, a OMS publicou a primeira classificação patológica para gliomas²⁶. Diante das inúmeras graduações existentes até então, a publicação tomou popularidade por conseguir agrupar e uniformizar os critérios patológicos. Em 2007, a OMS publicou a mais recente classificação patológica²⁷, que desde então tem sido a referência básica para a abordagem terapêutica. Entretanto, recentes descobertas moleculares estão sendo incluídas na nova classificação, com previsão de publicação para 2016. Em 2012, Duport propôs uma nova classificação com inclusão dos tumores glioneuronais malignos, uma variante abrangendo tumores com presença do neurofilamento, com positividade para marcadores de células neuronais além das clássicas células gliais. Ressalta-se que as histologias consideradas puras atualmente, devem expressar em diferentes quantidades, marcadores oligodendrogliais e astrocíticos, podendo se comportar como tumores de baixo ou alto grau, e alterar seu comportamento durante o desenvolvimento tumoral, aumentando a chance de recidivas²⁸.

Da clínica ao diagnóstico

O sintoma clássico é cefaleia persistente de forte intensidade refratária a analgésicos comuns, seguido por crises convulsivas, ambos são geralmente os motivos de procura por especialista¹⁸. Exames de imagem são obrigatoriedade para o diagnóstico, sendo a ressonância magnética (RM) o exame de escolha, tanto para classificação quanto para a escolha terapêutica⁶. Na tomografia computadorizada, são isodensos ou hipodensos, assim como na RM, há pouco edema adjacente, o qual não capta contraste. A espectroscopia agrega o dado

funcional dos tumores, sendo comuns concentrações elevadas de lipídios, lactato, colina e mio-inositol, com baixa concentração de N-acetil-aspartato (NAA). Os oligodendrogliomas são tumores com calcificações presentes em 70-90% dos casos, com degeneração cística sendo também comum. Podem apresentar reforço leve a moderado após administração de contraste ⁹.

Abordagem terapêutica

Cirurgia

O procedimento cirúrgico foi definido como biópsia somente ou ressecção parcial ou total. A definição teórica de ressecção parcial ou total foi demonstrado por Nitta e cols.³, incluindo ressecções maiores que 90% do volume inicial como ressecção total e menores que 90%, como ressecções parciais. A retirada de menos de 10% do volume inicial é caracterizada como biópsia. De acordo com o nível da ressecção e sua importância, o volume residual parece diretamente relacionado ao potencial de transformação maligna e à recidiva. A origem monoclonal ou oligoclonal de um tumor embasa a necessidade de uma ressecção máxima possível ²⁹. Conforme visto por Shaw e cols.¹⁴, a análise dos dados referentes a SG10a para os pacientes que foram a ressecção total (n: 110) variou de 90 a 100%, enquanto os pacientes submetidos a ressecção subtotal tiveram resultados variando de 40-50%, com $p=0,0001$.

Radioterapia

A indicação da radioterapia adjuvante para os gliomas de baixo grau tem sofrido mudanças ao longo dos anos. Para os astrocitomas pilocíticos, como visto,

a cirurgia com ressecção completa é abordagem curativa e o acompanhamento com exames de imagem, recomendado ²⁵.

Os estudos EORTC 22844 ²⁴ e EORTC 22845 ¹⁵ mostraram que os pacientes que possuíam idade maior ou igual a 40 anos, histologia astrocítica, tumor que atravessa a linha média, presença de sintomas neurológicos prévios e diâmetro tumoral maior que 6 cm foram os fatores prognósticos detritivos mais importantes. A junção de dois ou mais destes fatores classificam os gliomas de baixo grau em alto risco. O estudo para validação de fatores prognósticos e classificação de risco dos gliomas de baixo grau, realizado por Pignatti e cols.²¹, mudou a forma de abordar tais pacientes, uma vez que observada a baixa sobrevida de pacientes com alto risco, a cirurgia não se mostrava como alternativa única suficiente¹.

Análise da mudança de indicação para radioterapia nestes tumores foi realizada por Suneja e cols.³⁰, e para o grupo de alto risco a radioterapia passou a ser indicada em cerca de 85% dos casos, como tratamento precoce e não somente terapia de resgate de recidivas.

O EORTC 22845 ¹⁵, randomizou 314 pacientes com gliomas de baixo grau para radioterapia adjuvante, com dose de 54Gy, ou observação, e mostrou não haver diferença de sobrevida global entre os braços analisados. Entretanto, houve ganho sobrevida livre de progressão no grupo da radioterapia, com significância estatística ($p < 0,0001$). A ausência de impacto significativo na SG deve ser analisada com cautela, uma vez que 65% dos pacientes do grupo controle necessitaram posteriormente de radioterapia e pequena parte deles havia sido

submetido a ressecção completa ³¹. Sub-análise deste trabalho mostrou não haver diferença cognitiva entre os grupos, motivo até então considerado o de maior valor para a supressão de tratamento adjuvante.

O incremento de dose não alterou a SG ou SLP, entretanto, houve maior neurotoxicidade no grupo que recebeu doses acima de 54Gy ²⁴.

