WILSON ALBIERI VIEIRA

Avaliação da ototoxicidade em pacientes portadores
de meduloblastoma submetidos à radioterapia
com reforço de dose com intensidade
modulada do feixe (IMRT)

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Radiologia

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Weltman

São Paulo
2011

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Vieira, Wilson Albieri

Avaliação da ototoxicidade em pacientes portadores de meduloblastoma submetidos à radioterapia com reforço de dose com intensidade modulada do feixe (IMRT) / Wilson Albieri Vieira. -- São Paulo, 2011.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Radioterapia.

Orientador: Eduardo Weltman.

Descritores: 1.Meduloblastoma 2.Perda auditiva 3.Radioterapia de intensidade modulada 4.Cisplatino

USP/FM/DBD-200/11

DEDICATÓRIA

Aos meus pais Célia Maria e Wilson, que me deram a oportunidade de conhecer este mundo e me ensinaram a viver com amor, dignidade e moral. Eles iluminaram meu caminho com afeto e dedicação e me propiciaram o bem mais importante, sem o qual não teria chegado até aqui: a educação.

Aos meus irmãos Jaqueline e Glauber, pelo amor, amizade e companheirismo, estando presentes em todos os momentos marcantes destes últimos trinta anos.

Aos nossos pacientes, adultos e crianças, que são a razão do nosso estudo e viver. Que possamos sempre evoluir à luz da ciência, propiciando tratamentos cada vez mais eficazes e toleráveis, aliviando sempre e eliminando quando possível, o sofrimento deles.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Professor Doutor Eduardo Weltman, por toda dedicação, ensinamentos, conselhos e incentivos, além da grande amizade formada.

Ao Dr. Michael Jenwei Chen, que foi o responsável direto pelo tratamento da grande maioria das crianças deste trabalho. Uma pessoa de conhecimento tão grande quanto a sua bondade.

A todos os médicos e funcionários do Grupo de Apoio ao Adolescente e à Criança com Câncer (GRAACC), em especial a Dra. Nasjla Saba e a Dra. Andrea Cappellano, pela dedicação e amor incondicional aos pequenos. Que o GRAACC continue sua missão de combater e vencer o câncer infantil.

Ao Dr. Wladimir Nadalin, que abriu as portas do Hospital Albert Einstein, propiciando a realização deste trabalho e a oportunidade de crescer profissionalmente.

A todos os docentes, assistentes, médicos e funcionários da radioterapia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em especial a: Dra. Rosangela, Dra. Heloísa, Dra. Helena, Dra. Sílvia, Dra. Herbeni e Dr. Cristiano. Estas pessoas contribuíram grandemente na minha formação e me fizeram viver uma época de grandes alegrias.

Aos meus grandes amigos e companheiros de residência, Paula Cagnacci e Eduardo Oliveira. Eu só tenho a agradecer por vocês fazerem parte da minha vida.

A todos meus grandes amigos e professores da turma 51 de medicina da Universidade Estadual de Londrina, onde tudo começou.

A todos os funcionários do Hospital Israelita Albert Einstein, que sempre trataram os pacientes com carinho e dedicação e foram parte fundamental na elaboração deste trabalho.

A família Arco-Gardemann e o casal de amigos Igor e Nayara, que propiciaram não apenas uma casa, mas foram também minha segunda família, durante a época mais difícil da elaboração deste trabalho.

A minha namorada Raíssa, que sem querer entrou na minha vida e me fez enxergá-la de uma maneira totalmente diferente, me fazendo crer novamente em Deus e que possa existir bondade nas pessoas. Com sua alegria contagiante, garra e determinação intermináveis, ela me fez ver que ir à luta, amando quem está próximo e auxiliando os necessitados, sem esperar nada em troca, pode ser prazeroso.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de Apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Júlia e A. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abraviaturas dos títulos de periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas

Lista de tabelas

Lista de figuras

Lista de gráficos

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVOS.....	16
3 MÉTODOS.....	18
3.1 Casuística.....	19
3.2 Métodos.....	23
3.2.1 Tratamento por grupo de risco.....	23
3.2.2 Técnica de radioterapia.....	27
3.2.3 Técnica de contorno do aparelho auditivo.....	37
3.2.4 Avaliação audiológica.....	39
3.2.5 Análise estatística.....	41
4 RESULTADOS.....	44
5 DISCUSSÃO.....	57
5.1 Sobrevida livre de doença e sobrevida global.....	58
5.2 Correlação entre a ototoxicidade e a quimioterapia.....	62
5.3 Correlação entre a ototoxicidade e a radioterapia.....	67
5.4 Correlação entre a ototoxicidade e o meduloblastoma.....	78
5.5 Correlação entre o volume de ouvido contornado durante o planejamento inverso e a ototoxicidade.....	86
6 CONCLUSÕES.....	90
7 REFERÊNCIAS.....	93

LISTAS

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

CCG	<i>Children's Cancer Study Group</i>
CDDP	Cisplatina
CTV	<i>Clinical Target Volume</i>
CTX	Ciclofosfamida
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GRAACC	Grupo de Apoio ao Adolescente e à Criança com Câncer
Gy	Gray (Unidade de dose de radiação absorvida)
HIAE	Hospital Israelita Albert Einstein
HIC	Hipertensão Intracraniana
IMRT	Intensidade Modulada do Feixe de Radiação
INCA	Instituto Nacional de Câncer
ITACI	Instituto de Tratamento do Câncer Infantil
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PANS	Perda Auditiva Neurosensorial
POG	<i>Pediatric Oncology Group</i>
PTV	<i>Planning Target Volume</i>
QUANTEC	<i>Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic</i>
SIOP	<i>International Society of Paediatric Oncology</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
TNEP	Tumor Neuroectodérmico Primitivo

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estratificação por grupo de risco.....	22
Tabela 2 - Esquema de quimioterapia pós-radioterapia no baixo risco.....	25
Tabela 3 - Esquema de quimioterapia pré-radioterapia no alto risco.....	26
Tabela 4 - Doses de Tolerância para a irradiação craniana.....	35
Tabela 5 - Classificação de perda auditiva de acordo com o POG.....	41
Tabela 6 - Estatística descritiva das variáveis do estudo.....	45
Tabela 7 - Correlação de Spearman entre as medidas do lado direito e esquerdo.....	46
Tabela 8 - Tabela de contingência dos graus de perda entre os lados direito e esquerdo.....	46
Tabela 9 - Grau de perda auditiva no ouvido direito.....	47
Tabela 10 - Grau de Perda Auditiva no Ouvido esquerdo.....	47
Tabela 11 - Grau de Perda Auditiva categorizada.....	47
Tabela 12 - Dose de cisplatina recebida em mg/m ²	48
Tabela 13 - Resultado da análise univariada.....	49
Tabela 14 - Modelo de regressão logística com todas as variáveis.....	49
Tabela 15 - Modelo de regressão logística reduzido para perdas 3 e 4.....	49
Tabela 16 - Ponto de corte através da curva ROC para a dose de CDDP.....	50
Tabela 17 - Ponto de corte através da curva ROC para a dose mediana.....	50
Tabela 18 - Frequência das variáveis após categorização.....	52
Tabela 19 - Modelo de regressão logístico reduzido para perda grave.....	53
Tabela 20 - Frequência das variáveis após categorização.....	54
Tabela 21 – Modelo de regressão logistica reduzido para perda grave.....	54

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Curva ROC para perda Graus 3 e 4 em relação às doses recebidas pelos ouvidos.....	51
Gráfico 2 - Curva ROC para perda Graus 3 e 4 em relação à dose de cisplatina e o volume médio dos ouvidos.....	52
Gráfico 3 - Sobrevida livre de doença e sobrevida global de 41 pacientes submetidos ao tratamento de meduloblastoma.....	55
Gráfico 4 - Curva de sobrevida livre de doença para 41 pacientes tratados por meduloblastoma conforme o grupo de risco.....	56
Gráfico 5 - Curva de sobrevida global para 41 pacientes tratados por meduloblastoma conforme o grupo de risco.....	56

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Distribuição dos pacientes por faixa etária.....	22
Figura 2 - Distribuição de pacientes por grupo de risco.....	23
Figura 3 - Acelerador Linear Modelo 6 EX.....	27
Figura 4 - Exemplo de imobilização com gesso.....	29
Figura 5 - Paciente durante simulação de radioterapia.....	30
Figura 6 - Exemplo de GAP no campo da coluna.....	30
Figura 7 - Paciente durante simulação para a segunda fase.....	31
Figura 8 - Exemplo de irradiação crânio-espinhal na primeira fase.....	33
Figura 9 - Contorno do volume alvo e órgãos de risco no planejamento da segunda fase.....	34
Figura 10 - Exemplo de histograma dose-volume.....	36
Figura 11 - Concentração da dose no volume alvo e relação com a cóclea.....	36
Figura 12 - Exemplo de contorno em bege do aparelho auditivo.....	38
Figura 13 - Contorno da cóclea somente e sua relação com o volume alvo.....	39

RESUMO

Vieira WA. *Avaliação da ototoxicidade em pacientes portadores de meduloblastoma submetidos à radioterapia com reforço de dose com intensidade modulada do feixe (IMRT)* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011.

