

CÉSAR VINÍCIUS GRANDE



**RADIOCIRURGIA NO TRATAMENTO DE MENINGIOMAS
NA BASE DO CRÂNIO - ANÁLISE DAS COMPLICAÇÕES
E CONTROLE DO CRESCIMENTO TUMORAL**

Dissertação apresentada como requisito parcial
à obtenção do grau acadêmico de Mestre no
Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica
do Setor de Ciências da Saúde da Universidade
Federal do Paraná.

Orientador:
Prof. Dr. Affonso Antoniuk

Coordenador:
Prof. Dr. Antônio Carlos Ligocki Campos

CURITIBA
2000

CÉSAR VINÍCIUS GRANDE

**RADIOCIRURGIA NO TRATAMENTO DE MENINGIOMAS
NA BASE DO CRÂNIO - ANÁLISE DAS COMPLICAÇÕES
E CONTROLE DO CRESCIMENTO TUMORAL**

Dissertação apresentada como requisito parcial
à obtenção do grau acadêmico de Mestre no
Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica
do Setor de Ciências da Saúde da Universidade
Federal do Paraná.

Orientador:

Prof. Dr. Affonso Antoniuk

Coordenador:

Prof. Dr. Antônio Carlos Ligocki Campos

CURITIBA

2000

Dedico este trabalho ao meu saudoso Pai.

“Estarei sempre olhando na repousante
quietude que me traz a sua presença”.

AGRADECIMENTOS

À Eliane, doce esposa, ao Nicolas e ao Bebê a caminho, adoráveis filhos, pelo amor infindável e pela compreensão das longas horas de ausência na realização deste projeto.

Ao Prof. Dr. Affonso Antoniuk, meu mestre, pela formação profissional, pelo exemplo moral, pelo espaço de trabalho e incentivo constante na árdua especialidade da Neurocirurgia.

Ao Prof. Dr. Erasto Cichon, meu segundo pai, pela confiança em nossa atuação profissional, pelos ensinamentos de vida e pela oportunidade de trabalho ao seu lado.

Ao Dr. Antônio Afonso F. de Salles e sua equipe, pelos ensinamentos em neurocirurgia funcional e radiocirurgia, que inspiraram este trabalho.

À Prof.^a Cecília Antoniuk Grande, minha Mãe, pela vida, pela educação rígida e por mostrar o caminho à Universidade.

Aos meus irmãos, pelo respeito e confiança.

À Profª. Dra. Leide Parolim Marinoni, aos Professores Dr. Antônio Carlos Logocki Campos, Dr. Enio Rogacheski e Dr. Sérgio Antonio Antoniuk, pela inestimável contribuição na revisão desta dissertação, com sugestões quanto aos aspectos metodologia, e ortografia.

Aos pacientes portadores de meningioma, dos quais sua doença permitiu a realização deste estudo.

SUMÁRIO

	<u>LISTA DE FIGURAS</u>	viii
	<u>RESUMO</u>	ix
	<u>ABSTRACT</u>	x
1	<u>INTRODUÇÃO</u>	1
1.1	OBJETIVOS.....	3
2	<u>REVISÃO DA LITERATURA</u>	5
2.1	RADIOCIRURGIA – CONCEITOS BÁSICOS.....	5
2.1.1	Conceitos e Aspectos Históricos.....	5
2.2	TÉCNICAS DE RADIOCIRURGIA.....	6
2.3	PRINCÍPIOS TÉCNICOS.....	7
2.3.1	Colocação do Aro Estereotáxico e Aquisição de Imagem.....	7
2.4	PLANEJAMENTO.....	8
2.5	TRATAMENTO.....	10
2.6	RADIOBIOLOGIA.....	11
2.6.1	Aspectos Gerais.....	11
2.6.2	Radiobiologia dos Meningiomas.....	12
2.7	INDICAÇÕES DA RADIOCIRURUGIA.....	13
2.8	COMPLICAÇÕES DA RADIOCIRURGIA.....	14
2.8.1	Precoces.....	14
2.8.2	Tardios.....	14

2.9	MENINGIOMAS.....	15
2.9.1	Histórico.....	15
2.9.2	Incidência e Epidemiologia.....	15
2.9.3	Patologia.....	16
2.9.4	Aspectos Clínicos e Radiológicos.....	16
2.10	TRATAMENTO.....	17
2.10.1	Cirurgia.....	17
2.10.2	Radioterapia.....	18
2.10.3	Recorrência.....	19
3	<u>MATERIAL E MÉTODO</u>	21
3.1	CASUÍSTICA.....	21
3.2	CRITÉRIOS DE SELEÇÃO.....	21
3.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	22
3.4	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	22
3.5	TÉCNICA DE RADIOCIRURGIA ESTEREOTÁXICA.....	23
3.5.1	Colocação do Aro Estereotáxico e Aquisição de Imagem.....	23
3.5.2	Planejamento.....	23
3.5.3	Dosimetria.....	23
3.5.4	Liberação da Radiação.....	25
3.6	SEGUIMENTO.....	25
3.7	COMPLICAÇÕES.....	25
3.8	CONTROLE DO CRESCIMENTO TUMORAL.....	26
3.9	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	26
4	<u>RESULTADOS</u>	28

4.1	ASPECTOS CLÍNICOS.....	28
4.2	ASPECTOS RADIOLÓGICOS.....	29
4.3	COMPLICAÇÕES DA RADIOCIRURGIA.....	29
4.4	CONTROLE DO CRESCIMENTO TUMORAL.....	30
5	<u>DISCUSSÃO</u>	32
6	<u>CONCLUSÕES</u>	36
	<u>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	38
	<u>ANEXO</u>	45

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	FIXAÇÃO DO ARO ESTEREOTÁXICO NO CRÂNIO.....	7
FIGURA 2	AQUISIÇÃO DE IMAGENS – PACIENTE COM ARO ESTEREOTÁXICO E REFERENCIAIS.....	7
FIGURA 3	COLIMADORES.....	8
FIGURA 4	RELAÇÃO DOSE –VOLUME.....	9
FIGURA 5	CURVAS DE ISODOSE.....	9
FIGURA 6	ILUSTRAÇÃO DO PACIENTE NA MESA DO ACELERADOR LINEAR (FRIEDMAN et al., 1992).....	10
FIGURA 7	EFEITOS DA RADIOCIRURGIA (MEHTA, 1995).....	12
FIGURA 8	MENINGIOMA DE SEIO CAVERNOSO-RESSONÂNCIA MAGNÉTICA PRÉ-RADIOCIRURGIA E 5 ANOS PÓS-RADIOCIRURGIA.....	29

RESUMO

O objetivo do estudo é demonstrar a técnica de radiocirurgia estereotáxica no tratamento de lesões intracranianas, suas complicações e a taxa de controle do crescimento tumoral. Foram estudados retrospectivamente 35 pacientes com meningiomas da base do crânio submetidos à radiocirurgia estereotáxica com acelerador linear. O método utilizado foi o da fixação do aro estereotáxico sobre o crânio, seguido por planejamento computadorizado do tratamento. Baseado nas coordenadas cartesianas, as lesões foram irradiadas com precisão estereotáxica, preservando-se o tecido cerebral normal. Complicações relativas ao tratamento foram precoces dentro do primeiro mês, e tardias, quando após este período. Três pacientes (8,5%) apresentaram complicações permanentes causadas pela irradiação, obtendo-se controle do crescimento tumoral em 32 pacientes (91,4%), com seguimento não inferior a 2 anos. Conclui-se que radiocirurgia estereotáxica é um método adequado para tratar meningiomas da base do crânio, com baixos índices de complicações, ausência de mortalidade e elevada taxa no controle do crescimento tumoral, nos 2 anos de evolução.

ABSTRACT

The goal of this report is to demonstrate stereotactic radiosurgery technique in treatment of intracranial lesions, its complications and tumor growth control rate. The method used was the fixation of stereotactic frame on skull, followed by a computerized plan of treatment. Based in cartesian coordinates, the lesions were irradiated with stereotactic precision, preserving the normal brain tissue. The complications related to treatment were early when occurred in the first month and late after this period. Three patients showed permanent complications because of irradiation, obtaining tumor growth control in 32 patients (91.4%), with follow-up not inferior within 2 years. We conclude that stereotactic radiosurgery is an adequate method to treat skull base meningiomas, with low complication rate, no mortality and high tumor growth control rate in 2 years.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Radiocirurgia estereotáxica é técnica de irradiação ionizante sobre um alvo intracraniano, onde lesões são envolvidas numa única e elevada dose de radiação focal, preservando o tecido cerebral normal e demais estruturas adjacentes (DE SALLES et al., 1993).

A radiocirurgia vem sendo utilizada para tratar tumores benignos há mais de 20 anos, entretanto, sua aceitabilidade em neurocirurgia é recente (DUMA et al., 1993; KONDZIOLKA et al., 1991; MEHTA, 1995). Atualmente é reconhecida como técnica efetiva, complementar ou primária, no tratamento de tumores intracerebrais de difícil acesso cirúrgico. A presença de restos tumorais em exames neuroradiológicos de controle, ou pacientes em condições clínicas que impeçam a cirurgia convencional, constituem as indicações principais à radiocirurgia. Tumores com diâmetro superior a 35 milímetros ou proximidade ao quiasma óptico inferior a 5 milímetros, constituem as principais limitações da radiocirurgia. Para tanto, redução na dose máxima de radiação sobre o tumor ou fracionamento da mesma em doses diárias, constituem opções para minimizar os efeitos deletérios da radiação sobre essas estruturas ou para tratar grandes volumes tumorais (BRANDT et al., 1993; DUMA et al., 1993; MIRIMANOFF et al., 1985). A radiocirurgia vem incluindo nas suas indicações mais recentes, uma variedade de tumores intracranianos primários e metastáticos (DESAI e BRUCE, 1994; MAOR, 1996; SPIEGELMANN, 1993).