Os pacientes do RTOG 9802 foram randomizados para cirurgia seguido de observação (pacientes de baixo risco) ou cirurgia seguido de radioterapia (54Gy) associada a quimioterapia (PCV por 6 ciclos) ou ainda cirurgia seguido somente por radioterapia (54Gy) (pacientes de alto risco), demonstrando benefício de sobrevida global para os pacientes que receberam radioterapia e quimioterapia adjuvantes ⁵.

Conforme visto por Chan e cols.⁴, a adição de radioterapia como adjuvância nos gliomas de baixo grau mostrou benefício em sobrevida livre de progressão, mas sem a capacidade para alterar a sobrevida global, quando não esteve associada a quimioterapia. Os trabalhos mais recentes, o RTOG 0424 ¹⁹ e o EORTC 22033 ²⁰, comparam radioterapia *versus* quimioterapia para adjuvância, e deverão trazer esclarecimentos sobre o benefício de cada tratamento isolado.

Quimioterapia

Após extrapolação dos dados com quimioterapia para gliomas de alto grau, três ensaios clínicos com comparação entre radioterapia associada a quimioterapia na adjuvância ou radioterapia *versus* quimioterapia adjuvantes foram realizados^{5,19,20}. Buckner foi a primeira autora a demonstrar benefício de sobrevida global para os gliomas de baixo grau tratados com radioterapia (54Gy) e

quimioterapia (PCV)⁴. Em 2015, Fisher e cols.¹⁹ publicaram trabalho fase II, conhecido como RTOG 0424, associando um agente alquilante oral (temozolamida) à radioterapia para os gliomas de baixo grau. Em comparação à coortes históricas, com SG3a de 65%, os resultados foram de 73,1% para mesma variável nos pacientes com tratamento adjuvante combinado ($p < 0,001$). O benefício se mantém quando as curvas são ajustadas com base nos fatores prognósticos para gliomas de baixo grau. Recentes estudos estão sendo realizados comparando adjuvância com radioterapia *versus* quimioterapia, cujos resultados ainda são aguardados²⁰. Entretanto, a mudança no padrão atual para a indicação da radioterapia adjuvante tem sido cada vez mais adotada.

CONCLUSÃO

O uso da radioterapia nos tumores de sistema nervoso central já está definitivamente estabelecido, mas tem sido ampliado aos tumores de baixo grau, maior mudança ocorrida nos últimos três anos, favorecendo a sobrevida global nestes casos. A radioterapia adjuvante passou a ser fortemente considerada para os pacientes com tumores de baixo grau que apresentem algum dos fatores de risco (idade maior que 40 anos, tumores maiores que 6 cm, tumores que atravessam a linha média, sintomas neurológicos prévios, histologias desfavoráveis e grau de ressecção) capazes de classificá-los como alto risco para recidiva.

O aumento da dose de radioterapia não se mostrou benéfico como se acreditava no início da década de 90. Com variações de 45Gy a 64,8Gy, a dose mais empregada atualmente é de 54Gy.

As evidências apontam para o benefício da radioterapia associada a quimioterapia para os gliomas de baixo grau de alto risco. Além disso, quanto mais precoce, melhor chance de controle de sintomas.

REFERÊNCIAS:

1. Yung WKA, Kunschener J, Sawaya R. Intracranial metastases. In Cancer in the nervous system. Oxford: 2 ed. 2002: 321-340
2. Hoffman S, Propp JM, McCarthy BJ. Temporal trends in incidence of primary brain tumors in the United States, 1985-1999. *Neurooncol.* 2006; 8: 27-37
3. Nitta M, Muragaki Y, Maruyama T, Iseki H, Ikuta S, Konishi Y, e cols. Updated therapeutic strategy for adult low-grade glioma stratified by resection and tumor subtype. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2015; 53: 447-454
4. Chan, M. Recent Technical Advances and Indications for Radiation Therapy in Low-Grade Glioma. *Seminars in Rad Oncol.* 2015; 25: 189-196
5. Buckner JC, Pugh SL, Shaw EG, Gilbert MR, Barger G, Coons S et al: Phase III study of radiation therapy with or without PCV in low-grade glioma: RTOG 9802 with Alliance, ECOG, and SWOG. *J Clin Oncol.* 2014; 32: 5s (suppl; abstr2000).
6. Maris D, Nica D, Mohan D, Moisa H, Ciurea A V. Multidisciplinary Management of Adult Low Grade Gliomas. *Multidisciplinary Management of Adult Low Grade Gliomas. Chirurgia.* 2014; 109: 590-599
7. Duffau H, Taillandier L. New concepts in the management of diffuse low-grade glioma: Proposal of a multistage and individualized therapeutic approach. *Neuro Oncol.* 2015; 17(3), 332–342
8. Ottenhausen, M, Krieg S, Meyer B, Ringel F. Functional preoperative and intraoperative mapping and monitoring: increasing safety and efficacy in glioma surgery. *Neurosurg Focus.* 2015; 38 (1): E3 doi: 10.3171/2014.10.FOCUS14611.

