

## AValiação DO TRATAMENTO RADIOCIRúRGICO EM PORTADORES DE CRANIOFARINGIOMAS

Mário Vicente Campos Guimarães<sup>1</sup>, Mayara das Neves e Silva<sup>2</sup>  
Natane Soemy Iwatani<sup>3</sup>

### RESUMO

Objetivo: O objetivo do estudo é demonstrar os resultados benéficos da Radiocirurgia estereotáxica (RCE) no tratamento de Craniofaringioma (CRF), quanto a taxa de controle do crescimento tumoral. Metodologia: Foram estudados retrospectivamente 40 prontuários coletados de pacientes com CRF submetidos a RCE. O método utilizado foi o de análise retrospectiva destes prontuários coletados de pacientes de dois hospitais da cidade de São Paulo tratados no serviço de Radioterapia e Radiocirurgia dos mesmos, no período de 1994 a 2018. Sendo analisados e comparados o CRF e seu tratamento, por sexo, e idade, além de tratamento prévio com cirurgia, perda visual e/ou déficits visuais apresentados antes da RCE, volume em cm<sup>3</sup> do tumor antes da RCE, taxa de redução do volume da lesão após RCE e presença de formação cística. Resultados: Dessa forma, por meio da observação dos prontuários analisou-se que o tratamento do CRF com RCE é semelhante em ambos os gêneros, não há diferenciação entre os mesmos, há menor taxa de recidiva e de formação cística em relação a cirurgia prévia, além disso, ocasiona redução do tumor. Conclusão: A RCE é um método adequado para tratar CRF, proporcionando baixos índices de complicações, ausência de mortalidade e melhora no controle do crescimento tumoral, mostrando-se efetiva principalmente na diminuição de tumores de menores volumes. Também é possível concluir que pacientes submetidos à cirurgia prévia manifestam maiores chances de apresentarem formação cística.

**Palavras-chave:** Craniofaringioma; Radioterapia estereotáxica; Estudo retrospectivo.

## EVALUATION OF RADIOSURGICAL TREATMENT IN PATIENTS WITH CRANIOPHARYNGIOMAS

### ABSTRACT

Purpose: The goal of this study is to demonstrate the beneficial results of Stereotactic radiosurgery (RCE) when it comes to the treatment of Craniopharyngioma (CRF) regarding tumor growth rate control. Methods: It has been studied retrospectively, 40 charts collected of patients with CRF submitted to RCE. The method used at it was the retrospective analysis of those patient charts from two São Paulo hospitals – treated in their Radiotherapy and Radiosurgery, period of 1994 to 2018. After CRF and its treatment being analyzed and compared, by gender, age, besides previous treatment with surgery, visual loss and/or visual difficulties presented before the RCE, tumor volume of cm<sup>3</sup> before RCE, lower rate of reduction of volume of the lesion after RCE and presence of cystic formation. Results: Thus, after charts observing, the analysis is that the treatment of CRF with RCE is similar in both genders, there is no difference between them, there is lower relapse rate and cystic formation compared to previous surgery, besides, occasioning tumor reduction. Conclusions: The RCE is an adequate method to treat CRF, providing lower rates of complications, absence of mortality and improvement in the control of tumor growth, showing to be effective mainly in decreasing smaller volume tumors. Is also possible to conclude that patients submitted to previous surgery are more likely to present cystic formation.