Os meningiomas representam 15% a 20% dos tumores intracranianos, sendo que 33% a 50% deles estão localizados na base do crânio. Apesar dos recentes avanços nas técnicas microcirúrgicas, elevadas taxas de morbidade e mortalidade, ressecção incompleta e recidiva tumoral têm sido publicadas (MIRIMANOFF et al., 1985; BLACK, 1985). Nestes casos, o tratamento com radioterapia surge como alternativa promissora no controle da doença (MAOR, 1996). Esquemas fracionados de irradiação

são adjuvantes no tratamento, no entanto, os efeitos tóxicos da radioterapia convencional sobre o tecido cerebral normal são fatores limitantes desta técnica (DE SALLES et al., 1992).

Devido aos baixos índices de morbidade, ausência de mortalidade e elevada taxa de controle do crescimento tumoral, a radiocirurgia estereotáxica pode complementar a ressecção cirúrgica ou mesmo ser utilizada como tratamento primário nos meningiomas complicados.

1.1 OBJETIVOS

- 1) Apresentar a radiocirurgia estereotáxica, com uso de acelerador linear, como técnica minimamente invasiva no tratamento de meningiomas da base do crânio e suas indicações.
- 2) Avaliar as complicações precoces e tardias relativas à técnica.
- 3) Analisar o controle do crescimento tumoral num período mínimo de 2 anos.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 RADIOCIRURGIA – CONCEITOS BÁSICOS

2.1.1 Conceitos e Aspectos Históricos

Radiocirurgia é uma técnica minimamente invasiva utilizada para tratar lesões intracranianas sem a necessidade de cirurgia convencional (ROCHER et al., 1995). O objetivo é aplicar com precisão estereotática, em uma única sessão, uma elevada dose de radiação sobre um alvo intracraniano, com mínima dose sobre os tecidos normais adjacentes, dirigindo-se múltiplos feixes de radiação incidente de várias direções (BRANDT et al., 1995; STEINER, 1988). Este método surgiu como uma derivação da técnica de estereotaxia (do Grego: estéreo, três dimensões; taxis, ato e tocar, movimento), freqüentemente utilizado em neurocirurgia. O método permite atingir um ponto exato no interior do crânio, por meio de cálculo das coordenadas cartesianas (X, Y, Z) deste ponto, relacionando o mesmo aos referenciais externos fixados ao crânio (PENNA, 1996).

O termo “radiocirurgia” foi criado por Lars Leksell, em 1951, para descrever o procedimento no qual a radiação ionizante é usada para destruir volumes circunscritos de lesão em uma única sessão (ENGELHARD, 1997; MEHTA, 1995; ROCHER et al., 1995; STEINER, 1988). No início, Leksell e colaboradores usaram aparelhos de emissão de raios-x convencionais, que tinham uma fraca penetração nos tecidos. Realizaram uma série de experiências documentando os efeitos de elevadas doses de radiação fornecidas em uma única sessão, a um volume reduzido do cérebro. Em 1960, esses autores desenvolveram o aparelho denominado “Gamma Knife”, composto de 179 fontes de cobalto-60 e realizaram o tratamento de diversas enfermidades como doença de Parkinson, neurinomas do nervo acústico, craniofaringiomas e malformações arteriovenosas. A partir de 1980 iniciou-se a utilização dos aparelhos de

acelerador linear na radiocirurgia, aproveitando-se os feixes de raios-x de alta energia. Betti e colaboradores na Argentina, Sturm e colaboradores na Alemanha, foram os pioneiros no emprego dos aceleradores para esse fim (PENNA, 1996).

A radiocirurgia rapidamente difundiu-se, como modalidade de tratamento, e continua sendo amplamente utilizada para tratar uma variedade de doenças intracranianas, incluindo malformações arteriovenosas, neurinomas do acústico, meningiomas e alguns tumores cerebrais malignos cerebrais (SPIEGELMANN et al., 1993; STEINER, 1988). A evolução da técnica tornou indispensável a participação conjunta de uma equipe multidisciplinar composta por neurocirurgião, radioterapeuta, neurorradiologista, físico e de toda uma estrutura paramédica de técnicos e enfermeiros especializados (PENNA, 1996).

O tratamento pode ser administrado numa única dose de radiação ionizante sobre o alvo, chamado de RADOCIRURGIA ESTEREOTÁXICA, ou em pequenas doses fracionadas diárias, com a denominação de RADIOTERAPIA ESTEROTÁXICA (BLACK, 1995; PODGORSAK et al., 1993).

2.2 TÉCNICAS DE RADIOCIRURGIA

Atualmente, a radiocirurgia pode ser aplicada utilizando-se os seguintes aparelhos:

Acelerador Linear: emissão de raios-x de alta energia e elevado poder de penetração nos tecidos.

“Gamma Knife”: emissão de radiação gama por 201 fontes de cobalto 60.

Ciclotron e Syncrociclotron: são aparelhos que aceleram prótons liberados pela ionização do gás hidrogênio. São equipamentos extremamente complexos, de custo muito elevado e de uso restrito.

2.3 PRINCÍPIOS TÉCNICOS

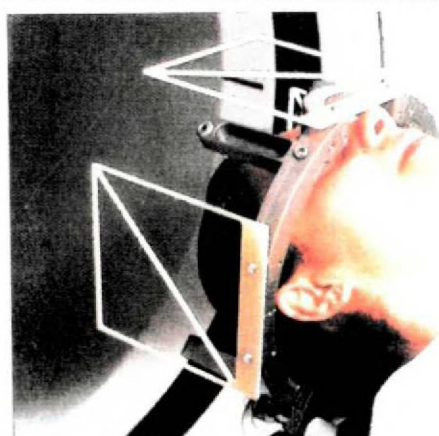
2.3.1 Colocação do Aro Estereotáxico e Aquisição de Imagens

Inicia-se o procedimento fixando-se externamente ao crânio, um aro estereotáxico sob anestesia local (Figura 1). São obtidas imagens de Tomografia Computadorizada e/ou Ressonância Magnética e/ou Angiografia Digital cerebrais, com o objetivo de estabelecer a relação tridimensional entre a lesão e as marcas referenciais contidas no aro estereotáxico (BRANDT et al., 1995) (figura 2).

FIGURA 1 - FIXAÇÃO DO ARO ESTEREOTÁXICO NO CRÂNIO



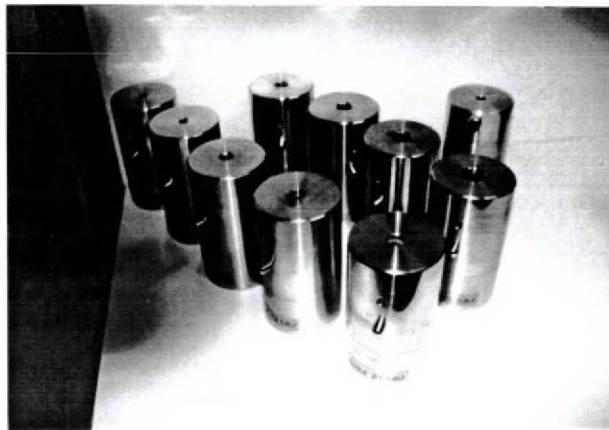
FIGURA 2 - AQUISIÇÃO DE IMAGENS, PACIENTE COM ARO ESTEREOTÁXICO E REFERENCIAIS



2.4 PLANEJAMENTO

As imagens são transferidas a um programa de computação, realizando-se o planejamento, estabelecendo todos os parâmetros necessários à execução do tratamento radiocirúrgico, incluindo o número de arcos, o ângulo descrito por cada arco, a angulação dos planos de irradiação, número de isocentros, a escolha dos colimadores e a dose da radiação. Isocentros são áreas circunscritas a serem irradiadas na mesma aplicação, de acordo com o tamanho, a forma e a localização da lesão. Pode-se criar dois ou mais isocentros, distribuídos dentro da mesma lesão a ser tratada, permitindo a irradiação de um volume de maiores proporções ou de formas irregulares, com a devida proteção aos tecidos adjacentes. Colimadores são peças cilíndricas feitas de metal pesado e que apresentam um orifício central por onde passará o feixe de radiação. Os colimadores são adaptados no cabeçote do acelerador com diâmetro dos orifícios variando entre 5 e 40 milímetros e a escolha é baseada no tamanho do volume-alvo a ser irradiado. Os colimadores são responsáveis pela concentração da dose máxima de radiação no centro de um volume bem delimitado, ao mesmo tempo em que permitem a queda drástica da mesma, à medida que se afasta milimetricamente da área central da lesão (DE SALLES et al., 1992) (Figura 3).