INTRODUÇÃO: A combinação de radioterapia e altas doses de cisplatina no tratamento do meduloblastoma tem se mostrado causa de importante ototoxicidade. Com a introdução da técnica de intensidade modulada do feixe (IMRT), tornou-se possível diminuir a dose média de radiação no aparelho auditivo. **OBJETIVOS:** O objetivo é determinar se com a radioterapia com reforço de dose com IMRT, é possível atingir índices menores de perda auditiva e se há um limite de dose no ouvido para a mesma. Analisar também se o volume de ouvido contornado durante o planejamento inverso influencia o resultado. **MÉTODO:** Quarenta e um pacientes com meduloblastoma (idade mediana, 10 anos) com audição normal ao início da radioterapia com IMRT foram avaliados retrospectivamente. O último seguimento e a última audiometria realizada após o término da radioterapia foram considerados. A função auditiva foi graduada em uma escala de 0 a 4 de acordo com os critérios de toxicidade do *Pediatric Oncology Group* (POG). As doses mínima, máxima, média e mediana recebidas pelo aparelho auditivo, bem como o volume contornado no planejamento do IMRT foram correlacionados com o grau de função auditiva. Foi realizada análise univariada e multivariada dos dados. **RESULTADOS:** O seguimento mediano foi de 41 meses (12,8 a 71) para avaliação audiométrica e 44 meses (14-72) para a sobrevida global. As doses medianas mínima, máxima, média e mediana recebidas pelo aparelho auditivo foram respectivamente de: 3785 (589,4 a 4758,2), 4832,5 (3724 a 5447,9), 4366,5 (2808,5 a 5097,3) e 4360,5 (2878 a 5031,1). Sete pacientes (17%) apresentaram perda auditiva graus 3 e 4. A análise univariada entre as variáveis não mostrou diferença com significância estatística, exceto para a dose de cisplatina ($P < 0,03$). Na análise multivariada com regressão logística, a dose mediana no aparelho auditivo foi um fator significativo para a perda auditiva graus 3 e 4 ($P < 0,01$), ao passo que a dose cumulativa de cisplatina apresentou tendência à perda graus 3 e 4 ($P = 0,075$). Não houve correlação entre o volume contornado no planejamento a perda auditiva. Perda auditiva graus 3 e 4 foi incomum com dose mediana no aparelho auditivo menor que 42 Gy ($P = 0,063$) e dose cumulativa de cisplatina abaixo de 375 mg/m² ($P < 0,01$). Nenhum paciente que recebeu carboplatina em substituição à cisplatina apresentou perda auditiva grave. Não houve associação, com significância estatística, entre as variáveis analisadas e a ototoxicidade, quando estes pacientes foram excluídos da análise. Quatro pacientes morreram e dois apresentaram recidiva no momento do estudo, levando a uma sobrevida global de 90% e uma sobrevida livre de doença de 85% em 44 meses. **CONCLUSÕES:** Os resultados mostram que o tratamento com IMRT leva a uma baixa taxa de perda auditiva grave, mesmo com um seguimento maior, o que é consistente com outros estudos. Acreditamos ser seguro contornar somente a cóclea e que uma dose mediana para a mesma deve ser mantida abaixo de 42 Gy. A quimioterapia com cisplatina continua a ter um papel importante no tratamento, no entanto a dose cumulativa não deve exceder 375 mg/m². A sobrevida foi impressionante neste estudo, uma vez que 21 (51,2%) foram classificados como alto risco.

Descritores: Meduloblastoma, Perda auditiva, Radioterapia de Intensidade modulada, Cisplatino.

SUMMARY

Vieira WA. *Ototoxicity evaluation in medulloblastoma patients submitted to boost radiotherapy with intensity-modulated radiation therapy (IMRT)* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2011.

INTRODUCTION: The combination of radiation therapy and cisplatin chemotherapy for the treatment of medulloblastoma is a known cause of important ototoxicity. With the introduction of intensity-modulated radiation therapy (IMRT), it became possible to deliver less radiation to the auditory apparatus. **PURPOSE:** To determine if boost radiotherapy with IMRT can achieve a lower rate of hearing loss and if there's a cutoff dose for it. Also, to analyze whether the auditory apparatus volume contoured in inverse planning influences the outcome. **METHODS:** Forty-one pediatric medulloblastoma patients (median age, 10 years) with normal hearing at the time of radiation with IMRT were retrospectively evaluated. The last audiogram and follow-up from the completion of radiation were considered. Hearing function was graded on a scale 0 to 4 according to Pediatric Oncology group's toxicity criteria. Minimum, maximum, mean and median doses to the inner ear and its volume contoured in IMRT planning, as well the cisplatin dose were recorded and correlated with hearing function. Univariate and multivariate data analysis were performed. **RESULTS:** The median follow-up was 41 months (range 12.8-71.0 months) for audiometric evaluation and 44 months (range 14-72 months) for survival. Median doses for minimum, maximum, mean and median in the inner ear were respectively: 3785 (range, 589.4 to 4758.2), 4832.5 (range 3724 to 5447.9), 4366.5 (range 2808.5 to 5097,3) and 4360,5 (range 2878 to 5031,1). Seven patients (17%) have experienced Grade 3 or 4 hearing loss. Univariate analysis showed no difference among the variables with statistical significance, except for cisplatin dose ($P < 0.03$). In multivariate analysis with logistic regression, median dose in inner ear was a significant factor for hearing loss grade 3 or 4 ($P < 0,01$), meanwhile cisplatin dose had a trend to hearing loss grade 3 or 4 ($P = 0.075$). There was no relationship between the auditory apparatus volume contoured in planning and hearing loss. Grade 3 or 4 hearing loss were uncommon with median dose to the inner ear bellow 42 Gy ($P = 0.063$) and cisplatin dose less than 375 mg/m² ($P < 0.01$). None of the patients who received carboplatin in lieu of cisplatin had severe hearing loss. There was no statistically significant association between ototoxicity and the variables, when these patients were excluded from the analysis. Four patients died and two have recurred at the time of the study with a 90% overall survival rate and 85% disease free survival in 44 months. **CONCLUSIONS:** Our findings shows that IMRT treatment leads to a low rate of serious hearing loss even with a longer follow-up, which is consistent with others trials. We believe that is safe to contour only the cochlea and that a median dose to it should be kept below 42Gy. Cisplatin chemotherapy continues to have an important role in treatment, however doses should not exceed 375 mg/m². Survival rates were impressing in this trial given the fact that 21 (51.2%) patients were classified as high risk.

Descriptors: Medulloblastoma, Hearing loss, Intensity-modulated radiotherapy, Cisplatin.

1. INTRODUÇÃO

Os tumores primários do sistema nervoso são um grupo heterogêneo de doenças que representam coletivamente a segunda malignidade mais freqüente na criança e no adolescente. A mortalidade nesse grupo está em torno de 45%. Ademais, dentre todos os tumores pediátricos, os pacientes portadores da referida neoplasia são os que apresentam a maior morbidade, principalmente neurológica, decorrentes da doença e do tratamento empregado. Contudo, os resultados têm melhorado com os anos, devido principalmente a inovações em técnicas neurocirúrgicas e radioterápicas, bem como na identificação da quimioterapia como importante modalidade terapêutica. A abordagem desses tumores é multiprofissional. Cirurgia com ressecção completa, quando possível, é a base do tratamento. Baseado no diagnóstico, idade do paciente e estadiamento da doença, quimioterapia e/ou radioterapia são empregados (Freemann et al., 2003).

Os meduloblastomas são considerados como uma variante dos tumores neuroectodérmicos primitivos (TNEPs) com localização infratentorial; ou seja, abaixo da tenda do cerebelo, na região do 4º ventrículo, originados em 85% dos casos a partir do vermis cerebelar, e que podem crescer determinando obstrução do fluxo líquórico, hidrocefalia e conseqüentemente sintomas de hipertensão intracraniana (HIC). O tumor é a malignidade mais comum na criança e no adolescente, representando cerca de 20% de todos os tumores do sistema nervoso central (SNC) na criança (Kun, 2004). Nos EUA, de acordo com a estatística do *National Cancer Institute* (NCI), são diagnosticados aproximadamente 2200 casos de tumores sistema nervoso central anualmente,

destes, 540 novos casos são de meduloblastoma (Cancer Trend Progress Report, 2007).

No Brasil, existem poucos dados a respeito da incidência de tumores pediátricos e particularmente do meduloblastoma. Existe uma incidência maior destes tumores em crianças menores de sete anos que em crianças mais velhas e adolescentes. Dos dados publicados a respeito do tema no Brasil, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) é o que disponibiliza as informações mais confiáveis e atualizadas sobre a estimativa do câncer no Brasil. Em sua última publicação: Estimativa/2008 Incidência de Câncer no Brasil, o percentual mediano dos tumores pediátricos observados nas capitais brasileiras encontra-se próximo de 3%. Para o cálculo do número estimado de tumores pediátricos para o ano de 2008, optou-se por considerar apenas os valores estimados para todas as neoplasias, sem incluir os tumores de pele não melanoma, justificado por sua magnitude em adultos diferir tanto da observada em crianças e adolescentes. Estima-se que para o Brasil, no ano de 2008, ocorreram 351.720 casos novos de câncer, à exceção dos tumores de pele não melanoma. Depreende-se, portanto, que ocorreram cerca de 9.890 casos novos de câncer em crianças e adolescentes até os 18 anos. Destes, aproximadamente entre 15 a 20% corresponderam a casos de meduloblastoma. Infelizmente, O INCA em seu site, não disponibiliza dados sobre os Tumores do SNC ou dados sobre tumores pediátricos específicos, tais como retinoblastoma ou meduloblastoma (INCA, 2008).