**Keywords:** Craniopharyngioma; Stereotactic radiosurgery, Retrospective study.

<sup>1</sup>Professor Titular de Neurologia e Neurocirurgia da UAM/Laureat Universities. Coordenador do serviço de radioterapia, radiocirurgia e neurocirurgia estereotáxica do Hospital Lefort. Médico do Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo. Chefe da Divisão Neurológica e Neurocirúrgica do Hospital da Polícia Militar do Estado de São Paulo. Experiência em medicina com ênfase em: neurociências, neurotraumatologia, neuroemergências, neurointensivismo, neurorradiologia, neuro-oncologia, radiocirurgia, estereotaxia, cefaléias e dor, email: mariovicente@gmail.com

<sup>2</sup> Estudante de graduação de medicina. E-mail: mayara\_neves\_@hotmail.com

<sup>3</sup> Estudante de graduação de medicina. E-mail: natane.iwatani@gmail.com

## INTRODUÇÃO

O craniofaringioma (CRF) é uma neoplasia epitelial rara que surge na região hipotalâmica e da glândula pituitária originada de restos embriogênicos da bolsa de Rathke. Perfazem de 1,7 a 5,6% de todos os tumores encefálicos, 12 a 20% dos tumores supratentoriais e 50 a 60% dos tumores selares e parasselares. São tumores de origem não glial mais comuns em crianças e constituem cerca de 4% de tumores intracranianos em adultos. Em crianças são responsáveis por 6 a 9 % das neoplasias no sistema nervoso central e por 56% dos tumores selares e supraselares.

Na infância, tumores relacionados ao eixo hipotálamo hipofisário afetam não somente o desenvolvimento neurocognitivo, mas também o desenvolvimento corporal por meio de efeitos deletérios sobre os sistemas visual, endocrinológico e metabólico, de modo mais significativo do que na maturidade<sup>1</sup>.

Apesar de sua natureza benigna, estes tumores possuem uma evolução clínica maligna. Seu aspecto patofisiológico se deve à sua localização adversa, sua propensão a infiltrar tecido normal adjacente, aderir em estruturas intracraniais cruciais e sua recorrência após ressecção cirúrgica, principalmente após ressecção incompleta.

O tratamento dos CRF tem como principais objetivos a remoção de massa tumoral e o controle hormonal. Existe uma variedade de modalidades terapêuticas que podem ser empregadas no tratamento dos CRF, dentre elas, destacam-se a cirurgia transesfenoidal, a cirurgia transcraniana, a terapia medicamentosa (quimioterapia) e a radiocirurgia (RC).

A cirurgia transesfenoidal convencional é considerada como o tratamento de escolha para a maior parte dessas lesões, pois traz resolução imediata dos sintomas e em boa parte leva à cura do paciente. Entretanto, muitos tumores não são totalmente ressecáveis devido, principalmente, a sua proximidade às estruturas neurovasculares importantes.

Alguns tipos de tumores têm uma resposta satisfatória com a terapia medicamentosa. Porém, em pacientes com tumores residuais após cirurgia ou após tratamento medicamentoso ou aqueles com alguma limitação cirúrgica como no caso de tumores extensos com invasão de estruturas adjacentes e/ou quando as condições clínicas do paciente contraindicam a realização do procedimento cirúrgico de escolha, a alternativa terapêutica baseada na RC tem um papel de destaque, apresentando cada vez mais resultados positivos na literatura médica.

A RC foi definida, em 1951 por Lars Leksell, como “a destruição não invasiva de um alvo intracranial através da utilização de uma radiação ionizante”. Atualmente, existem três técnicas de RC disponíveis que são elas: irradiação por raios gama gerados por múltiplas

fontes do elemento cobalto-60 (Gamma Knife), irradiação por raios-X gerados nos aceleradores lineares (LINAC) e irradiação por feixes de partículas pesadas produzidos nos grandes aceleradores de partículas (Ciclotrons).

A RC se baseia no direcionamento de altas doses de radiação em uma única aplicação e, na atualidade, tem apresentado evolução promissora no tratamento das lesões encefálicas, principalmente, nas lesões vasculares como as malformações arteriovenosas (MAV). A RC também vem se destacando no tratamento das neoplasias cerebrais devido à possibilidade atual da modulação da intensidade do feixe conformado ao volume-alvo da lesão, além de ter a possibilidade de maior proteção de estruturas circunvizinhas, diminuindo, desta forma, a frequência de complicações pós radiocirurgia.