FIGURA 3 - COLIMADORES



A dose máxima sobre o alvo varia entre 20 e 50 Gy (STEINER, 1988). A seleção da dose para tratamento é baseada no tamanho da lesão, localização do tumor

(especialmente proximidade a nervos cranianos, tronco cerebral ou glândula hipófise) e tratamento radioterápico prévio. Para tumores próximos às vias ópticas, a dose sobre o quiasma deve ser menor que 9 Gy, devido à sua alta sensibilidade à alta radiação ionizante (DUMA et al., 1993; KONDZIOLKA, et al., 1991; TISHLER et al., 1993). A dose de radiação tem o seu valor proporcionalmente inverso ao volume da área a ser irradiada (figura 4). As doses sobre as áreas centrais são maiores que na periferia da lesão, ocorrendo um decréscimo progressivo chamado de Curvas de Isodose (figura 5).

FIGURA 4 - RELAÇÃO DOSE - VOLUME

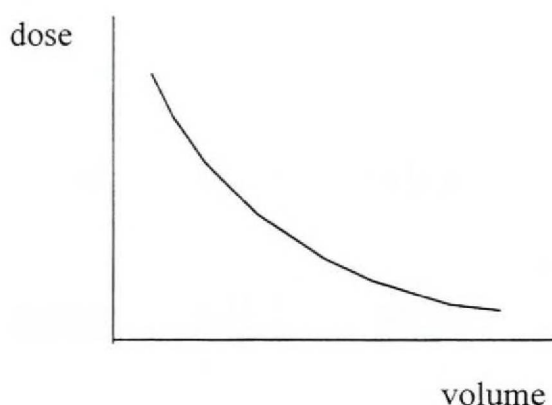
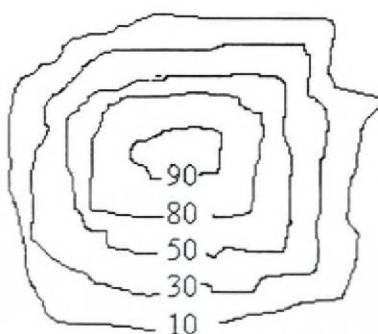


FIGURA 5 - CURVAS DE ISODOSE



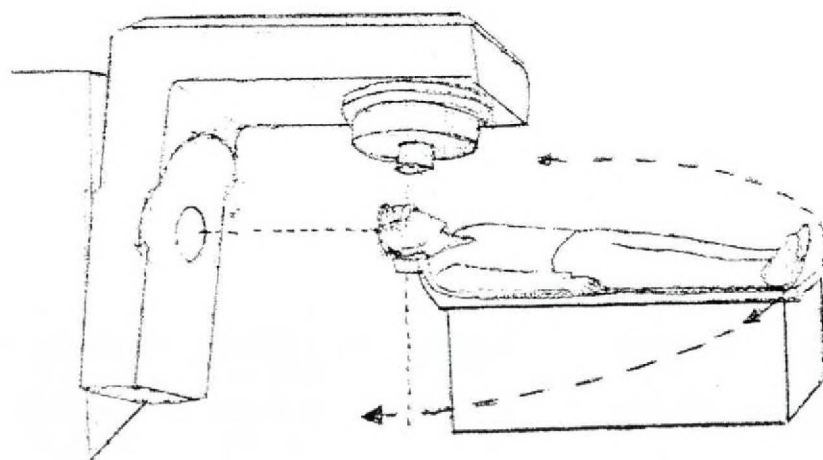
Distribuição das doses em percentuais
Máxima dose (Gy), no centro da lesão. Dose na periferia (10%)

Gy= Gray
1 Gy=100cG=100 rads

2.5 TRATAMENTO

Após o planejamento computadorizado, o paciente é deitado na mesa do acelerador linear em decúbito dorsal. O posicionamento do paciente no acelerador linear deve reproduzir o mesmo posicionamento na tomografia, ressonância ou angiografia, para que haja absoluta equivalência da lesão com o feixe de radiação. As coordenadas extereotáxicas e os demais parâmetros do planejamento são transferidos ao programa do acelerador linear. O “gantry” do acelerador descreve um trajeto em semicírculo sobre a cabeça do paciente, liberando radiação sobre o alvo, confeccionando um arco de irradiação. Na seqüência, ocorre a rotação horizontal da mesa com o paciente. Novamente, o “gantry” libera radiação sobre o mesmo alvo, confeccionando novo arco, em outro plano. Normalmente realizam-se de 4 a 6 arcos não coplanares para cada alvo ou isocentro (FRIEDMAN et al., 1992) (figura 6).

FIGURA 6 – ILUSTRAÇÃO DO PACIENTE NA MESA DO ACELERADOR LINEAR (FRIEDMAN et al., 1992)



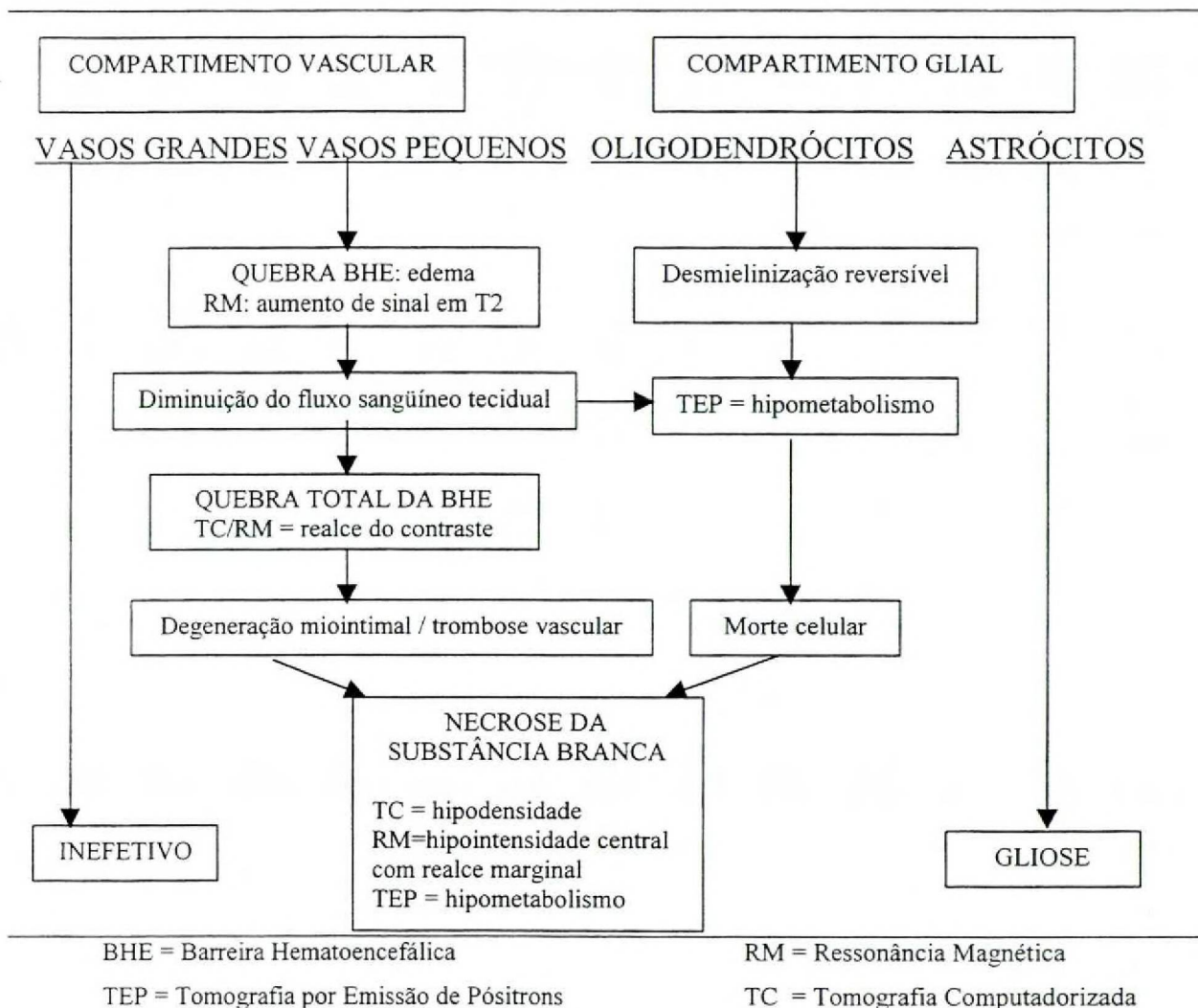
2.6 RADIOBIOLOGIA

2.6.1 Aspectos Gerais

A radiocirurgia estereotáxica utiliza radiação para tratar tecidos neoplásicos, assim como tecido cerebral normal, resultando em gliose ou fibrose tecidual (WISTON e LUTZ, 1988). Tumores tratados com radiocirurgia demonstram, em geral, necrose central, que normalmente ocorre 2 anos após o tratamento (CHANG e ADLER, 1997).

SPIEGELMANN et al. (1993) publicaram um estudo de 15 gatos irradiados, usando acelerador linear, com técnica de radiocirurgia. Seis meses após, os animais foram submetidos a ressonância magnética e a estudos histopatológico das lesões cerebrais. Concluíram que em dosimetria variando entre 75 e 150 Gy, em baixas doses, as lesões foram predominantemente compostas por gliose reacional, desmielinização e proliferação vascular. Em doses elevadas, foram identificadas necrose coagulativa e hemorragia. Esta análise experimental com modelo animal, utilizando-se acelerador linear, foi uma das pioneiras para demonstrar os efeitos biológicos das lesões radiocirúrgicas sobre o tecido cerebral. A Figura 7 é uma demonstração esquemática das alterações vasculares e parenquimatosas cerebrais causadas pela radiocirurgia (MEHTA, 1995).