9. Chung EF, Clark A, Smith JS, Polley MY, Chang SM, Barbaro NM et al. Functional mapping-guided resection of low-grade gliomas in eloquent areas of the brain: improvement of long term survival. Clinical article. J Neurosurg. 2011; 144(3): 566-573.
10. Claus E, Walsh M, Wiencke JK, Molinaro AM, Wiemels JL, Schildkraut JM. Survival and low-grade glioma: the emergence of genetic information. Neurosurg Focus. 2015; 38(1): E6. doi: 10.3171/2014.10.FOCUS12367.
11. D'Elia A, Tropeano M P, Maioloa V, Frati A, Salvatti M. The etiology of low-grade gliomas: pathological and clinical considerations about radiation-induced low-grade gliomas. Neuro Sci. 2015; 36(7): 1091-1095.
12. Schaff LR, Lassman, AB. Indications for Treatment: Is Observation or Chemotherapy Alone a Reasonable Approach in the Management of Low-Grade Gliomas? Seminars in Radiation Oncology. 2015; 203-209
13. Laack NN, Brown PD, Ivnik RJ, Furth AF, Ballman KV, Hammark JE, et al. Cognitive function after radiotherapy for supratentorial low-grade glioma: A North Central Cancer Treatment Group retrospective study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005; 63:1175-1183
14. Shaw EG, Wang M, Coons SW, et al: Randomized trial of radiation therapy plus procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy for supratentorial adult low-grade glioma: Initial results of RTOG 9802. J Clin Oncol 30:3065-3070, 2012
15. Van den Bent MJ, AfraD, de Witte O, Ben Hassel M, Schraub S, Hoang-Xuan K, et al. Long-term efficacy of early *versus* delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: The EORTC 22845 randomised trial. Lancet. 2005; 366:985-990

16. Naftel RP, Pollack IF, Zuccoli G, Deutsch M. Pseudoprogression of Low-Grade Gliomas After Radiotherapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2015; 62:35–39
17. McAleer M F, Brown P D. Neurocognitive Function Following Therapy for Low-Grade Gliomas. *Seminars in Radiation Oncology*, 210-218, 2015
18. Koekkoek K, Kerkhof M, Dirven L, Heimans J J, Reijneveld J C. Seizure outcome after radiotherapy and chemotherapy in low-grade glioma patients: a systematic review. *Neuro Oncol*. 2015; 1-11
19. Fisher BJ, Lui J, Macdonald DR, Lesser GJ, Coons S, Brachman D, et al. A phase II study of a temozolomide- based chemoradiotherapy regimen for high-risk low-grade gliomas: Preliminary results of RTOG 0424. *J Clin Oncol*. 2013; 31 (suppl abstr 2008)
20. Baumert BG, Mason WP, Ryan G, Bromberg JE, Van Den Bent MJ, Hoang-Xuan K, et al. Temozolomide chemotherapy *versus* radiotherapy in molecularly characterized (1p loss) low-grade glioma: A randomized phase III intergroup study by the EORTC/NCIC-CTG/TROG/MRC-CTU (EORTC 22033-26033). *J Clin Oncol*. 2013; 31 (suppl abstr 2007)
21. Pignatti F, van den Bent M, Curran D, Debruyne C, Sylvester R, Therasse P, et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 2076-2084
22. Shaw EG, Berkey B, Coons SW, Bullard D, Brachman D, Buckner JC, et al. Recurrence following neurosurgeon- determined gross-total resection of adult supratentorial low-grade glioma: Results of a prospective clinical trial. *J Neurosurg*. 2008; 109:835-841
23. Kaya V, Aksu MG, Korcum AF, Ozdemir D, Ceçen Y, Sindir B, et al. Clinical prognostic factors of adjuvant radiation therapy for low-grade gliomas: results of 10 years survival. *Int J Clin Exp Med*. 2014; 7(5): 1336-1343.

24. Karim AB, Maat B, Hatlevoll R, Menten J, Rutten EH, Thomas DG, et al. A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996; 36: 549-556
25. Hollon T, Shawn L, Sagher O, Orringer D A. Advances in the Surgical Management of Low-Grade Glioma. *Seminars in Radiation Oncology.* 2015; 181-188
26. Zülch KJ (ed). *Histological typing of tumours of the central nervous system.* World Health Organization, Geneva. 1979
27. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO Classification of tumours of central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007; 114(2): 97-109.
28. Duport C D, Scheithauer B, O'Fallon J, Kelly P. Grading of astrocytomas: A simple and reproducible method. *Cancer.* 1988; 62 (10): 2152-2165
29. Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, Chang SM, Prados MD, Cha S, et al. Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *J Clin Oncol.* 2008; 26:1338-1345
30. Suneja G, Basanta M A, Lustig R, Lee J Y K. Postoperative Radiation Therapy for Low-Grade Glioma. Patterns of Care Between 1998 and 2006. *Cancer* 2012; 3735-3742
31. van den Bent MJ, Gravendeel LA, Gorlia T, Kros JM, Lapre L, Wesseling P, et al: A hypermethylated phenotype is a better predictor of survival than MGMT methylation in anaplastic oligodendroglial brain tumors: a report from EORTC study 26951. *Clin Cancer Res.* 2014; 17:7148-7155