Aliada a essas inovações, a utilização de sistemas de estereotaxia tornou o tratamento ainda mais preciso. Apesar de todas essas vantagens da Radiocirurgia estereotáxica (RCE), os tecidos tumorais apresentam resposta lenta ao tratamento radiocirúrgico, o que pode representar uma lenta redução volumétrica da lesão. A RC, segundo a literatura, mostra uma redução volumétrica do CRF. Entretanto, apresenta uma taxa de 20% de complicação caracterizada principalmente pelo aparecimento de hipopituitarismo, edema perilesional e radionecrose.

O advento da radiocirurgia alterou o tratamento dos CRF, possibilitando um tratamento complementar pós-cirúrgico, com ressecções menos agressivas e com menores taxas de recorrência. Este estudo, destina-se a avaliar pacientes com craniofaringiomas submetidos à radiocirurgia estereotáxica.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

O presente estudo realizou análise retrospectiva de 40 prontuários coletados de pacientes de dois hospitais da cidade de São Paulo tratados no serviço de Radioterapia e Radiocirurgia dos mesmos, no período de 1994 a 2018. Como critério de inclusão, apenas pacientes portadores de craniofaringiomas (CRF) submetidos à radiocirurgia estereotáxica (RCE) para tratamento principal ou adjuvante, sendo realizada análise de várias informações como, por exemplo: sexo; idade; tratamento prévio com cirurgia; perda visual e/ou déficits visuais apresentados antes da RCE; volume em cm<sup>3</sup> do tumor antes da RCE, taxa de redução do volume da lesão após RCE e presença de formação cística. O estudo também possui análise estatística descritiva e análises univariadas, bivariadas e multivariadas, com o objetivo

de analisar minuciosamente os dados coletados para descrição das características e resultados envolvidos no tratamento dos CRF com RCE.

## **RESULTADOS**

A amostra contém um total de 40 pacientes portadores de Craniofaringioma (CRF) que foram submetidos ao tratamento de Radiocirurgia estereotáxica (RCE), e um total de 8 variáveis, são elas: sexo (feminino / masculino), idade, volume em cm<sup>3</sup> do CRF, redução em porcentagem após o tratamento, se houve ou não cirurgia prévia, se houve ou não perda visual devido a neoplasia, qual o déficit visual apresentado (hemianopsia / quadrantopsia) e se houve formação cística.

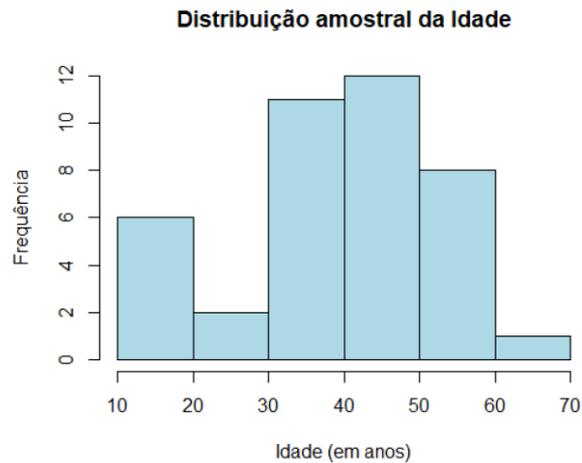
A primeira análise realizada é em relação ao sexo dos portadores de CRF presentes no estudo, sendo 17 pacientes do sexo feminino, apresentado uma porcentagem de 42,5% , e 23 do sexo masculino, com uma porcentagem de 57,5%.

Em relação à proporção da perda visual devido à presença da neoplasia, 15 (37,5%) pacientes não apresentaram perda visual e 25 (62,5%) dos pacientes apresentaram perda visual. Dentre os 25 (62,5%) dos pacientes afetados pela perda visual, 18 (72%) apresentaram hemianopsia e 7 (28%) apresentaram quadrantopsia.