FIGURA 7 - EFEITOS DA RADIOCIRURGIA (MEHTA, 1995)



2.6.2 Radiobiologia dos Meningiomas

Meningiomas são lesões vasculares típicas e a necrose tumoral parece não ocorrer diretamente pela injúria celular, mas principalmente por hipertrofia da camada íntima dos vasos, resultando em oclusão dos mesmos (CHANG e ADLER, 1997; VALENTINO et al., 1993; WARNKE et al., 1997).

2.7 INDICAÇÕES DA RADIOCIRURGIA

A radiocirurgia pode ser indicada como tratamento primário de lesões benignas não-invasivas, radiologicamente bem delimitadas, na base do crânio ou no interior do parênquima cerebral como, por exemplo, meningiomas, neurinomas do acústico, adenomas de hipófise, e malformações arteriovenosas. Pode ser empregada ainda como tratamento complementar em casos de tumores residuais pequenos ou como reforço “*boost*” após radioterapia convencional, em tumores malignos cerebrais. É útil como procedimento pré-operatório de lesões benignas vascularizadas, com o objetivo de desvascularização, tornando possível a extirpação cirúrgica com morbidade reduzida, para tanto devendo-se aguardar 6 meses após a irradiação (DE SALLES et al., 1992; PENNA, 1996).

Vários autores, dentre eles DUMBAR et al. (1994), estabeleceram critérios de indicações de radiocirurgia:

- Lesões situadas na profundidade do encéfalo, consideradas de alta morbidade cirúrgica;
- Lesões ou tumores residuais após tratamento cirúrgico convencional;
- Lesões ou neoplasias que apresentem boa resposta à irradiação;
- Crianças que são incapazes de se submeter à radioterapia convencional, devido à baixa idade e seus efeitos deletérios sobre o tecido cerebral normal;
- Pacientes incapazes de se submeter à craniotomia, em razão de idade avançada ou precárias condições clínicas.

DUMA et al. (1993) e HODES et al. (1996) atribuíram 4 benefícios associados à radiocirurgia:

- Redução da permanência hospitalar;
- Redução de custos hospitalares em 30 a 70%, se comparados aos pacientes submetidos à cirurgia;
- Retorno precoce às atividades funcionais;

- Ausência de mortalidade após tratamento.

2.8 COMPLICAÇÕES DA RADIOCIRURGIA

Complicações têm sido descritas entre 6 e 40%, nas diferentes séries. Não há mortalidade decorrente do tratamento, e sim pela progressão da doença básica e outras condições clínicas adversas associadas à doença (HAKIN et al., 1998).

Efeitos adversos causados pela radiocirurgia estereotáxica normalmente são divididos em precoces e tardios (SUBACH et al., 1998).

2.8.1 Precoces

Convulsões, náuseas e vômitos são as complicações mais freqüentes descritas na literatura, normalmente ocorrendo semanas após a radiocirurgia (KONDZIOLKA et al., 1991).

2.8.2 Tardios

Alterações neurológicas incluindo neuropatias de pares cranianos e déficits neurológicos relacionados com o local de tratamento, podem ocorrer tardiamente, entre 3 e 12 meses após tratamento (KONDZIOLKA et al., 1991; SUBACH et al., 1998). Edema cerebral pode ocorrer entre 1 e 3 meses após o tratamento, muitas vezes levando os pacientes ao prolongado uso de esteróides para contenção dos seus efeitos (KALAPURAKAL et al., 1997).

Neuropatias causadas pela radiocirurgia, desmielinização de nervos cranianos, têm a mesma forma de apresentação e fisiopatologia que as produzidas pela radioterapia convencional. Os pares cranianos sensoriais (tractos visual e auditivo) e a substância branca cerebral são mais sensíveis à radiação que outros nervos cranianos motores ou córtex cerebral (TISHLER et al., 1993; LEBER et al., 1998).

VOGES et al. (1996) relataram que a taxa de lesão tecidual induzida pela radiação é normalmente menor nos pacientes com tumores intracranianos e extracerebrais na base do crânio, que nos pacientes com lesões intraparenquimatosas. Demonstraram que, 2 anos após o tratamento radiocirúrgico, as alterações neurorradiológicas foram de 25,8%, para lesões intraparenquimatosas 38,4% e para tumores na base do crânio 14,6%. A dose marginal foi de 10 Gy e as alterações teciduais mais comuns foram edema perilesional ou realce de contraste causado pela quebra da barreira hematoencefálica, evidenciados pela tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética.

A dose total e a relação dose-volume são os parâmetros de maior importância, que influenciam a tolerância das estruturas do sistema nervoso central à radiação (LEBER et al., 1998).

2.9 MENINGIOMAS

2.9.1 Histórico

A primeira remoção cirúrgica bem sucedida de um meningioma intracraniano foi realizada por Pecchioli em 1835, citado por MIRIMANOFF et al. (1985). Tumores das meninges foram descritos com diversas nomenclaturas; o primeiro a usar o termo meningioma foi Cushing, em 1922 (DESAI e BRUCE, 1994).

2.9.2 Incidência e Epidemiologia

Os meningiomas representam em torno de 15% a 20% dos tumores intracranianos e 25% dos tumores espinhais. Múltiplos meningiomas ocorrem em 5% a 15% dos pacientes, particularmente associados à neurofibromatose. Estima-se que em torno de 12% dos meningiomas podem ser malignos. A incidência dos meningiomas é aproximadamente 2,7 por 100.000 habitantes na população (BLACK, 1995; DESAI e BRUCE, 1994; MIRIMANOFF et al., 1985).

2.9.3 Patologia

Meningiomas desenvolvem-se a partir de células da camada aracnóide da meninge, comprimindo córtex cerebral ou pares cranianos e contêm receptores hormonais, que incluem progesterona, estrogênio, androgênio e dopamina (BLACK, 1995). São tumores geralmente bem delimitados em relação ao tecido cerebral normal, de crescimento lento, ricamente vascularizados, podendo ser acompanhados de hiperostoses cranianas ou maior agrupamento de vasos ao seu redor e no seu interior (DESAI e BRUCE, 1995; MIRIMANOFF et al., 1985). Estão normalmente associados a edema cerebral perilesional, o qual ainda não tem sua patogênese bem definida. Estudos demonstram que o edema pode ter origem vasogênica decorrente de alterações na permeabilidade da barreira hematoencefálica, sendo esta hipótese ainda obscura. Outros estudos demonstram que os meningiomas secretam substâncias que podem induzir edema nos tecidos adjacentes (BITZER et al., 1998).

2.9.4 Aspectos Clínicos e Radiológicos

Assim como outros tumores cerebrais, meningiomas podem se apresentar com crises convulsivas, cefaléia e déficit neurológico focal. As características clínicas estão na dependência da localização do tumor (BLACK, 1995).

O Meningioma típico, na tomografia computadorizada, apresenta-se lobulado, de contorno bem definido, com realce uniforme do material de contraste iodado endovenoso. Nos exames por ressonância magnética, os meningiomas podem ser difíceis de se visualizar sem contraste endovenoso. A administração de gadolínio por via endovenosa produz um intenso e uniforme realce tumoral nas seqüências estudadas. A reconstrução tridimensional pode demonstrar a relação com outras estruturas, incluindo vasos sanguíneos, tronco cerebral e pares cranianos. Edema perilesional é uma alteração comum nesses tumores, visualizado tanto nos exames de tomografia computadorizada quanto em ressonância magnética (BLACK, 1995).

A angiografia cerebral demonstra o suprimento arterial e a vascularização intratumoral, que é característica nesses tumores. A tomografia por emissão de pósitrons é importante na avaliação quanto à recorrência do tumor, aferindo aspectos metabólicos no local da lesão, onde altos níveis de glicose, demonstrados pela técnica, significam altas taxas de recorrência (BLACK, 1995).

2.10 TRATAMENTO

2.10.1 Cirurgia

A cirurgia é o tratamento de escolha para meningiomas, com ressecção total, sempre que possível (BLACK, 1995). Grande parte destes tumores podem ser ressecados com baixa morbidade e mortalidade cirúrgica. Entretanto, a localização e as condições clínicas de alguns pacientes podem gerar dificuldades que impedem a terapia ideal desses tumores (DESAI e BRUCE, 1994; HODES et al., 1996). SINDOU e ALAYWAN (1998), relatam em sua experiência de 150 meningiomas intracranianos, operados por técnica microcirúrgica e acompanhados por 4 anos. Em apenas 54% dos casos houve um plano de clivagem entre o tumor e o tecido cerebral normal.

Apesar dos recentes avanços nas técnicas microcirúrgicas, ao manejo anestésico e aos cuidados neurointensivos pós-operatórios, a morbidade cirúrgica desses tumores ainda permanece elevada. Consta na literatura sobre cirurgias de meningiomas da base do crânio, especialmente os relacionados ao seio cavernoso, uma mortalidade em torno de 6%, neuropatias de par craniano entre 19 e 86% e outras complicações como fistula líquórica e infecção em 31% (DUMA et al., 1993).