O meduloblastoma foi identificado primeiramente na classificação de Bailey e Cushing em 1925. A descrição clássica o define como um tumor primitivo ou embrionário do cerebelo, teoricamente derivado dos meduloblastos progenitores localizados na camada externa glandular do cerebelo (Freemann et al., 2003).

A classificação dos tumores do SNC pela Organização Mundial da Saúde (OMS) identifica os tumores embrionários como um componente das neoplasias neuroepiteliais que são particularmente proeminentes entre os tumores pediátricos, sendo o meduloblastoma o tumor embrionário mais comum. Já os TNEPs, são tumores tipicamente do cérebro e da região supra-selar, compostos por células indiferenciadas ou células neuroepiteliais pobremente diferenciadas. Apesar de morfologicamente serem constituídos de células com a mesma linhagem e características, análises genéticas mostram diferentes alterações nos pacientes portadores de meduloblastoma e TNEPs. O prognóstico e a evolução também parecem mais sombrios no grupo dos TNEPs supratentoriais se comparados ao meduloblastoma (WHO, 2007).

No relato clássico de Bailey e Cushing, em 1930, em sua experiência com o meduloblastoma, ficou clara a inabilidade de se obter cura com cirurgia sozinha; apenas um paciente, dentre 61, sobreviveu por 3 anos após a cirurgia com ou sem radioterapia limitada. A importância da ressecção cirúrgica total e judiciosa é evidente nos relatos mais contemporâneos. Ressecção total macroscópica (sem evidencia de tumor residual na cirurgia e nas imagens pós-operatórias) e quase total (melhor definida como residual mínima: mais de 90%

de ressecção estimada pelo neurocirurgião e menos de 1,5 cm² residual nas imagens pós-operatórias) estão associadas com sobrevida superior quando comparadas com ressecção subtotal (51-90% de ressecção) ou parcial (11-50% de ressecção) e biopsia somente (< 10% de ressecção) (Kun, 2004).

A mortalidade perioperatória foi reduzida a 2% ou menos nos centros pediátricos especializados. Entretanto, a cirurgia agressiva está associada à importante morbidade neurológica. O uso rotineiro de shunts periventriculares para reduzir a pressão intracraniana, antes da craniotomia de fossa posterior, contribuiu significativamente na redução da mortalidade e morbidade perioperatórias quando introduzidas 40 anos atrás (Kun, 2004).

A eficácia da radioterapia no meduloblastoma foi relatada dentro de uma década após a descrição inicial de Bailey e Cushing (1930). O primeiro relato documentando a cura do meduloblastoma com irradiação cranioespinhal foi publicado por Bloom em 1969, obtendo 32% de sobrevida em 5 anos; e sobrevida livre de doença em 10 anos de 25%. Inúmeros relatos subsequentes confirmaram o aumento da taxa de controle da doença com o uso de técnicas modernas de radioterapia. Modificações no volume, dose e fracionamento foram explorados. Os dados confirmaram o valor da irradiação de todo o neuroeixo quando comparada com volumes limitados (em geral, somente a fossa posterior). A dose de radiação cranioespinhal pôde ser reduzida, entretanto, quando empregada em conjunto com a quimioterapia em pacientes de baixo risco (Paterson et al., 1953; Lampe et al., 1954; Jones et al., 1957; Chojnacka et al., 2004).

Estudos de fase II demonstraram a responsividade do meduloblastoma a agentes alquilantes (especialmente ciclofosfamida (CTX)), compostos de platina (cisplatina (CDDP), carboplatina), etoposide e camptothecinas. Trabalhos randomizados do *Children's Cancer Study Group* (CCG) e do *International Society of Paediatric Oncology* (SIOP) entre 1978 e 1981 documentaram o impacto da quimioterapia adjuvante em pacientes com doença localmente avançada, ressecção incompleta e doença metastática. Trabalhos do CCG e *Pediatric Oncology Group* (POG) confirmaram o benefício da quimioterapia em reduzir a dose de radioterapia cranioespinhal. Atualmente, a radiação no neuroeixo na dose 23,4 Gy em conjunto com a quimioterapia baseada em platina é o tratamento padrão para pacientes baixo risco nos principais centros infantis (Taylor et al., 2004).

O meduloblastoma é um tumor identificado com disseminação subaracnóidea. A necessidade de irradiação cranioespinhal foi reconhecida há cinco décadas. Trabalhos nos quais foram tentados volumes menores de tratamento, como a não inclusão da região supratentorial e a não inclusão do neuroeixo total, confirmaram a importância do neuroeixo, devido aos pobres resultados obtidos. Todos os trabalhos de grupos pediátricos norte americanos e europeus foram baseados no reforço de dose com técnica convencional; ou seja, incluindo toda a fossa posterior no campo de tratamento (Kun, 2004).

A experiência de *Merchant do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) em 1999 utilizando radioterapia 3D conformada somente no leito tumoral, substituindo a fossa posterior como local para reforço de dose, revelou

que o padrão de recidiva infreqüentemente encontra-se fora da área do leito tumoral encorajando, portanto, novos estudos com esta abordagem. A atualização subsequente desse estudo revelou somente 11 recidivas no total, sendo somente três recidivas localizadas no leito tumoral em 86 pacientes tratados com esta técnica (Merchant et al., 1999, 2008). Um estudo preliminar do *St. Jude Children's Cancer Hospital*, tendo como alvo somente o leito tumoral após 36 Gy, confirmou a baixa taxa de recidiva na fossa posterior, apenas dois de 73 pacientes tiveram recidivas isoladas. O trabalho francês M-SFOP 98 utilizando técnicas similares sugeriu baixa taxa de recorrências nos relatos iniciais (Carrie et al., 1999).

A combinação de radioterapia e altas doses de cisplatina no tratamento do meduloblastoma têm se mostrado causa de importante ototoxicidade. Com a introdução da técnica de intensidade modulada do feixe (IMRT), tornou-se possível diminuir a dose média de radiação na cóclea e no oitavo par craniano.

Devido à baixa ocorrência de tumores originados no sistema auditivo e a sua complexa fisiologia, torna-se muito complicado estimar uma dose de tolerância para a perda auditiva, uma vez que a maioria dos dados foi obtida através de outras neoplasias do SNC, por apresentar casuística maior. Ademais, as modalidades terapêuticas envolvidas no tratamento de tumores do SNC são tóxicas à audição, como a quimioterapia e a cirurgia bem como o próprio envolvimento tumoral do sistema auditivo é fator de confusão na definição desse limiar. Portanto, acredita-se que o principal causa de surdez em pacientes submetidos ao tratamento radioterápico exclusivo seja decorrente de

lesão na cóclea e no nervo auditivo, uma vez que o sistema de condução apresenta uma tolerância maior à radiação e quando ocorrem perdas, essas são no geral reversíveis (Hua et al., 2008).

Tumores do ouvido são raros. Constituem geralmente tumores cutâneos originários na orelha externa em pacientes idosos. Otite média crônica era considerada no passado um fator de risco ao desenvolvimento de tumores nessa região, entretanto, com a evolução dos antibióticos, ambos tornaram-se eventos raros. O conduto auditivo e a orelha média apresentam tolerância próxima à dose terapêutica de 70 Gy e apresentam como principal complicação infecções e otites serosas. Raramente são causas de perda auditiva.

Tumores da orelha interna são em sua quase totalidade originados do oitavo par craniano, e são conhecidos como neurinomas do acústico. O tratamento padrão consistia em microcirurgia. A técnica suboccipital possibilitava maior preservação da audição do que a abordagem translabiríntica, entretanto apresentava índice de recorrência maior. Com a evolução da radioterapia e o desenvolvimento da radiocirurgia (técnica na qual alta dose de radiação é aplicada em fração única) e da radioterapia estereotáxica fracionada, estas se tornaram a modalidade preferida pela baixa taxa de recorrência e alto índice de preservação da audição.

A maioria dos dados obtidos sobre os efeitos da radioterapia no sistema auditivo são originados de trabalhos em pacientes portadores de meduloblastoma. A perda auditiva é uma seqüela em longo prazo importante em pacientes portadores de meduloblastoma, uma vez que as três modalidades

de tratamento envolvidas podem ser ototóxicas em alguma escala. Devido a sua localização infratentorial, a ressecção cirúrgica pode levar a perdas auditivas já que as estruturas do sistema auditivo se encontram geralmente próxima a área tumoral. Existem vários esquemas de quimioterapia usados na adjuvância, entretanto, a maioria dos esquemas são baseados em cisplatina, droga com grande potencial de toxicidade auditiva. Como relatado acima, é muito difícil estabelecer como a radioterapia leva à perda auditiva, mas é reconhecido que doses altas de radiação na cóclea e no nervo auditivo, associadas ao tratamento combinado apresenta potencial de ototoxicidade (Merchant et al., 2004).

Nos últimos anos, várias modificações foram feitas na radioterapia em meduloblastoma com intuito de se diminuir as seqüelas em longo prazo relacionadas ao tratamento como a perda auditiva e o déficit de crescimento. Como citado acima, duas importantes contribuições ao tratamento foi a diminuição de dose em neuroeixo e a redução do volume na fossa posterior a ser tratado na segunda fase. Com a introdução da IMRT, tornou-se possível reduzir ainda mais a dose nas estruturas auditivas através do planejamento inverso (Fukunaga-Johnson et al., 1998).

De acordo com dados do *St Jude Children's Research Hospital*, em Memphis, a sobrevida em 5 anos do meduloblastoma saltou de 10%, em 1962, para 85%, nos dias atuais. Com essa melhora significativa no índice de cura, a toxicidade dos sobreviventes, a maioria na faixa pediátrica, passou a ter grande

importância na abordagem multiprofissional desta afecção (ALSAC St Jude's Annual Report, 2007).