Foi constatado que apenas 6 dos 40 pacientes presentes na amostra foram submetidos a cirurgia prévia, ou seja, antes de realizar RCE, e, dos 6, 4 apresentaram formação cística. Enquanto os 34 pacientes que não foram submetidos à cirurgia prévia, apenas 2 apresentaram formação cística.

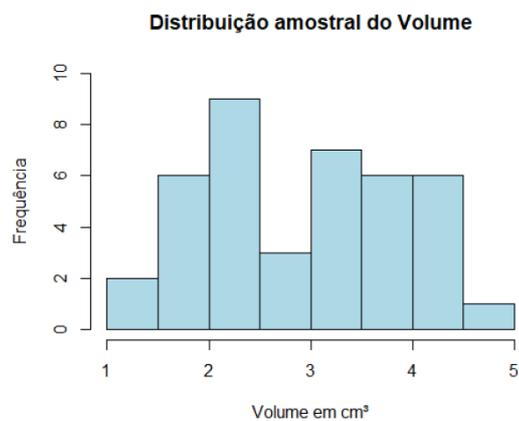
Em relação à idade, apesar do CRF ser mais comum em crianças, no presente estudo foi constatado que a base de dados encontrados apresenta em sua grande maioria pacientes com idade acima de 30 anos, conforme mostra a figura 1.

Figura 1 – Distribuição amostral da idade dos pacientes presentes na coleta de dados.



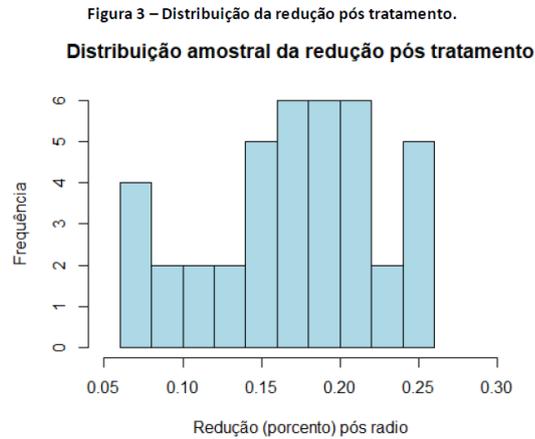
Em relação ao volume (Figura 2), é possível observar que a maioria dos CRF apresentam de 2 a 3 cm<sup>3</sup>, somando 25 dos 40 casos avaliados, 8 possuem até 2 cm<sup>3</sup> e os 7 restantes mais de 4 cm<sup>3</sup>.

Figura 2 – Distribuição do volume dos Craniofaringiomas



Após RCE, é possível observar que houve redução do tumor (figura 3) e que a maior parte dos casos obteve uma redução entre 14% e 22%, somando 23 dos 40 casos. Outro destaque vai para a redução entre 24 e 26% em 5 casos avaliados.