Meningiomas da base do crânio constituem um especial desafio ao neurocirurgião, pela sua adjacência a nervos cranianos, tronco cerebral e vasos sangüíneos importantes (CHANG e ADLER, 1997). Meningiomas crescendo na base

do crânio, principalmente aqueles envolvendo a região do seio cavernoso, ainda representam uma complexidade cirúrgica, e o seu manejo permanece controverso (O'SULLIVAN et al., 1997; SEKAR e MOLLER, 1986). As opções para o tratamento de neoplasias do seio cavernoso incluem: apenas a observação evolutiva remoção cirúrgica e radioterapia, com ou sem tratamento cirúrgico prévio (OJEMANN, 1992).

O seio cavernoso é um pequeno espaço venoso, contido por folhetos da dura-máter, localizado ao lado da sela túrcica, medial ao lobo temporal. O seio cavernoso engloba a artéria carótida interna e o nervo abducente. Nas suas paredes laterais, encontram-se o nervo oculomotor, a primeira e a segunda divisões do nervo trigêmeo. Estudos anatômicos demonstraram que o seio cavernoso não é apenas um lago venoso, mas um plexo de veias com múltiplas trabeculações (SEKHAR e MOLLER, 1986). A lesão potencial das estruturas neurovasculares, no interior do seio cavernoso estabelece uma limitação à remoção total dos tumores nesta região (AL-MEFTY e SMITH, 1988; O'SULLIVAN et al., 1997).

2.10.2 Radioterapia

O tratamento dos meningiomas pela radioterapia convencional é controverso em razão da preocupante neurotoxicidade a longo prazo e devido à sua discutível eficácia. Alguns estudos demonstram que a radioterapia convencional não mostra bons resultados, outros apontam taxas de controle do tumor entre 50% e 90%, em 10 anos (BLACK, 1995).

Com o advento da radiocirurgia, as limitações diminuíram, pois a técnica de irradiação focal, associada ao método estereotáxico, minimizou os efeitos da radiação sobre o tecido cerebral adjacente às lesões (DE SALLES et al., 1993).

As características biológicas e aspectos de neuroimagem tornam os meningiomas lesões com boa indicação para radiocirurgia. As características já citadas

anteriormente, de tumores ricamente vascularizados, bem delimitados e de crescimento lento, facilitam o planejamento e contribuem para os efeitos de obstrução vascular progressiva das altas doses de radiação focal (KONDZIOLKA e LUNSFORD, 1992).

2.10.3 Recorrência

Os meningiomas podem apresentar recorrência mesmo após sua completa remoção. A taxa de recorrência depende da totalidade na sua ressecção, da localização do tumor e da sua agressividade biológica (BLACK, 1995). SIMPSON (1957) estabeleceu uma classificação relativa a meningiomas operados, relacionando seu grau de ressecção com a taxa de recorrência.

Diversos autores relacionam a recorrência destes tumores ao resultado cirúrgico. SEKHAR et al. (1996) relataram 114 pacientes com meningiomas em seio cavernoso, obtendo uma taxa de recidiva de 20% após ressecção incompleta e de 5% após ressecção total da lesão. BLACK (1995) refere que a taxa de recorrência em 10 anos de observação, varia de 8% a 20%, nos pacientes submetidos à ressecção total, e de 29% a 55% nos tumores residuais. MIRIMANOFF et al. (1985) relataram 7% de recorrência em 5 anos, 20% em 10 anos e de 32 % em 15 anos, após ressecção total.

3 MATERIAL E MÉTODO

3 MATERIAL E MÉTODO

3.1 CASUÍSTICA

Foram estudados retrospectivamente 35 pacientes portadores de meningiomas na base do crânio, amostra do Serviço de Neurocirurgia, divisão funcional, da Universidade da Califórnia Los Angeles, submetidos à radiocirurgia, utilizando-se acelerador linear, no período de julho de 1991 a janeiro de 1997. A idade média dos pacientes foi de 56 anos, com 26 do sexo feminino e 9 de masculino. Nenhum desses pacientes foi internado para o tratamento, sendo liberados no mesmo dia do procedimento. Vinte e quatro pacientes submeteram-se a tratamento cirúrgico prévio à radiocirurgia, e a radiocirurgia estereotáxica foi o tratamento inicial em 11 pacientes. Todos os pacientes tiveram o diagnóstico da doença através de ressonância magnética de crânio e entre aqueles que foram submetidos à cirurgia prévia, o diagnóstico foi confirmado por estudo anatomopatológico. Em anexo, consta autorização por escrito do Dr. Antônio de Salles, Chefe da divisão funcional da Neurocirurgia da Universidade da Califórnia Los Angeles, pois este grupo de pacientes consta de uma linha de pesquisa daquele serviço, da qual o autor participou.

3.2 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO

Foram selecionados trinta e cinco pacientes portadores de meningiomas na base do crânio tratados com radiocirurgia dos quais 23 com meningiomas de seio cavernoso, 7 com lesão no clívus, 2 na região fronto-basal, 2 com meningiomas de asa do esfenoide, e 1 com meningioma da tenda do cerebelo (Tabela 1).

TABELA 1 – LOCALIZAÇÃO DOS TUMORES SUBMETIDOS A RADIOCIRURGIA

REGIÃO	N.º
Seio Cavernoso	23
Clívus	7
Frontal Basal	2
Asa do Esfenóide	2
Tentório	1
Total	35

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Tumores de até 3 cm de diâmetro aferidos na tomografia computadorizada ou ressonância magnética;
- Dose única de radiação com método estereotáxico denominado radiocirurgia estereotáxica;
- Seguimento ambulatorial igual ou maior que 2 anos.

3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Meningiomas atípicos ou malignos;
- Meningiomas múltiplos ou neurofibromatose;
- Doses fracionadas de irradiação denominado radioterapia estereotáxica.

3.5 TÉCNICA DE RADIOCIRURGIA ESTEREOTÁXICA

3.5.1 Colocação do Aro Estereotáxico e Aquisição de Imagem.

O paciente é submetido à colocação de um aro rígido de estereotaxia (*Radionics, Inc., Burlington, Ma*), firmemente fixado no crânio através de quatro pinos, com prévia infiltração anestésica local. Na seqüência, os pacientes são encaminhados para a realização de Tomografia Computadorizada Cerebral contrastada e Ressonância Magnética do Crânio contrastada (*General Electric-USA*), com cortes seriados de 3 milímetros de espessura na região do tumor.

3.5.2 Planejamento

As imagens do tumor foram transferidas para uma central “*workstation*” de computação para planejamento radiocirúrgico, que inclui: número de arcos, o ângulo descrito pelos arcos durante a liberação da radiação, cálculo da dose máxima, determinação das curvas de isodose, dose-volume, número de isocentros, número e diâmetro dos colimadores e dose sobre os tecidos vizinhos.. O “software” utilizado no planejamento foi, inicialmente, o programa *Philips SRS* (Canton, UK), substituído para *X-Knife* (*Radionics, Inc., Burlington, MA*).

3.5.3 Dosimetria

A dose de radiação para o tratamento foi baseada no tamanho do tumor, localização, proximidade de estruturas sensíveis à radiação (pares cranianos, tronco cerebral, áreas motora ou de linguagem), com doses não-maiores do que 10 Gy para essas áreas. A dose nas margens do tumor não corresponde à dose máxima no centro da lesão (100%). Pequenos e médios meningiomas foram tratados na sua margem com 50 a 90% da dose máxima prescrita, variando entre 12 e 22 Gy (média 16 Gy). Doses

marginais menores que a média foram prescritas, quando necessárias, para limitar a radiação nas estruturas acima descritas. (Quadro 1).

QUADRO 1 - DOSIMETRIA DOS PACIENTES SUBMETIDOS À RADIOCIRURGIA

Caso	MAXIMA DOSE (Gy)	ISODOSE (%)	DOSE (Gy)
1	24,44	90	22
2	36	50	18
3	28	50	14
4	27,50	80	22
5	40	50	20
6	32	50	16
7	40	50	20
8	32,72	55	18
9	40	50	20
10	36	50	18
11	36	50	18
12	40	50	20
13	36	50	18
14	20	60	12
15	30	50	15
16	28	50	14
17	24	50	12
18	17,5	80	14
19	32	50	16
20	32	50	16
21	32	50	16
22	28	50	14
23	23,33	60	14
24	20	70	14
25	26,66	60	16
26	20	60	12
27	25,45	55	14
28	20	80	16
29	23,33	60	14
30	22,50	80	18
31	21,54	65	14
32	26	50	13
33	15,56	90	14
34	17,78	90	16
35	18,46	65	12

Máxima dose: 100% da dose no centro do tumor (Gy = Gray).

Isodose: curvas de decaimento das doses.

Dose: dose na margem da lesão.

3.5.4 Liberação da Radiação

Foram utilizados, para o tratamento aceleradores lineares (Philips SRS 200 até maio de 1996, Radionics X-Knife até novembro de 1997). Obtidos os cálculos estereotáxicos e parâmetros do tratamento, o paciente foi posicionado na mesa do acelerador em decúbito dorsal. O aro estereotáxico, ainda preso ao crânio, foi fixado no cabeçote da mesa, determinando absoluta imobilidade da cabeça para a liberação da radiação. Após confirmação de todos os parâmetros do planejamento passou-se à execução da radiocirurgia propriamente dita.