A ototoxicidade causada pela cisplatina foi verificada e estudada por vários autores, como o publicado em 2006 por Rademaker-Lakhai et al., que estudou pacientes adultos, e notou perdas auditivas em altas frequências e em doses acima de 60 mg/m². Na faixa pediátrica, Knight et al. (2005) verificou que até 61% dos pacientes submetidos à quimioterapia com cisplatina apresentavam perda auditiva bilateral e que o problema é muitas vezes minimizado, não obstante a perda auditiva ser causa de importante prejuízo acadêmico, bem como prejuízo ao desenvolvimento da fala e linguagem.

Recentemente, tornou-se cada vez mais comum a combinação de quimioterapia e radioterapia, haja vista os bons resultados obtidos, tanto em sobrevida, como em controle local. Entretanto, essa melhora ocorreu a custas de maior toxicidade. A ototoxicidade é importante causa de morbidade nesses pacientes, principalmente nos pacientes em que a cisplatina é administrada. A literatura a respeito do assunto é escassa devido à complexidade do sistema auditivo, aliado à dificuldade de se estimar uma dose de tolerância de radiação para o mesmo; e ainda pelo fato de as outras modalidades de tratamento, como a cirurgia e a quimioterapia contribuírem na toxicidade. Em um dos relatos sobre o assunto, Low et al. (2006) estudaram pacientes de câncer de nasofaringe submetidos à radioterapia e quimioterapia com cisplatina e os comparou com pacientes submetidos à radioterapia isolada, constatando importantes perdas auditivas neurossensoriais, principalmente aos sons de alta

frequência, nos pacientes do grupo combinado, o que o leva a sugerir doses de tolerância diferentes para o sistema auditivo quando a quimioterapia é adicionada ao tratamento.

Com relação ao grupo pediátrico, essa combinação é ainda mais nociva, principalmente em crianças menores de cinco anos, uma vez que a perda auditiva pode prejudicar seu desenvolvimento cognitivo, da fala e da linguagem, afetando consideravelmente seu convívio social, familiar, além de impactos importantes na qualidade de vida. Vários autores demonstraram que a radioterapia aumenta o potencial de morbidade da quimioterapia (Walker et al., 1989; Miettinen et al., 1997).

Desta maneira, outras estratégias têm sido utilizadas com o objetivo de se minimizar os efeitos deletérios da quimioterapia com cisplatina na audição como a adição de citoprotetores. A amifostina é uma droga que oferece uma proteção celular de largo espectro nos tecidos hematopoiético, renal, neural e de mucosas, quando administrada antes da quimioterapia e da radioterapia, sem atenuar o efeito tumoricida. Pesquisadores do *St Jude* analisaram o efeito da adição da amifostina em crianças com diagnóstico de meduloblastoma de baixo risco. Foram analisadas 97 crianças com idade média de 8,7 anos, sendo que 62 receberam amifostina na dose de 600 mg/m² em bolus, imediatamente antes e dentro de 3 horas de infusão da cisplatina. Após um ano de seguimento com audiometria, 9 (14,5%) dos 62 pacientes do grupo tratado com amifostina apresentavam perda auditiva graus 3 e 4 do POG ao passo que 13 (37,1%) dos 35 pacientes do grupo controle ($P = .005$). Neste estudo, a adição de amifostina

reduziu significativamente a probabilidade de perda auditiva grave devido à quimioterapia com cisplatina (Fouladi et al., 2008).

Com a melhora nos índices de cura dos tumores pediátricos, tornou-se estratégia fundamental no tratamento minimizar seqüelas em longo prazo e propiciar qualidade de vida aos sobreviventes.

A radioterapia vivenciou inovações tecnológicas fantásticas nos últimos anos. A introdução das técnicas de radioterapia conformacional, radiocirurgia e mais recente da IMRT, tem propiciado aos pacientes maiores índices de cura e/ou controle local com menor morbidade. Crianças acometidas com tumores do sistema nervoso central foram umas das que mais se beneficiaram desses avanços. Através da radioterapia conformacional, tornou-se possível saber com exatidão a dose de radiação recebida em qualquer estrutura delimitada pela Tomografia Axial Computadorizada (TAC) que esteja em risco. Pouco se conhece sobre a relação entre a dose recebida pela cóclea e o desenvolvimento de perda auditiva. Acredita-se que a dose de tolerância esteja próxima de estruturas nervosas como os pares cranianos, ou seja, em torno de 50 a 54 Gy (Zuur et al., 2007).

Com maior experiência no uso da radioterapia conformacional, e maior seguimento dos pacientes, surgiram os primeiros relatos desse tratamento e seus benefícios na população infantil. O *St Jude*, maior centro americano de câncer infantil, foi o primeiro centro a relatar sua experiência. Merchant et al., em 2004, avaliaram audiometrias de 72 crianças submetidas à radioterapia conformacional por tumores de sistema nervoso central, concluindo que as

perdas auditivas foram infrequentes naqueles pacientes submetidos à radioterapia conformacional isolada antes de quatro anos de tratamento. Os índices de perda auditiva foram maiores nos pacientes submetidos a derivações liquóricas e localizados supratentorialmente. Ademais, doses altas na cóclea potencializaram efeitos ototóxicos da quimioterapia. Segundo os autores, é desejável manter dose média abaixo de 32Gy na cóclea, se possível, até que dados mais concretos sejam publicados.

Abreviatura para o inglês "*Intensity Modulated Radiotherapy*", IMRT é uma tecnologia avançada de radioterapia. O objetivo desse equipamento é causar o máximo de danos às células cancerosas e minimizar os efeitos colaterais nas células normais. A técnica de IMRT tem a capacidade de controlar melhor o feixe de radiação que o tratamento conformacional, provocando assim o mínimo de dano às células normais. Apesar da maior experiência clínica com a 3DRT, a IMRT oferece uma melhora tecnológica substancial, com enorme potencial para atingir o máximo de ganho terapêutico. A radioterapia com intensidade modulada do feixe é um refinamento da técnica de radioterapia tridimensional. A IMRT permite o tratamento conformacional através do uso de feixes não-uniformes. Com o advento da IMRT, utilizando esta técnica de tratamento no reforço de dose em pacientes com meduloblastoma, tem sido possível se poupar os lobos temporais e ouvidos, entre outras estruturas, com o objetivo de se diminuir as seqüelas em longo prazo (Park et al., 2004).

No primeiro trabalho publicado sobre o assunto, pesquisadores da Universidade do Texas compararam retrospectivamente pacientes submetidos a reforço de dose com IMRT com os pacientes tratados com radioterapia conformacional no passado. Com relação à técnica tridimensional, a IMRT teve a capacidade de reduzir em até 68% a dose de radiação no aparelho auditivo. A avaliação audiométrica destes pacientes evidenciou limiares auditivos menores em todas as frequências, quando comparados com os pacientes submetidos a 3DRT. Apenas 13% dos pacientes do grupo IMRT apresentaram ototoxicidade graus 3 e 4 comparados a 64% do grupo 3DRT (Huang et al., 2002).

Este estudo teve atualização destes dados no ano de 2010. Os autores analisaram 44 pacientes após um seguimento mediano de 41 meses com audiometria. Apenas 25% dos pacientes apresentaram perda auditiva grave. A dose média na cóclea foi fator significativo para o desenvolvimento de ototoxicidade graus 3 e 4, indicando que a técnica de IMRT tem grande potencial em diminuir a dose de radiação no aparelho auditivo sem comprometer a dose no volume alvo levando a menores índices de perdas auditivas (Paulino et al., 2010).

Existem no Brasil, aproximadamente 150 serviços de radioterapia, a grande maioria concentrada nas regiões sul e sudeste. Devido ao alto custo dos aparelhos e programas de planejamento e simulação, poucos serviços dispõem das inovações tecnológicas desenvolvidas para a radioterapia nos últimos anos.

A grande maioria dos serviços de radioterapia no Brasil utiliza radioterapia convencional para o tratamento. As crianças, particularmente, são

o grupo de pacientes que mais se beneficiam das inovações tecnológicas em radioterapia. Os órgãos em crescimento são muito sensíveis à radiação e doses menores do que as empregadas em adultos podem levar a seqüelas no crescimento e desenvolvimento, bem como intelectuais, sensoriais e psicológicas.

O Grupo de Apoio ao Adolescente e à Criança com Câncer (GRAACC) é uma instituição sem fins lucrativos que presta atendimento a crianças com câncer desde 1991. O Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE) fundou o departamento de radioterapia em 1993 e dispõe da tecnologia para realização da IMRT desde 2000. Por um convenio firmado entre o GRAACC e o HIAE, através do Instituto Israelita de Responsabilidade Social em 2000, as crianças carentes atendidas naquela instituição, podem realizar a radioterapia no HIAE, desfrutando de todos os benefícios das inovações tecnológicas ocorridas nos últimos anos. Os pacientes com meduloblastoma, em especial após a irradiação de neuroeixo na dose de 23,4 ou 36 Gy, de acordo com o grupo de risco, recebem um reforço de dose na fossa posterior com a tecnologia IMRT. O HIAE foi o primeiro centro de radioterapia no Brasil a utilizar sistematicamente esta técnica de reforço de dose em pacientes com meduloblastoma.