Figura 3 – Distribuição da redução de volume pós radiocirurgia estereotáxica



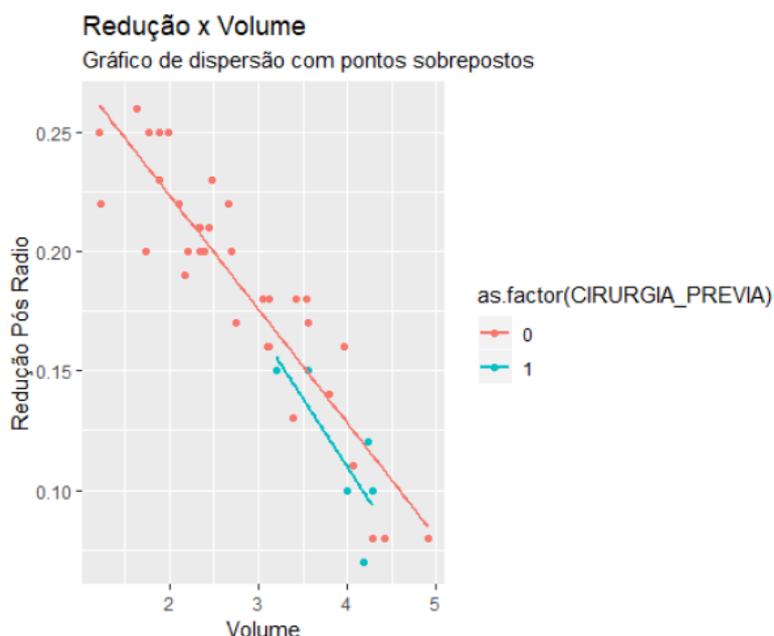
Após a descrição dos dados passou-se a desenvolver análises que procuravam variáveis que pudessem ou não ter correlação, de modo que trouxessem fatores que mais contribuíssem ou prejudicaram o sucesso da radiocirurgia para os portadores de CRF.

Uma dessas análises está ilustrada na figura 4, onde se observa uma correlação negativa entre o volume dos CRF e a redução que ele apresenta após RCE. Ainda é possível visualizar um fator adicional, que se refere à realização de cirurgia prévia, onde percebe-se que, nas informações coletadas, a cirurgia prévia foi realizada em casos onde os CRF já possuíam maior volume.

As linhas apresentadas na figura 4 mostram a equação da reta para cada uma das situações, a linha laranja representa a equação geral para relação Redução x Volume, e a linha azul representa a equação apenas para os casos que foram submetidos à cirurgia prévia.

Outras relações visuais, como as da figura 4, foram realizadas considerando outros fatores como sexo, idade, formação cística, perda visual e déficits visuais, mas nenhum desses fatores apresentaram relações entre si e por isso não estão presentes no artigo.

Figura 4 – Relação: Redução x Volume, com o fator da cirurgia prévia

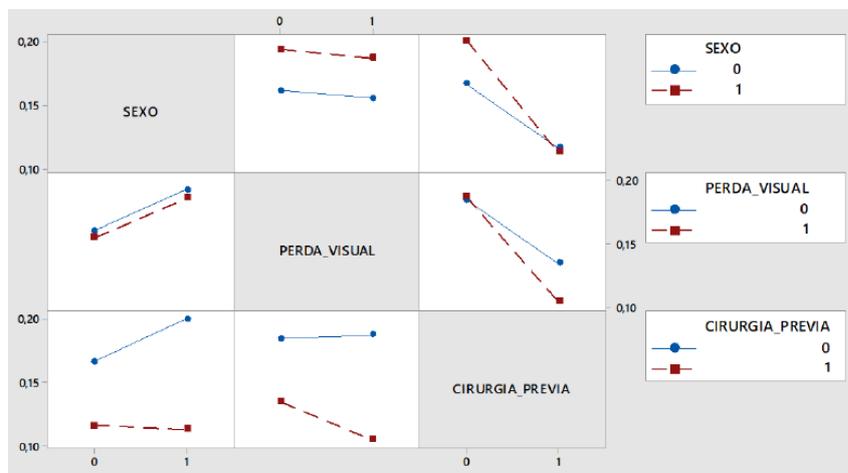


Foram realizadas análises multivariadas, onde a primeira a ser citada buscou o efeito de interação entre os fatores presentes na amostra. Os efeitos de interação são demonstrados através de retas paralelas que indicam que não há interação entre os fatores e quanto maior for a proximidade entre as retas, maior é o efeito de interação existente.

É possível observar que não há grande interação entre os fatores, como mostra a figura 5, sendo que as maiores interações presentes estão na variável cirurgia prévia, que intercepta a redução média de quando houve cirurgia prévia com a média da redução apresentada pelo sexo masculino e, também, a interação no valor médio dos pacientes que não realizaram cirurgia prévia em relação aos pacientes que não apresentaram perda visual. Apesar da baixa interação, as médias apresentadas para diferentes fatores chamam atenção e requerem um estudo mais detalhado.