3.6 SEGUIMENTO

Os pacientes deste estudo tiveram um seguimento médio de 2,5 anos (de 2 a 5 anos) e todos foram submetidos à ressonância magnética do crânio com contraste. Após a radiocirurgia, foram realizados controles clínicos e de imagem com ressonância magnética, a cada 6 meses, por 2 anos, e posteriormente, a cada 12 meses. O método de avaliação clínica foi realizado com anamnese e exame neurológico dos pacientes em ambulatório. A redução ou não do tamanho do tumor foi avaliada radiologicamente pela comparação com os exames prévios ao tratamento.

3.7 COMPLICAÇÕES

As complicações foram avaliadas em precoces e tardias. As precoces foram aquelas ocorridas até 30 dias após o tratamento e acima desse período, foram consideradas tardias.

3.8 CONTROLE DO CRESCIMENTO TUMORAL

O controle do crescimento tumoral, foi determinado nos casos em que o tumor regrediu no seu tamanho ou manteve-se inalterado após a radiocirurgia, num período mínimo de 2 anos, verificados pelo seguimento neurorradiológico.

3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Na metodologia estatística deste estudo foi utilizado o teste de comparação de percentuais. O “*software*” empregado foi “Statistica”. O nível de significância mínimo adotado foi de 5%.

Para comparação dos sintomas clínicos antes e depois do tratamento, foi utilizado a Prova de Mc Nemar, que é particularmente aplicável nesse tipo de planejamento “antes e depois”.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 ASPECTOS CLÍNICOS

Após a radiocirurgia, 16 pacientes (45,7%) apresentaram melhora clínica nos sintomas neurológicos iniciais e 15 (42,85%) permaneceram com seu quadro inalterado. Quatro pacientes (11,4%) apresentaram piora clínica, um deles foi reoperado e 2 foram a óbito 3 anos após o tratamento, causado pelo próprio tumor. Na análise dos percentuais dos pacientes que apresentaram melhora ou mesmo aqueles que se mantiveram inalterados, contra os que apresentaram piora após a radiocirurgia, encontrou-se p-valor de 0,0018 e 0,00009 respectivamente, demonstrando significância estatística.

Previamente à radiocirurgia, os sintomas mais expressivos foram neuropatia de pares cranianos e cefaléia, decorrentes da localização dos tumores na base de crânio. Para estes sintomas, estabelecendo-se o comparativo antes e depois do tratamento, encontrou-se p-valor 0,0009 e 0,0060 respectivamente, demonstrando significativa melhora dos mesmos pós-radiocirurgia. Para os demais sintomas, não houve mudança estatística significativa. (tabela 2).

TABELA 2 - PRINCIPAIS SINTOMAS CLÍNICOS PRÉ E PÓS-RADIOCIURGIA

	Pacientes	Pós-RC		
		Melhora	Inalterado	Piora
Déficit de Nervo Craniano	30	12	15	3
Cefaléia	14	7	5	2
Déficit Motor/Sensibilidade	5	1	3	1
Ataxia	3	1	2	-
Convulsão	2	1	1	-
Demência	2	1	1	-
Náuseas/Vômitos	1	1	-	-

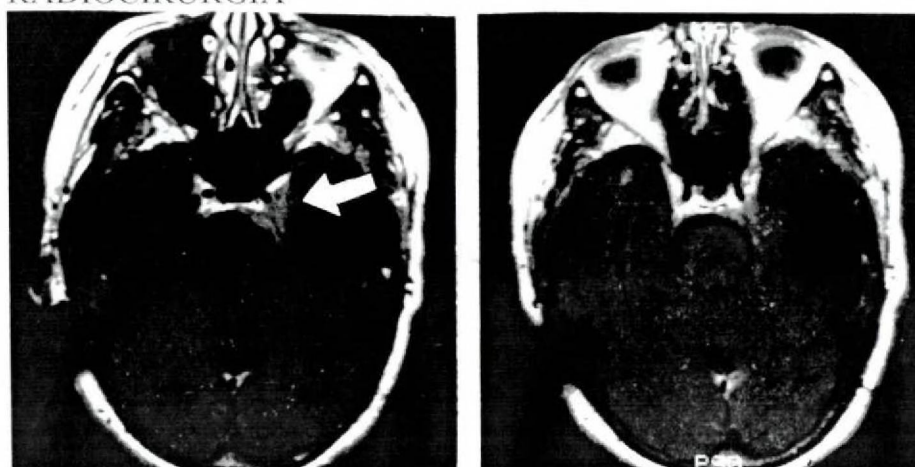
RC = Radiocirurgia

4.2 ASPECTOS RADIOLÓGICOS

A diminuição no tamanho do tumor foi observada em 21 pacientes (60%), não havendo alterações em 11 (31,4%) e ocorrendo progressão em 3 pacientes (8,6%).

A Figura 8 demonstra controle com ressonância magnética de crânio em um dos pacientes da série, com meningioma de seio cavernoso, que, após a ressecção cirúrgica parcial, foi submetido à radiocirurgia estereotáxica. Ressonância magnética 5 anos após não evidenciou presença da lesão.

FIGURA 8 - MENINGIOMA DE SEIO CAVERNOSO RESSONÂNCIA MAGNÉTICA PRÉ-RADIOCIRURGIA E 5 ANOS PÓS-RADIOCIRURGIA



4.3 COMPLICAÇÕES DA RADIOCIRURGIA

As complicações ocorreram em 5 pacientes, dentro do primeiro ano após o tratamento (tabela 3).

TABELA 3 - COMPLICAÇÕES DA RADIOCIRURGIA

		Pacientes	%
Precoces:	Convulsão	1	2,8
	Edema cerebral	1	2,8
Tardias	Dor facial	1	2,8
	Piora visual	2	5,7
Total		5	14,1

4.4 CONTROLE DO CRESCIMENTO TUMORAL

No seguimento não-inferior a 2 anos, 21 pacientes apresentaram redução tumoral enquanto que em 11 não houve alteração do seu tamanho, e três pacientes apresentaram recorrência. A Tabela 4 demonstra o resultado da série, evidenciando um controle de crescimento tumoral de 91,4%, contra 8,6% que apresentaram recorrência. Comparando-se os percentuais com p-valor de 0,00009, observa-se significativa diferença do número de casos controlados em relação ao de recorrência.

TABELA 4 - CONTROLE DO CRESCIMENTO TUMORAL DOS PACIENTES SUBMETIDOS À RADIOCIRURGIA

Tamanho	Pacientes	%
Redução	21	60
Inalterado	11	31,4
Aumento	3	8,6
Total	35	100

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

A ressecção cirúrgica é considerada tratamento de escolha nos pacientes portadores de meningiomas intracranianos. Remoção completa, incluindo ressecção do osso e da dura-máter infiltrados por tumor, é curativa em, aproximadamente, 90% dos casos (ENGELHARD, 1997). Estudos demonstram que a taxa de recorrência após ressecção completa é significativa e as probabilidades são de 6%, 15% e 20% em 5, 10, e 15 anos, respectivamente. Além da cirurgia convencional, outras formas de terapia devem ser consideradas, incluindo medidas clínicas expectantes e radioterapia (MIRIMANOFF et al., 1985).

Os Meningiomas recidivam, especialmente, após ressecção incompleta, sendo relatadas taxas de 20% a 74% de recorrência na literatura (KONDZIOLKA et al., 1991; MEHTA, 1995; VALENTINO et al., 1993). Nessa série de 35 pacientes, 24 foram submetidos à cirurgia prévia. Não foi demonstrada a taxa de recidiva tumoral nesses pacientes operados, pois alguns deles foram imediatamente submetidos à radiocirurgia, indicada por motivos de ressecção incompleta da lesão.

Extensivos acessos microcirúrgicos para meningiomas na base do crânio têm demonstrado consideráveis taxas de complicações pós-operatórias. Por envolverem com frequência vasos sangüíneos, nervos cranianos e o tronco cerebral, danos teciduais significantes e ressecções parciais têm sido observados nesses tumores (ALMEFTY e SMITH, 1988; BRANT et al., 1995; OJEMANN, 1992; SEKHAR et al., 1996).

SAMII et al. (1997) publicaram sua experiência com meningiomas originados na base da região temporal, sendo a infiltração para o seio cavernoso, a principal limitação à ressecção total. Nesses casos, a morbidade, especialmente, relativa ao terceiro, quarto e quinto nervos cranianos, foi inaceitável. SEKHAR et al. (1996)

publicaram os resultados de 114 pacientes portadores de meningiomas do seio cavernoso, sendo a complicação mais freqüente a fístula liquórica, observada em 21% dos casos. Complicações foram mais incidentes nos pacientes com recidiva tumoral e nos tumores extensos. No presente estudo de 35 pacientes portadores de meningiomas na base do crânio, a incidência maior destes tumores foi no seio cavernoso, com 23 casos (tabela 1). Dezesesseis pacientes foram submetidos à cirurgia prévia e em todos a ressecção foi incompleta, acrescida de morbidade neurológica relativa aos pares cranianos envolvidos no seio cavernoso.