Avaliar a sobrevida livre de doença e global bem como analisar a ototoxicidade nesta população pediátrica, tem grande relevância, sobretudo por espelhar uma experiência brasileira. A contribuição deste trabalho à literatura mundial pode auxiliar na reivindicação de maior disponibilidade desta tecnologia a toda população brasileira.

2. OBJETIVOS

Objetivo Primário

1. Avaliar o grau de ototoxicidade pelos critérios do POG dos pacientes submetidos à radioterapia com reforço de dose com IMRT para tratamento do meduloblastoma.

Objetivos Secundários

2. Correlacionar a dose de radioterapia recebida pela cóclea com a ototoxicidade.
3. Correlacionar a dose cumulativa de cisplatina recebida pelos pacientes com a ototoxicidade.
4. Estabelecer se existe correlação entre o volume do ouvido interno contornado durante o planejamento inverso para a radioterapia com IMRT com a perda auditiva.
5. Avaliar a sobrevida livre de doença e a sobrevida global dos pacientes.

3. MÉTODOS

3.1 CASUÍSTICA

Foi realizado estudo retrospectivo de pacientes portadores de meduloblastoma, submetidos à ressecção total ou parcial do tumor, seguidos de quimioterapia e radioterapia.

A radioterapia foi realizada no Departamento de Radioterapia do HIAE. Destes pacientes, 45 eram provenientes do Grupo de Apoio à Criança e ao Adolescente com Câncer da Universidade Federal de São Paulo, 10 eram provenientes do Instituto de Tratamento do Câncer Infantil da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ITACI), sete pacientes vieram encaminhados da Santa Casa de São Paulo, cinco pacientes realizaram o tratamento completo no HIAE e um paciente veio encaminhado do Hospital Infantil Darcy Vargas.

O estudo teve aprovação pelos Comitês de Ética em Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein, da Universidade Federal de São Paulo – Instituto de Oncologia Pediátrica – Grupo de Apoio à Criança e ao Adolescente com Câncer e do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

A avaliação inicial incluiu:

1. Identificação (nome, idade, endereço);
2. Instituição proveniente;
3. Estratificação de risco (alto, baixo);

4. Dados da radioterapia (data de término, dose em Neuroeixo, dose de reforço);
5. Dados do planejamento radioterápico (Volume cóclea, dose mínima, dose máxima, dose média e dose mediana no ouvido interno);
6. Dados audiométricos (data do exame, grau de perda de acordo com o POG);
7. Dose de cisplatina recebida;
8. Data do último seguimento e condição atual (vivo sem doença, vivo com doença e óbito).

A inclusão no estudo baseou-se nos critérios que se seguem.

Critérios de Inclusão

- Diagnóstico de Meduloblastoma confirmado por histologia.
- Grupo de risco baixo ou alto.
- Pacientes que foram submetidos à radioterapia com reforço de dose com IMRT.
- Pacientes que apresentavam função auditiva normal antes do início da radioterapia.

Critérios de Exclusão

- Pacientes que não terminaram a radioterapia.

- Pacientes que foram submetidos à radioterapia prévia no sistema nervoso central.
- Pacientes que não apresentavam seguimento mínimo de 01 ano com audiometria após o término do tratamento irradiante.
- Pacientes com idade superior a vinte e um anos.

Após o término do tratamento, os pacientes realizaram seguimento trimestral com Ressonância Nuclear Magnética (RNM) de crânio e coluna, coleta do líquido e exame clínico. Foram realizadas audiometrias semestrais na maioria dos pacientes. Alguns pacientes foram convocados para a realização de audiometria para o presente estudo.

Entre fevereiro de 2004 a agosto de 2008, 68 pacientes portadores de meduloblastoma foram atendidos no departamento de radioterapia do HIAE para avaliação e tratamento com radioterapia no neuroeixo, além de reforço de dose com IMRT na fossa posterior.

Foram excluídos do estudo os pacientes que apresentavam idade superior a vinte e um anos no momento do tratamento (3), os que não completaram o esquema de tratamento com radioterapia proposto (5) e os que não apresentavam seguimento mínimo de um ano com audiometria após o término do tratamento irradiante (19). Desta maneira, 41 pacientes formaram a base desta análise.

Os pacientes foram estratificados em dois grupos de risco, a saber: Alto e baixo ou standard, levando-se em conta o grau de ressecção cirúrgica, a

presença ou ausência de disseminação tumoral para o líquido e neuroeixo e a idade do paciente (Tabela 1).

Tabela 1 – Estratificação por grupo de risco

Grupo	Alto	Baixo
Grau de ressecção	Parcial (Área > 1,5 cm ²)	Completa (Área < 1,5 cm ²)
Disseminação	Presente	Ausente
Idade	Inferior a 3 anos	Maior que 3 anos

Todos os pacientes eram portadores de meduloblastoma, confirmados histologicamente através de análise anatomo-patológica das amostras ressecadas cirurgicamente.

A idade dos pacientes variou de 2,9 a 19,8 anos (média 10 anos) (Figura 1).

Figura 1 – Distribuição dos pacientes por faixa etária

A distribuição dos pacientes de acordo com o grupo de risco foi a seguinte: Alto risco: 21 (51,2%) e Baixo risco: 20 (48,8%) (Figura 2).

Figura 2 - Distribuição de pacientes por grupo de risco

Foi recomendado aos pacientes que realizassem consultas periódicas de seguimento após o término da radioterapia com exames de imagem do neuroeixo e análise bioquímica do líquido, além de exame clínico e audiométrico. O seguimento foi realizado nas instituições de origem do paciente. Seis pacientes apresentaram recidiva da doença, todas em neuro-eixo, e quatro pacientes morreram durante o período de análise do estudo.

3.2 MÉTODOS

3.2.1 Tratamento por grupo de risco

Os pacientes com meduloblastoma tipicamente abrem o quadro com sinais e sintomas de HIC, ou seja, cefaléia, vômitos e alterações do nível de consciência. A avaliação com exames de imagem, como a TAC, e a RNM revelam massas sólidas localizadas na fossa posterior com realce homogêneo

à infusão de contraste. A cirurgia é realizada em caráter emergencial quando o paciente apresenta aumento substancial da pressão intracraniana. Geralmente é efetuada uma derivação liquórica seguida de ressecção da lesão no mesmo tempo operatório ou após a recuperação do paciente. O tratamento cirúrgico é muito importante e deve-se tentar o máximo possível de ressecção tumoral. O grau de ressecção depende da área envolvida e a proximidade com estruturas nobres como os pares cranianos. Os pacientes do presente estudo foram submetidos a graus variáveis de ressecção (completa ou parcial) em diferentes centros e hospitais neurológicos do país.

Após o tratamento cirúrgico, os pacientes foram estadiados com RNM de crânio e neuroeixo, análise bioquímica do líquido, cintilografia óssea, mielograma e biópsia de medula óssea (nos casos onde a cintilografia era positiva) e avaliação endocrinológica e auditiva, sendo estratificados em grupos de risco.

Foram considerados pacientes de alto risco aqueles que apresentavam uma das condições a seguir: a presença de metástases em neuroeixo, líquido e/ou medula óssea, volume tumoral residual maior que $1,5 \text{ cm}^2$ e idade inferior a três anos. Os pacientes que não apresentam disseminação da doença, que demonstram volume tumoral residual menor que $1,5 \text{ cm}^2$, cuja idade estava compreendida entre 3 e 21 anos foram estratificados no grupo de baixo risco.

O protocolo dos pacientes considerados como de baixo risco consiste em radioterapia em crânio e neuroeixo com dose de 23-24 Gy seguido de um reforço de dose no leito tumoral, chegando à dose final de 54-55,8 Gy. Alguns pacientes receberam um reforço de dose de 36 Gy na fossa posterior, seguidos

de complementação para dose total de 54-55,8Gy no leito tumoral, conduta que era realizada antes de 2007. A radioterapia deve se iniciar dentro de no máximo 28 dias após a cirurgia. A quimioterapia consiste em tratamento concomitante com etoposide (VP-16) na dose de 50mg/m², por 21 dias e vincristina na dose de 1,5mg/m², semanalmente, devendo o protocolo ser iniciado dentro de 7 a 10 dias antes da radioterapia e mantido durante todo o tratamento irradiante. Seis semanas após o término do tratamento concomitante, o paciente é submetido a seis ciclos de quimioterapia baseada em cisplatina (CDDP), vincristina (VCR) e ciclofosfamida (CTX) (Tabela 2). São realizadas avaliações periódicas, sendo a primeira um mês após o termino da radioterapia com RNM de crânio e coluna, análise do líquido e avaliação endocrinológica e auditiva. No terceiro ciclo é realizada RNM de crânio e ao final do sexto ciclo RNM de crânio e avaliação auditiva. Após o termino do tratamento, a avaliação é feita com RNM de crânio e coluna, análise do líquido e avaliação endocrinológica e auditiva.

Tabela 2 – Esquema de quimioterapia pós-radioterapia no baixo risco

D0	D7	D14	D21 /22	D42
CDDP- 75mg/m ² Vcr-1,5mg/m ²	Vcr-1,5mg/m ²	Vcr-1, 5mg/m ²	Ctx-1g/m ²	Iniciar próximo ciclo

O protocolo dos pacientes estratificados como de alto risco consistia em quimioterapia pré-radioterapia com três ciclos baseados em ciclofosfamida, cisplatina, vincristina e VP-16 (Tabela 3). Os pacientes que apresentavam disseminação leptomeningea ou liquórica receberam metotrexate intravenoso

na dose de 8mg/m² na chamada janela indutória. A radioterapia iniciou-se 28 dias após a recuperação do terceiro ciclo, sendo a dose do neuroeixo aumentada para 36 Gy e dose final no volume tumoral inicial de 55,8 Gy. Após a radioterapia os pacientes foram submetidos a seis meses de quimioterapia com VP 16 oral na dose de 50mg/m². Os ciclos tinham duração de 21 dias e foram intercalados com pausas de 14 a 21 dias para recuperação do paciente.