Para a variável cirurgia prévia, era esperada uma diferença na redução do tumor, pois os pacientes submetidos a cirurgia já apresentavam tumores com um volume médio maior em relação a média geral presente na amostra. Sendo assim foi notado que há indícios de que o volume influencie na redução, porém não é possível atrelar esse achado apenas a cirurgia prévia.

Figura 5 – Gráfico de interação para redução pós radiocirurgia estereotáxica



O teste de independência de Spearman foi realizado para verificar o grau de independência entre duas variáveis aleatórias, chegou-se a conclusão de que o rho calculado foi de -0.9192848 e o p-valor do teste foi menor que 2.2e16, sendo possível afirmar que há evidências de que o volume em cm<sup>3</sup> dos Craniofaringiomas e a redução pós RCE, possuem uma correlação negativa, ou seja, quanto maior o volume do tumor, menor a redução apresentada, mostrando o menor efeito da radiocirurgia sobre o mesmo.

## DISCUSSÃO

De acordo com a literatura, os Craniofaringiomas (CRF) são neoplasias neuroepiteliais mais frequentes em crianças, não havendo distinção de sexo<sup>2, 3,4</sup> e, de acordo com os achados nos dados colhidos, foi possível observar que no estudo não houve esse padrão, pois a maior parte dos pacientes da amostra possui idade maior do que 30 anos, assim como mostra a figura 1, o mesmo achado foi encontrado por Torres LFB et al<sup>5</sup>.

Analisando a distribuição por sexo, observou-se discreta predominância do sexo masculino, com 57,5% dos casos em relação ao feminino, que esteve presente em 42,5%, assim como no estudo de Torres LFB et al<sup>5</sup>, que em sua amostra continha 11 pacientes do sexo feminino e 14 pacientes do sexo masculino. As descrições na literatura indicam uma distribuição das amostras de forma quase igualitária, não havendo distinção em relação ao sexo, portanto é possível inferir que eventuais diferenças ocorram devido a amostragens não numerosas o bastante para evitar desvios de distribuição em referência a este dado.

De acordo com Bordallo MAV et al<sup>4</sup>, alterações visuais em pacientes portadores de CRF ocorrem em 50% dos casos, em decorrência da hipertensão craniana, efeito de massa ou

alterações na vascularização dos nervos ópticos, podendo ocorrer perda de visão permanente. Na amostra 25 pacientes (62,5%) apresentaram perda visual, havendo um resultado maior do que o esperado.

Foi constatado que apenas 6 dos 40 pacientes presentes na amostra foram submetidos a cirurgia prévia, ou seja, antes de realizar Radiocirurgia estereotáxica (RCE), e, dos 6, 4 apresentaram formação cística. Enquanto os 34 pacientes que não foram submetidos à cirurgia prévia, apenas 2 apresentaram formação cística. Apesar da pequena amostra, essas variáveis podem indicar que pacientes submetidos a cirurgia prévia antes da RCE, possuem maiores chances de apresentarem formação cística, porém não foi encontrado na literatura estudo semelhante para realizar comparação dos achados.

Com a utilização do teste de independência de Spearman, foi possível concluir que há evidências no estudo de que quanto maior o volume do tumor, menor a redução apresentada, o que indica o menor efeito da RCE sobre o mesmo. Porém, como citado a cima, a amostragem não é numerosa o bastante para evitar desvios e ainda não há estudos compatíveis com essa variável. É importante ressaltar que houve redução do tumor e que a maior parte obteve redução entre 14% e 26% da massa tumoral, segundo Bordallo MAN et al<sup>4</sup>, com essa técnica, é obtida uma maior precisão na aplicação do tratamento acompanhada de maior proteção dos tecidos saudáveis.