Nos sintomas apresentados pelos pacientes da série, observa-se uma predominância de alterações de pares cranianos, seguida por cefaléia. No seguimento clínico, ocorreu uma significativa diminuição destes sintomas (tabela 2), em aproximadamente 50% dos pacientes após o tratamento. Este resultado é congruente com a evolução neurorradiológica, onde 60% dos pacientes apresentaram redução no tamanho tumoral num período não-inferior a 2 anos. Os seguimentos clínico e radiológico deste estudo (média 2,5 anos) são considerados ainda pequenos para estimar a real eficácia do método, No entanto, a taxa de controle do crescimento tumoral verificada no estudo é de 91,4% , em concordância com a de vários autores na literatura (CHANG e ADLER, 1997; DUMA et al., 1993; HAKIN et al., 1998; HODES et al., 1996; SUBACH et al., 1998).

Neste estudo, as complicações após tratamento com radiocirurgia estereotáxica ocorreram em 5 pacientes. As complicações tardias foram definitivas e as precoces, após receberem tratamento específico, não foram mais observadas na evolução (tabela 3). No dia do tratamento todos os pacientes submetidos à radiocirurgia estereotáxica completaram a técnica. Não foram observadas intercorrências causadas pelo método ou pela própria doença.

A dose de irradiação utilizada na radiocirurgia, apropriada para o controle tumoral, ainda permanece sob discussão. Alguns relatos indicam que,

aproximadamente, a dose de 18 Gy na periferia do tumor deve resultar na melhor taxa de controle do crescimento tumoral (PENDL et al., 1997; SUBACH et al., 1998). Nesse estudo, foi prescrita a dose média de 16 Gy na margem tumoral, não excedendo a dose de 8 Gy sobre o aparato óptico. Essa dosimetria foi adequada para a obtenção de elevada taxa de controle do crescimento tumoral e da baixa incidência de neuropatia óptica nesse estudo.

6 CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

O presente estudo permite concluir que:

- 1) Radiocirurgia estereotáxica utilizando acelerador linear é um efetivo meio de tratamento minimamente invasivo para meningiomas na base do crânio, principalmente para aqueles tumores muito próximos ou que envolvem estruturas vasculares, nervos cranianos e áreas eloqüentes intracranianas.
- 2) Radiocirurgia estereotáxica é eficaz para os casos de ressecção cirúrgica incompleta e para pacientes com idade avançada ou condições clínicas desfavoráveis para cirurgia.
- 3) Radiocirurgia estereotáxica está relacionada a baixos índices de complicações precoces e tardias, assim como a ausência de mortalidade relativa ao tratamento.
- 4) Radiocirurgia demonstra elevado índice de controle do crescimento tumoral em um período de 2 anos, devendo-se manter um contínuo seguimento desses pacientes com utilização de exames neurorradiológicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AL-MEFTY, O.; SMITH, R.R. Surgery of tumors invading the cavernous sinus. *Surg. Neurol.*, Jackson, v.30, p.370-381, 1988.

BITZER, M.; TOPKA, H.; MORGALLA, M.; FRIESE, S.; WÖCKEL, L.; VOIGT, K. Tumor-related venous obstruction and development of peritumoral brain edema in meningiomas. *Neurosurgery*, Tübingen, v.42, n.4, p.730-736, 1998.

BLACK, P.M. Benign brain tumors.-*Neurologic Clinics*, Boston, v.13, n.4, p.927-951, 1995.

BRANDT, R.A.; SALVAJOLI, J.V.; OLIVEIRA, V.C.; CARMIGNANI, M.; CRUZ, J.C.; LEAL, H.D.; FERRAZ, L. Radiocirurgia por acelerador linear. *Arq. Neuropsiquiatr.*, São Paulo, v.53, n.1, p.39-45, 1995.

CHANG, S.D.; ADLER JR., J. Treatment of cranial base meningiomas with linear accelerator radiosurgery. *Neurosurgery*, Stanford, v.41, n.5, p.1019-1027, 1997.

DESAI, R.; BRUCE, J. Meningiomas of the cranial base. *Journal of Neuro-Oncology*, New York, v.20, p.255-279, 1994.

DE SALLES, A.A.F.; BAJADA, C.; GOETSCH, S.; KING, W.A.; BECKER, D.P.; BLACK, K.L.; SELCH, M.; HOLLY, F.E. Radiosurgery planning for skull base tumors. In: Samii, M. *Skull Base Surgery*. Hannover : S. Karger, Basel, 1992, p.33-37.

DE SALLES, A.A.F.; BAJADA, C.; COETSCH, S.; HOLLY, F.E.; SOLBERG, T.; BECKER, D.P. Radiosurgery of cavernous sinus meningiomas. *Acta Neurochir.*, (suppl), Los Angeles, v.58, p.101-103, 1993.

DUMA, C.M.; LUNSFORD, D.; KONDZIOLKA, D.; HARSH, R.G.; FLICKINGER, J.C. Stereotactic radiosurgery of cavernous sinus meningiomas as an addition or alternative to microsurgery. *Neurosurgery*, Pittsburgh, v.32 , n.5, p.699-704, 1993.

DUMBAR, S.F.; TARBELL, N.J.; KOOY, H.M.; ALEXANDER III, E.; BLACK, P.M.; BARNES, P.D.; GOUMNEROVA, L.; SCOTT, R.M.; POMEROY, S.L.; LA VALLEY, B.; SALLAN, S.E.; LOEFFLER, J.S. Stereotactic radiotherapy for pediatric and adult brain tumors: preliminary report. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Boston, v.30, n.3, p.531-539, 1994.

ENGELHARD, H.H. Current status of radiation therapy and radiosurgery in the treatment of intracranial meningiomas. *Neurosurgical Focus*, Chicago, v.2, n.4, 1997.

FRIEDMAN, W.A.; BOVA, F.J.; SPIEGELMANN, R. Linear accelerator radiosurgery at the University of Florida. In: Lunsford, D. *Neurosurgery Clinics of North America*,-Philadelphia : W.B Saunders Company, 1992. p.141-166.

HAKIM, R.; ALEXANDER III, E.; LOEFFLER, J.S.; SHRIEVE, D.C.; WEN, P.; FALLON, M.P.; STIEG, P.E.; BLACK P.M. Results of linear accelerator-based radiosurgery for intracranial meningiomas. *Neurosurgery*, Boston, v.42, n.3, p.446-454, 1998.

HODES, J.E.; SANDERS, M.; PATEL, P.; PATCHELL, R.A. Radiosurgical management of meningiomas. *Stereotact Funct Neurosurg*, Lexington, v.66, p.15-18, 1996.

KALAPURAKAL, J.A.; SILVERMAN, C.; AKHTAR, N.; LASKE, D.W.; BRAITMAN, L.E.; BOYKO, O.B.; THOMAS, P.R.M. Intracranial meningiomas: factors that influence the development of cerebral edema after stereotactic radiosurgery and radiation therapy. *Radiology*, Philadelphia, n.204, p.461-465, 1997.

KONDZIOLKA, D.; LUNSFORD, D.; COFFEY, R.J.; FLICKINGER, J.C. Stereotactic radiosurgery of meningiomas. *J. Neurosurg.*, Pittsburgh, v.74, p.552-559, 1991.

KONDZIOLKA, D.; LUNSFORD, D. Radiosurgery of meningiomas. In: Lunsford, D. *Neurosurgery Clinics of North America*, Philadelphia : W.B Saunders Company, 1992. p.219-230.

LEBER, K.A.; BERGLÖFF, J.; PENDEL, G. Dose-response tolerance of the visual pathways and cranial nerves of the cavernous sinus to stereotactic radiosurgery. *J. Neurosurg*, Graz, v.88, p.43-50, 1998.

MAOR, M.H. Radiotherapy for meningiomas. *Journal of Neuro-Oncology*, Houston, v.29, p.261-267, 1996.

MEHTA, M.P. The physical, biologic, and clinic basis of radiosurgery. *Curr. Probl. Cancer*, -Wisconsin, v.19, n.5, p.271-328, 1995.

MIRIMANOFF, R.O.; DOSORETZ, D.E.; LINGGOOD, R.M.; OJEMANN, R.G., MARTUZA, R.L. Meningioma: analysis of recurrence and progression following neurosurgical resection. *J. Neurosurg.*, Boston, v.62, p.18-24, 1985.

OJEMANN, R.G. Skull-base surgery: a perspective. *J. Neurosurg.*, Boston, v.76, p.569-570, 1992.

O'SULLIVAN, M.G.; VAN LOVEREN, H.R.; TEW JR., J.M. The surgical resectability of meningiomas of the cavernous sinus. *Neurosurgery*, Cincinnati, v.40, n.2, p.238-246, 1997.

PENDL, G.; SCHRÖTTNER, O.; EUSTACCHIO, S.; FEICHTINGER, K.; GANZ, J. Stereotactic radiosurgery of skull base meningiomas. *Minim. Invas. Neurosurg.*, Graz, v.40, p.87-90, 1997.

PENNA, A.B.C. Radiocirurgia estereotáxica. Técnica, indicações e resultados. *Arq. Bras. Neurocirurg.*, Rio de Janeiro, v.15, n.3, p.135-143, 1996.

PODGORSKAK, E.B.; SOUHAMI, L.; CARON, J.L.; PLA, M.; CLARK, B.; PLA, C.; CADMAN, P. A technique for fractionated stereotactic radiotherapy in the treatment of intracranial tumors. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Montreal, v.27, p.1225-1230, 1993.