Foram realizadas avaliações periódicas semelhantes ao pacientes do baixo risco, entretanto a RNM, quando realizada avalia o crânio e a coluna.

Alguns pacientes podem apresentar toxicidade às drogas, sendo as mais comuns neutropenia, distúrbios da coagulação e ototoxicidade, podendo o esquema, ser alterado ou interrompido dependendo da gravidade das mesmas.

Tabela 3 – Esquema de quimioterapia pré-radioterapia no alto risco

D0	D1	D2	D7/14	D21/28
CDDP-90mg/m ² VP16-100mg/m ² Vcr-1,5mg/m ²	CTX-1,95mg/m ² VP16-100mg/m ²	CTX-1,95mg/m ² VP16-100mg/m ²	Vcr-1,5mg/m ²	Iniciar próximo ciclo

Neste estudo, dos vinte pacientes estratificados como baixo risco, doze deles completaram o esquema de quimioterapia proposto acima. Cinco pacientes foram submetidos à quimioterapia com carboplatina em substituição à cisplatina, e três pacientes fizeram quatro ciclos. As mudanças foram feitas por opção do oncologista pediátrico ou em virtude de alguns pacientes apresentarem ototoxicidade importante. Já no grupo de alto risco, dos 21 pacientes tratados, apenas três pacientes tiveram a cisplatina substituída pela

carboplatina e um paciente realizou um ciclo a menos por toxicidade hematológica. Todos os pacientes foram incluídos na análise estatística.

3.2.2 Técnica da Radioterapia

Os pacientes foram submetidos ao preparo, imobilização e técnica de rotina utilizados no Departamento de Radioterapia do HIAE. A irradiação foi realizada através de acelerador linear, modelos clinac 6 EX, 21EX e 23 EX, fabricados pela *Varian Medical Systems, Inc* (Figura 3).

Figura 3 - Acelerador Linear Modelo 6 EX

A energia utilizada em todos os tratamentos foi com fótons a 6 MV. Todos os pacientes foram submetidos a reforço de dose com IMRT. Para ser possível o uso da técnica, o acelerador é equipado com colimador *multileaf*.

A radioterapia no tratamento do meduloblastoma foi realizada em duas fases. A primeira fase de tratamento consistia em radioterapia de neuroeixo, sendo o volume alvo ou *Clinical Target Volume* (CTV) o crânio e a coluna. Em geral, nos tratamentos com radioterapia, se acrescenta ao CTV alguns milímetros de margem devido a incertezas de posicionamento e alterações morfológicas e fisiológicas diárias. A somatória de margens ao CTV é chamada de *Planning Target Volume* (PTV).

Um dia anterior a simulação, o paciente era posicionado e imobilizado na mesa da TAC. Esse posicionamento era mantido e reproduzido todos os dias do tratamento, para que fossem minimizadas alterações e incertezas. A confecção do imobilizador era iniciada com o paciente em decúbito dorsal, e feita com um molde com ataduras de gesso e água morna. O paciente ficava com a cabeça em hiperextensão e a moldagem era feita desde o crânio até o abdômen (Figura 4).

Figura 4 – Criança em decúbito dorsal durante o preparo da imobilização com gesso

No dia seguinte, era realizada a simulação, na qual o molde de gesso era colocado junto com um colchão de vácuo, e o paciente era posicionado em decúbito ventral. Para auxiliar no posicionamento, uma máscara com apoio angulado era confeccionada (Figura 5). A radioterapia no neuroeixo foi realizada através de campo direto na coluna e campos laterais angulados opostos no crânio, todos calculados com técnica isocêntrica. Iniciava-se a simulação dos campos de radiação pela coluna vertebral, e depois para os campos do crânio, laterais e opostos. Na simulação do neuroeixo pela utilização dos campos adjacentes, era calculado o ângulo do colimador, mesa e gantry dos campos cerebrais para deixar paralela a divergência do campo da coluna, crânio e olhos. Quando o campo da coluna era maior que 40cm, o campo era dividido em dois, e calculava-se um espaço conhecido como “gap” entre eles para evitar a superposição de doses (Figura 6).

Figura 5 – Paciente durante simulação de radioterapia em decúbito ventral com máscara angulada

Figura 6 – Exemplo de separação (GAP) entre os campos da coluna

A segunda fase do tratamento é conhecida como *boost* ou reforço de dose. É considerado como o volume alvo ou CTV, a área tumoral antes da intervenção cirúrgica, delimitada com auxílio dos exames de imagem (TAC e RNM) obtidos geralmente antes da cirurgia. Nesta fase, a imobilização é feita com o paciente em decúbito dorsal, e confeccionada uma máscara com reforço no nariz e na frente, e é utilizada uma prancha de fibra de carbono (Figura 7).

Figura 7 – Paciente em decúbito dorsal imobilizado com máscara termoplástica durante simulação para a segunda fase

É realizada uma pré-simulação com a marcação do isocentro, próximo do centro do PTV e realizado duas radiografias, uma anterior e outra lateral direita.

O paciente realiza a TAC com a máscara, e as imagens são transferidas para o sistema de planejamento computadorizado, onde são feitas fusões de imagens com RNM e desenhos dos órgãos de risco e volumes alvos.

Dos pacientes do estudo, todos foram submetidos ao tratamento com técnica convencional no neuroeixo, seguido de reforço de dose na fossa posterior e/ou leito tumoral com IMRT.

Do ponto de vista técnico, os pacientes foram submetidos à TAC para simulação computadorizada com cortes do crânio até o tórax superior. O tomógrafo-simulador utilizado foi o modelo LightSpeed® RT 16 da *General Eletrics*. O intervalo entre os cortes era de 3 mm. As imagens eram transferidas posteriormente a um programa de computador (Eclipse/Varian INC) para o delineamento da área a ser irradiada (CTV) e estruturas em risco de toxicidade bem como para o planejamento inverso com IMRT.

Na segunda fase, o volume alvo ou CTV consistia na área tumoral antes da intervenção cirúrgica delineada com auxílio dos exames de imagem (TAC e RNM) realizados antes da cirurgia. A este volume, se acrescentava 1 a 2 cm de margem de segurança, se obtendo desta maneira o PTV. As estruturas consideradas de risco foram delineadas como estruturas a serem evitadas. Foram desenhados o tronco cerebral, medula espinhal ao nível de C3-C4, olhos e cristalinos, quiasma, nervo óptico, lobo temporal, cérebro total e o aparelho

auditivo na segunda fase. Outros órgãos de risco podem ser contornados como o coração, pulmões, fígado, rins, alças intestinais e bexiga para se estimar a dose de radiação recebida na primeira fase. O volume alvo na primeira fase era sempre mesmo, ou seja, o crânio e a coluna (Figuras 8 e 9).

Figura 8 – Exemplo de irradiação crânio-espinhal na primeira fase

Figura 9 – Corte axial de TAC demonstrando o contorno do volume alvo em vermelho e órgãos de risco (tronco em azul, olhos em laranja e ouvido em bege) no planejamento da segunda fase

Cada estrutura apresenta um limite de tolerância estabelecido de forma empírica. A dose estimada é calculada através da equação linear quadrática. Espera-se 5% de complicações graves em cinco anos respeitando-se estes limites. Órgão cuja estrutura funcional é classificada como em paralelo, apresentam sensibilidade dependente do volume de tecido normal irradiado. As doses de tolerância utilizadas para a radioterapia de crânio no Departamento de Radioterapia do HIAE estão listadas na Tabela 4. Cabe ressaltar que a irradiação de órgãos de risco, com doses acima dos limites de restrição preconizados, eventualmente é realizada em situações específicas, como nos casos de reirradiação.

Tabela 4 – Doses de tolerância para irradiação craniana

Órgão	Volume máximo/dose máxima
Nervos ópticos	Dmáx: 50 Gy
Aparelho auditivo	≤ 50%: 45 Gy Dmáx: 54 Gy
Retina (olhos)	Dmáx: 54 Gy
Cristalino	Dmáx: 10 Gy
Hemisfério cerebral (sem PTV)	Dmáx: 60 Gy
Quiasma óptico	Dmáx: 50 Gy
Hipófise	Dmáx: 54 Gy
Tronco cerebral	Dmáx: 54 Gy
Medula espinhal (C1-C2)	Dmáx: 50 Gy
Medula espinhal (C3 e abaixo)	Dmáx: 45 Gy

No planejamento da segunda fase, o reforço de dose ou boost foi calculado com 5 a 7 campos posteriores com técnica de IMRT. Este plano era somado aos planos de radiação do neuroeixo realizados na primeira fase. Com a somatória dos planos, foi calculada a dose no CTV e PTV e as estruturas a serem evitadas. Um histograma de dose-volume conhecido como DVH era gerado e analisado, sendo possível realizar alterações, visando melhor cobertura do volume alvo com menor toxicidade dos órgãos de risco. Através do planejamento inverso, foi possível manter as doses de tolerância destas estruturas dentro dos limites de segurança adotados pelo serviço, mantendo-se a dose no volume alvo. Na última etapa, o médico avaliava as restrições de dose e cobertura do volume alvo para aprovar o plano de tratamento (Figuras 10 e 11).