## **CONCLUSÃO**

Conclui-se então que Radiocirurgia estereotáxica (RCE) é um método adequado para tratar craniofaringiomas (CRF), proporcionando baixos índices de complicações, ausência de mortalidade e melhora no controle do crescimento tumoral, mostrando-se efetiva principalmente na diminuição de tumores de menores volumes.

Somando-se a isso, o estudo apresentou discreta predominância do sexo masculino, a maioria dos pacientes com idade acima de 30 anos e mais pacientes acometidos com perdas visuais do que o esperado, ocorrendo divergência em relação a literatura. Além disso, também é possível concluir que pacientes submetidos a cirurgia prévia manifestam maiores chances de apresentarem formação cística. É importante ressaltar que desvios podem ter ocorrido devido a pequena amostragem.

## REFERÊNCIAS

1. Navarro N, Juliano *et al.* Tratamento intracístico de craniofaringioma com interferon alfa: relato de caso. *Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia*, [S. l.], 2015.
2. Crotty TB, Scheithauer BW, Young WF Jr, et al.. Pappillary craniopharyngioma: a clinicopathological study of 48 cases. *J Neurosurg*, 1995;83:206-214.
3. Giangaspero F, Burger PC, Osborne DR, Stein RB. Suprasellar pappillary squamous epithelioma ("pappillary craniopharyngioma"). *Am J Surg Pathol*, 1984;8:57-64.
4. Bordallo MAN, Ferreira RN, Bulzico DA. Atualização terapêutica no tratamento dos craniofaringiomas. *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia metabólica* 55/8: 521-527, 2011.
5. Torres LFB, Reis Filho JS, Montemór Netto MR et al. Craniofaringiomas. Achados clínicos, epidemiológicos e anatomopatológicos de 25 casos. *Arq Neuropsiquiatr* 57(2-A): 255-260, 1999.
6. Matsushita H. Craniofaringiomas. In Siqueira M: Tumores cerebrais. 2a ed., pp. 270-286, 1998.
7. Richmond IL, Wara WM, Wilson CB. Role Of Radiation therapy in management of craniopharyngiomas in children. *Neurosurgery* 6:513-517, 1980.
8. Yomo S, Hayashi M, Chernov M, Tamura N, Izawa M, Okada Y, Hori T, Iseki H. Stereotactic radiosurgery of residual or recurrent craniopharyngioma: new treatment concept using Leksell gamma knife model C with automatic positioning system. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2009;87(6):360-7. Epub 2009 Sep 10.
9. Veeravagu A, Lee M, Jiang B, Chang S D, The Role of radiosurgery in the treatment of craniopharyngiomas. *Neurosurg Focus* 28 (4): E11, 2010. Minniti G, Esposito V, Amichetti M, Maurizi R. The role of fractionated radiotherapy and radiosurgery in the management of patients with craniopharyngioma. *Neurosurg Rev* (2009) 32:125-132.
10. Edouard M, Broggio D, Prezado Y, Estève F, Elleaume H, Adam JF. Treatment plans optimization for contrast-enhanced synchrotron stereotactic radiotherapy. *Med Phys*. 2010 Jun;37(6):2445-56.
11. Hasegawa T, Kobayashi T, Kida Y, Tolerance Of the Optic Apparatus in single-Fraction Irradiation Using Stereotactic Radiosurgery: Evaluation in 100 Patients with Craniopharyngioma. *Neurosurgery* 66:688-695, 2010.
12. Carmel PW. Craniopharyngiomas . In Wilkins R. *Neurosurgery* 1389-1400, 1995.

13. Yasargil MG, Curcic M, Kis M et al. Total remove of craniopharyngiomas: approaches and long-term results in 144 patients. *J Neurosurg* 73:3-11, 1990.
14. Hoffman HJ, De Silva M, Humpheys RP et al. Aggressive surgical management of craniopharyngiomas in children. *J Neurosurg* 76:47-52, 1992.