ROCHER, F.P.; SENTENAC, I.; BERGER, C.; MARQUIS, I.; ROMESTAING, P.; GERARD, J.P. Stereotactic radiosurgery: The Lyon Experience. *Acta Neurochir.*, (suppl), v.63, p.109-114, 1995.

SAMII, M.; CARVALHO, G.; TATAGIBA, M.; MATTHIES, C. Surgical management of meningiomas originating in Meckel's Cave. *Neurosurgery*, Hannover, v.42, p.767-774, 1997.

SEKHAR, L.N.; MOLLER, A.R. Operative management of tumors involving the cavernous sinus. *J. Neurosurg.*, Pittsburgh, v.64, p.879-889, 1986.

SEKHAR, L.N.; PATEL, S.; CUSSIMANO, M.; WRIGHT, D.C.; SEN, C.N.; BANK, W.O. Surgical treatment of meningiomas involving the cavernous sinus: evolving ideas based on a ten-year experience. *Acta Neurochir.*, (suppl), Washington, v.65, p.58-62, 1996.

SIMPSON, D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, Oxford, v.20, p.22-39, 1957.

SINDOU, M.P.; ALAYWAN, M. Most intracranial meningiomas are not cleavable tumors: anatomic-surgical evidence and angiographic predictability. *Neurosurgery*, Lyon, v.42, n.3, p.476-480, 1998.

SPIEGELMANN, R.; FRIEDMAN, W.A.; BOVA, F.J.; THEELE, D.P.; MICKLE, P. LINAC Radiosurgery: an-animal model. *J. Neurosurg.*, Gainesville, v.78, p.638-644, 1993.

STEINER, L. Stereotactic radiosurgery with the cobalt 60 gamma unit in the surgical treatment of intracranial tumors and arteriovenous malformations. In: Schmidek, HH; Sweet, WH. *Operative Neurosurgical Techniques. Indications, Methods and Results.* Philadelphia : W.B.Saunders Company, 1988, p 515-529.

SUBACH, B.R.; LUNSFORD, D.L.; KONDZIOLKA, D.; MAITZ, A.H., FLICKINGER, J.C. Management of petroclival meningiomas by stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery*, Pittsburgh, v.42, n.3, p.437-444, 1998.

TISHLER, R.B.; LOEFFLER, J.S.; LUNSFORD, L.D.; DUMA, C.; ALEXANDER III, E.; KOOY, H.M.; FLICKINGER, J.C. Tolerance of cranial nerves of the cavernous sinus to radiosurgery. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Pittsburgh, v.27, p.215-221, 1993.

VALENTINO, V.; SCHINAIA, G.; RAIMONDI, A.J. The results of radiosurgical management of 72 middle fossa meningiomas. *Acta Neurochirurgica*, Rome, v.122, p.60-70, 1993.

VOGES, J.; TREUER, H.; STURM, V.; BÜCHNER, C.; LEHRKE, R.; KOCHER, M.; STAAR, S.; KUCHTA, J.; MÜLLER, R.P. Risk analysis of linear accelerator radiosurgery. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Cologne, v.36, n.5, p.1055-1063, 1996.

WARNKE, P.C.; BERLIS, A.; WEYERBROCK, A.; OSTERTAG, C.B. Effect of LINAC Radiosurgery on regional cerebral blood flow, glucose metabolism and sodium-potassium ATPase in skull base meningiomas and metastases. *Acta Neurochir.*, (suppl), Freiburg, v.68, p.124-126, 1997.

WINSTON, K.R.; LUTZ, W. Linear accelerator as a neurosurgical tool for stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery*, Boston, v.22, n.3, p.454-464, 1988.

ANEXO

ANEXO

ANEXOS

UNIVERSITY OF CALIFORNIA, LOS ANGELES

UCLA

BERKELEY • DAVIS • IRVINE • LOS ANGELES • RIVERSIDE • SAN DIEGO • SAN FRANCISCO



SANTA BARBARA • SANTA CRUZ

ANTONIO A.F. DE SALLES, M.D., PH.D.
ASSOCIATE PROFESSOR
DIVISION OF NEUROSURGERY
BRAIN TUMORS • MOVEMENT DISORDERS • PAIN
HEAD, STEREOTACTIC SURGERY SECTION

300 UCLA MEDICAL PLAZA, SUITE B205
LOS ANGELES, CALIFORNIA 90095-6975
TELEPHONE: (310) 794-1221
FACSIMILE: (310) 794-1848
E-MAIL ADDRESS: adesalles@mednet.ucla.edu

February 19, 2001

Re: Cesar V. Grande. M.D.


To Whom It May Concern:

Dr. Grande completed a fellowship with the Stereotactic Surgery Section at UCLA from August 1998 thru February 1999. During this period, as part of his research, he acquired data from UCLA patients.

Dr. Grande has my express permission to utilize the data he collected for his dissertation.

If you have any questions please feel free to contact my office at (310) 794-1221 or by email: Adesalles@mednet.ucla.edu

Sincerely,


Antonio A. F. De Sales, M.D., Ph.D.
Head, Stereotactic Surgery Section
UCLA Division of Neurosurgery

QUADRO 2 – DADOS CLÍNICOS E RESULTADOS, CASOS DA SÉRIE

PACIENTE	IDADE	SEXO	LOCALIZAÇÃO	CIR. PRÉVIA	RESULTADO CLÍNICO PÓS-RC			TAMANHO TUMORAL DO PÓS-RC		
					MELHORA	INALTERADO	PIORA	REGRESSÃO	INALTERADO	AUMENTO
SD	48	F	PETROCLIVAL	SIM			X			X
TK	49	F	SEIO CAVERNOSO	SIM		X			X	
KN	34	M	SEIO CAVERNOSO	SIM	X			X		
MH	72	F	SEIO CAVERNOSO	SIM			X			X
GS	75	F	SEIO CAVERNOSO	SIM		X				X
CC	58	F	SEIO CAVERNOSO	SIM		X				X
BC	87	M	TENTÓRIO	NÃO		X				X
SS	54	F	SEIO CAVERNOSO	SIM	X			X		
OH	45	M	PETROCLIVAL	SIM			X			X
EB	42	M	SEIO CAVERNOSO	SIM	X			X		

QUADRO 2 – DADOS CLÍNICOS E RESULTADOS, CASOS DA SÉRIE (CONTINUAÇÃO)

PACIENTE	IDADE	SEXO	LOCALIZAÇÃO	CIR. PRÉVIA	RESULTADO CLÍNICO PÓS-RC			TAMANHO TUMORAL DO PÓS-RC		
					MELHORA	INALTERADO	PIORA	REGRESSÃO	INALTERADO	AUMENTO
SS	64	F	PETROCLIVAL	SIM	X			X		
CDC	57	F	SEIO CAVERNOSO	SIM	X			X		
CB	45	F	SEIO CAVERNOSO	SIM		X			X	
HS	70	M	SEIO CAVERNOSO	NÃO	X				X	
MG	34	F	SEIO CAVERNOSO	SIM	X			X		
CB	58	F	SEIO CAVERNOSO	NÃO	X			X		
AM	48	F	CLÍVUS	SIM	X			X		
MH	81	F	PETROCLIVAL	NÃO	X			X		
AG	70	F	SEIO CAVERNOSO	NÃO		X			X	
JC	57	M	SEIO CAVERNOSO	SIM		X		X		

QUADRO 2 – DADOS CLÍNICOS E RESULTADOS, CASOS DA SÉRIE (CONTINUAÇÃO)

PACIENTE	IDADE	SEXO	LOCALIZAÇÃO	CIR. PRÉVIA	RESULTADO CLÍNICO PÓS-RC			TAMANHO TUMORAL DO PÓS-RC		
					MELHORA	INALTERADO	PIORA	REGRESSÃO	INALTERADO	AUMENTO
AE`	71	F	SEIO CAVERNOSO	SIM	X			X		
CH	51	F	SEIO CAVERNOSO	NÃO		X		X		
GB	65	M	SEIO CAVERNOSO	SIM		X			X	
SL	75	F	SEIO CAVERNOSO	SIM		X		X		
BW	57	M	SEIO CAVERNOSO	NÃO		X		X		
SAA	65	F	PETROCLIVAL	SIM		X			X	
NM	46	F	SEIO CAVERNOSO	SIM		X		X		
CP	36	F	FRONTAL BASAL	SIM	X			X		
KRK	39	F	SEIO CAVERNOSO	SIM		X		X		
YJL	57	F	ASO ESFENÓIDE	SIM	X				X	
KH	40	F	PETROCLIVAL	NÃO	X			X		

QUADRO 2 – DADOS CLÍNICOS E RESULTADOS, CASOS DA SÉRIE (CONTINUAÇÃO)

PACIENTE	IDADE	SEXO	LOCALIZAÇÃO	CIR. PRÉVIA	RESULTADO CLÍNICO PÓS-RC			TAMANHO TUMORAL DO PÓS-RC		
					MELHORA	INALTERADO	PIORA	REGRESSÃO	INALTERADO	AUMENTO
HFH	43	M	SEIO CAVERNOSO	SIM	X				X	
PLH	78	F	ASO ESFENÓIDE	NÃO	X			X		
LJB	74	F	FRONTAL BASAL	NÃO		X		X		
AE	32	F	SEIO CAVERNOSO	SIM			X	X		