Figura 10 – Exemplo de histograma dose-volume onde cada linha representa uma estrutura. Na ordenada está o volume da estrutura em porcentagem e na abscissa a dose recebida de radiação em cGy

Figura 11 – Corte axial de TAC demonstrando a concentração da dose no volume alvo e sua relação com a cóclea

Em dois pacientes, o uso de anestesia geral foi necessário, não tendo isto, porém, resultado em alterações na forma do planejamento e do tratamento.

Os pacientes com risco padrão receberam dose de 23 a 24 Gy no neuroeixo e os considerados de alto risco, dose de 36 Gy em frações de 1,5 a 1,8 Gy/dia. A segunda fase do tratamento consistia em um reforço de dose no leito tumoral, totalizando 54-55,8 Gy. Como citado acima, apenas recentemente se mostrou ser possível reduzir o volume e a dose de tratamento na fossa posterior. O protocolo antigo de tratamento para os pacientes baixo risco consistia em radioterapia em crânio e neuroeixo com dose de 23,4-24 Gy, sendo que a fossa posterior recebia dose de 36 Gy antes do reforço de dose no leito tumoral, chegando a dose final a 54-55,8 Gy. Dos vinte pacientes classificados como baixo risco do estudo, 10 foram tratados desta maneira e 5 receberam dose de 36 Gy em todo neuroeixo, elevando, desta maneira, a dose final recebida pelo ouvido. Os outros 5 pacientes receberam reforço de dose de 54-55,8 Gy no leito tumoral após dose de 23-24 Gy no neuroeixo.

A recidiva foi avaliada através de exames de imagens e laboratoriais.

3.2.3 Técnica de contorno do aparelho auditivo

Até o presente momento, não existe na literatura consenso quanto ao tamanho e estruturas que devem ser contornadas para o aparelho auditivo. Atualmente se contorna somente a cóclea, junto a sua inserção no osso temporal, para se estimar a dose recebida de radiação. Houve grande variação

entre as estruturas contornadas pelos diferentes médicos assistentes do serviço. Alguns pacientes tiveram somente a cóclea delineada, ao passo que em outros foi contornada a cóclea em conjunto com outras estruturas do aparelho auditivo, como o oitavo par e conduto auditivo interno e até o externo (Figuras 12).

Figura 12 – Exemplo de contorno em bege do aparelho auditivo

Cada prontuário foi analisado individualmente, juntamente com seu contorno para o aparelho auditivo. Verificou-se que o maior tamanho de cóclea contornado foi de 0.63cm^3 . Desta maneira, consideraram-se como cóclea somente os pacientes que tiveram volume contornado menor que 0.63 cm^3 e os demais como todo o aparelho auditivo contornado. Dos pacientes do estudo, 8 tiveram volume menor que 0.63 cm^3 ao passo que em 33, o volume foi acima de 0.63cm^3 .

Utilizaram-se os recursos de otimização do planejamento inverso para IMRT no intuito de se diminuir a dose recebida pela cóclea. O limite de dose do aparelho auditivo padronizado pelo departamento foi de 54 Gy para dose máxima, sendo que a dose recebida pela metade do volume não podia ser superior a 45 Gy (Figura 13).

Figura 13 – Corte coronal de TAC demonstrando em bege o contorno da cóclea e sua relação com o volume alvo

3.2.4 Avaliação audiológica

Como exposto acima, o seguimento foi realizado com consultas periódicas a exames de imagem, exames laboratoriais e audiometria. Os

pacientes provenientes do GRAACC realizaram a audiometria no Departamento de Fonoaudiologia da UNIFESP. Como muitos pacientes são originários de outras cidades e estados, nem sempre foi possível realizar o seguimento conforme o protocolo. Foram aceitas audiometrias realizadas em outras cidades quando o paciente não estava mais residindo em São Paulo. Alguns pacientes que não realizaram o tratamento inicial no GRAACC foram convocados para contribuir no estudo e realizaram a audiometria na UNIFESP.

Na audiometria tonal liminar por via aérea, o paciente devia responder aos estímulos sonoros levantando uma das mãos. Foi realizada em uma orelha por vez, começando-se pela orelha preferencial do voluntário. Foram analisadas as frequências sonoras de 250 Hz, 500Hz, 1000Hz, 2000Hz, 3000Hz, 4000Hz, 6000Hz e 8000Hz. A menor intensidade na qual o indivíduo respondeu a 50% dos estímulos apresentados foi considerada como o limiar audiométrico, ou limiar de audibilidade. A classificação dos limites de normalidade é de 25dB. A audiometria tonal liminar por via óssea foi realizada quando os limiares da via aérea forem piores que 20dB. Foram pesquisados os limiares nas frequências sonoras de 500Hz, 1000Hz, 2000Hz, 3000Hz e 4000Hz. Deve ser realizada quando os limiares da via aérea forem piores que 20dB. Possui o objetivo de estabelecer os limiares tonais da via óssea que comparados com os limiares da via aérea poderão indicar comprometimento da orelha média e/ou externa através da diferença entre ambos, ou quando ambos estão alterados e sem gap mostram perda auditiva neurosensorial.

Os resultados audiológicos dos pacientes foram graduados variando numa escala de 0 a 4, conforme os critérios de função auditiva do POG (Tabela 5).

Cada ouvido foi analisado de maneira individual. Os pacientes que apresentavam perda auditiva antes do início da radioterapia foram excluídos da análise. Analisou-se a relação entre as medidas dos ouvidos direito e esquerdo. Devido ao fato que em todas as comparações houve associação significativa das medidas quando comparadas ao lado contralateral, foi calculada a média dessas medições entre esses dois lados para a realização da análise

Tabela 5 – Classificação de perda auditiva de acordo com o POG

POG grade	Nível de Perda Auditiva
0	Normal: Sem perda auditiva
1	20-40 dB de perda a mais de 4 KHz
2	Mais de 40 dB de perda a 4 KHz
3	Mais de 40 dB de perda a mais de 2 KHz
4	40 dB perda a menos de 2 KHz

3.2.5 Análise estatística

Os dados analisados foram submetidos à análise descritiva e das frequências. A perda auditiva foi definida como evento final, no seguimento audiológico, por meio do critério de avaliação auditiva do POG. A recidiva e o óbito foram considerados como eventos finais para analisar a sobrevida livre de

doença e a sobrevida global, respectivamente. As perdas auditivas foram categorizadas em perdas leves (0-2) e perdas graves (3-4) para efeito de comparação.

Analizou-se a relação entre as medidas dos ouvidos direito e esquerdo através do coeficiente de correlação de Spearman.

A correlação entre o volume contornado no ouvido com a dose recebida e a perda auditiva, ou seja, a distribuição conjunta entre as medidas foi analisada a partir do coeficiente de correlação de Spearman. Este teste foi utilizado porque existiam alguns pontos no gráfico que não estavam próximos dos demais.

A análise univariada para comparação entre os graus de perda grave e não grave para amostras independentes foi realizada através do *t-test*, uma vez que, nestes casos, a suposição de normalidade foi atendida.

Na análise multivariada, foi utilizado o modelo de regressão logístico com o objetivo de estudar a significância das diferentes variáveis sobre a probabilidade de observar uma perda grave (graus 3 ou 4) em ambos os ouvidos. Inicialmente, ajustou-se com todas as variáveis relevantes para o estudo. Na sequência da análise, as variáveis menos significativas foram retiradas do modelo, resultando no modelo logístico reduzido.

A eficiência das variáveis para a discriminação de pacientes com perdas graves foi estudada a partir da construção da curva ROC. Neste gráfico obteve-se para cada ponto de corte o cálculo de sensibilidade e especificidade para a tomada de decisão de perda grave. Foram utilizados como pontos de corte,

valores que possuíam sensibilidade maior que 80% e maior especificidade possível.

As curvas de sobrevida foram estimadas através das curvas de Kaplan-Meier de forma global e a comparação das curvas de sobrevida entre os grupos de alto e baixo risco foi realizada através do teste log-rank.

Em toda a análise estatística, foi adotado um nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$), ou seja, foram considerados como estatisticamente significantes os resultados que apresentaram um p-valor de até 5% ($p \leq 0,05$).

4. RESULTADOS

Foram avaliados 41 pacientes submetidos à radioterapia com reforço de dose com IMRT para o tratamento do meduloblastoma. Os dados da Tabela 6 apresentam a descritiva das variáveis utilizadas no estudo.

Dois pacientes apresentavam perda auditiva unilateral à esquerda no início da radioterapia. Esses ouvidos foram retirados da análise, mas isso não alterou os resultados, uma vez ter sido observado que em todas as comparações em relação às medidas dos ouvidos direito e esquerdo com as doses e a perda auditiva, houve associação significativa, ou seja, pacientes com medidas elevadas de um lado do ouvido apresentavam medidas elevadas no outro lado. Devido a esse fato, calculou-se a média das medidas entre esses dois lados para a realização da análise (Tabelas 7 e 8).

Tabela 6 – Estatística descritiva das variáveis do estudo

Variável	N	Mínimo	Máximo	Média	Desv. Pad
Volume Ouvido Direito (OD)	41	,4	9,0	2	1,76
Volume Ouvido Esquerdo (OE)	39	,5	8,6	2	1,66
Dose Mínima OD	41	1178,9	4817,4	3809	883,27
Dose Máxima OD	41	3697,5	5577,3	4839	411,63
Dose Média OD	41	2965,0	5124,5	4362	463,56
Dose Mediana OD	41	2932,0	5111,3	4358	436,77
Dose Mínima OE	39	0	4699	3761	1080,17
Dose Máxima OE	39	3750,6	5318,5	4826	342,50
Dose Média OE	39	2852,0	4951,4	4371	405,08
Dose Mediana OE	39	2824,0	4951,3	4363	381,84
Tempo pós-radio até a audio (meses)	41	12,83	71,00	41	15,71
Idade ao início radio em anos	41	2,9	19,8	10	4,45
Seguimento Clínico	41	14	72	44	16,15

Tabela 7 - Correlação de Spearman entre as medidas do lado direito e esquerdo

Estatística	Volume	Dose Mínima	Dose Máxima	Dose média	Dose mediana	Perda
R	,952	,835	,818	,913	,894	,964
p-valor	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
N	39	39	39	39	39	39

Tabela 8 – Tabela de contingência dos graus de perda entre os lados direito e esquerdo

		Perda Ouvido Esquerdo					Total
		0	1	2	3	4	
Perda Ouvido Direito	0	10	0	0	0	0	10
	1	1	17	1	0	0	19
	2	0	0	3	0	0	3
	3	0	0	0	5	0	5
	4	0	0	0	0	2	2
Total		11	17	4	5	2	39

O seguimento audiológico dos pacientes variou de 12 a 71 meses com média de 41 meses. A avaliação auditiva do ouvido direito e do ouvido esquerdo para os graus 0, 1, 2, 3 e 4 foram 29,3%, 46,3%, 7,3%, 12,2%, 4,9% e 28,2%, 43,6%, 10,3%, 12,8%, 5,1%, respectivamente (Tabelas 9 e 10). Os pacientes com audição normal ou perdas de graus 1 e 2 foram categorizados em um grupo ao passo que os pacientes com perdas graus 3 e 4 foram categorizados como perda grave. Dos 41 pacientes, 34 (82,9%) foram incluídos no primeiro grupo enquanto 7 pacientes (17,1%) apresentaram perda grave (Tabela 11).

Tabela 9 – Grau de perda auditiva no ouvido direito

Grau de Perda OD POG	Freq	%	% Acumulada
0	12	29,3	29,3
1	19	46,3	75,6
2	3	7,3	82,9
3	5	12,2	95,1
4	2	4,9	100,0
Total	41	100,0	

Tabela 10 – Grau de perda auditiva no ouvido esquerdo

Grau de Perda OE POG	Freq	%	% Acumulada
0	11	28,2	28,2
1	17	43,6	71,8
2	4	10,3	82,1
3	5	12,8	94,9
4	2	5,1	100,0
Total	39	100,0	

Tabela 11 – Grau de perda auditiva categorizada

Grau de Perda POG	Freq	%	% Acumulada
0 - 2	34	82,9	82,9
3 - 4	7	17,1	100,0
Total	41	100,0	

A dose média de cisplatina recebida pelos pacientes foi de 286,22 mg/m², sendo que em 9 pacientes este fármaco não foi administrado (Tabela 12).

Tabela 12 – Dose de cisplatina recebida em mg/m²

Dose de Cisplatina em mg/m ²	Freq	%	% Acumulada
0	9	22,0	22,0
270	6	14,6	36,6
300	3	7,3	43,9
315	1	2,4	46,3
360	3	7,3	53,7
390	1	2,4	56,1
420	1	2,4	58,5
425	1	2,4	61,0
450	11	26,8	87,8
495	1	2,4	90,2
540	1	2,4	92,7
600	3	7,3	100,0
Total	41	100,0	

A análise univariada para comparação das medidas entre os grupos com perda grave comparados ao grupo de perdas não grave foi realizada através do *t-test* para amostras independentes, uma vez que nestes pacientes a suposição de normalidade foi atendida. Através desse teste, não foi possível concluir uma diferença das medidas médias entre esses dois grupos para as variáveis analisadas, exceto para a dose de cisplatina recebida ($p = 0,003$) (Tabela 13).

Na análise multivariada, ajustou-se o modelo de regressão logístico com o objetivo de estudar a significância das diferentes variáveis sobre a probabilidade de observar uma perda grave (graus 3 ou 4) em ambos os ouvidos. Inicialmente, ajustou-se com todas as variáveis relevantes para o estudo. Em seguida as variáveis menos significativas foram retiradas do modelo, resultando no modelo logístico reduzido. A partir deste modelo, concluiu-se que a dose mediana (resultado da média das doses dos ouvidos direito e

esquerdo) é um fator significativo para a probabilidade de perda grave ($p = 0,012$). A dose de cisplatina apresentou uma tendência para a probabilidade de perda grave ($p = 0,075$) (Tabelas 14 e 15).

Tabela 13 – Resultado da análise univariada

	Grau de Perda POG	N	Média	Desvio Padrão	p-valor
Volume médio Ouvidos em cm ³	0-2	34	1,6	1,8	,635
	3-4	7	2,0	1,1	
Dose Mínima	0-2	34	3725,5	940,7	,612
	3-4	7	3923,5	887,7	
Dose Máxima	0-2	34	4819,9	400,2	,851
	3-4	7	4849,8	246,0	
Dose Média	0-2	34	4315,3	480,1	,296
	3-4	7	4513,8	241,6	
Dose Mediana	0-2	34	4313,1	443,2	,280
	3-4	7	4503,2	241,6	
Dose cisplatina em mg/m ²	0-2	34	288,68	196,759	,003
	3-4	7	445,71	88,620	

Tabela 14 – Modelo de regressão logística com todas as variáveis

Variável	Coef	Erro Padrão	p-valor
Volume Ouvidos cm ³	,317	,311	,308
Dose Mínima	,000	,001	,832
Dose Máxima	-,004	,003	,207
Dose Média	,006	,021	,761
Dose Mediana	-,001	,020	,957
Dose cisplatina mg/m ²	,008	,005	,115
Constante	-7,947	9,897	,422

Tabela 15 – Modelo de regressão logística reduzido para perdas 3 e 4

Variável	Coef	Erro Padrão	p-valor
Volume Ouvidos cm ³	,220	,244	,369
Dose Mediana Gy	-,001	,000	,012
Dose cisplatina mg/m ²	,006	,003	,075

Foi realizada também uma subanálise com o *t-test* e a regressão logística retirando-se os pacientes que não receberam cisplatina. Desta forma, 25 pacientes foram categorizadas como POG 0 a 2 e comparados com os 7 pacientes do grupo de perda severa (POG 3 e 4). Tanto a análise univariada como a multivariada não apresentaram significância estatística para as variáveis estudadas (Tabelas 16 e 17).

Tabela 16 – Resultado da análise univariada sem os pacientes de carboplatina

	Grau de Perda POG	N	Média	Desvio Padrão	p-valor
Volume médio Ouvidos em cm³	0-2	25	1,67	1,88	,600
	3-4	7	1,97	1,15	
Dose Mínima	0-2	25	3792,3	910,8	,740
	3-4	7	3923,5	887,6	
Dose Máxima	0-2	25	4895,1	345,0	,700
	3-4	7	4849,8	246,0	
Dose Média	0-2	25	4399,1	393,9	,360
	3-4	7	4513,7	241,6	
Dose Mediana	0-2	25	4395,7	358,9	,370
	3-4	7	4503,2	241,6	
Dose cisplatina em mg/m²	0-2	25	392,6	103,5	,200
	3-4	7	445,71	88,6	

Tabela 17 – Modelo de regressão logística reduzido para perdas 3 e 4 sem os pacientes de carboplatina

Variável	Coef	Erro Padrão	p-valor
Volume Ouvidos cm³	-,964	7,928	,903
Dose Mediana Gy	-,004	,000	,132
Dose cisplatina mg/m²	,000	,000	,128

A eficiência das variáveis para a discriminação de pacientes com perdas graves foi estudada a partir da construção da curva ROC (Gráficos 1 e 2). Neste gráfico, tem-se para cada ponto de corte o cálculo de sensibilidade e especificidade para a tomada de decisão de perda grave. A área sob a curva é um indicativo de eficiência, pois representa de forma global, a grandeza dos valores de sensibilidade e especificidade. Os valores destacados em amarelo indicam os pontos de corte e foram escolhidos por possuírem sensibilidade maior que 80% dentre a maior especificidade possível (Tabelas 18 e 19).

Gráfico 1 – Curva ROC para perda Graus 3 e 4 em relação às doses recebidas pelos ouvidos

Gráfico 2 – Curva ROC para perda Graus 3 e 4 em relação à dose de cisplatina e o volume médio dos ouvidos

Tabela 18 – Ponto de corte através da curva ROC para a dose de CDDP

	-1,00	1,000	1,000
	135,00	1,000	,735
	285,00	1,000	,559
	307,50	1,000	,471
	337,50	,857	,471
Dose cumulativa de cisplatina em mg/m²	375	,857	,382
	405,00	,714	,382
	422,50	,571	,382
	437,50	,571	,353
	472,50	,286	,088
	517,50	,143	,088
	570,00	,143	,059
	601,00	,000	,000

Tabela 19 – Ponto de corte através da curva ROC para a dose mediana

Dose Mediana nos ouvidos em cGy	2877,0000	1,000	1,000
	3037,0000	1,000	,971
	3268,9500	1,000	,941
	3614,7000	1,000	,912
	3939,2500	1,000	,882
	4033,8000	1,000	,853
	4098,9750	1,000	,824
	4153,1250	1,000	,794
	4199,8250	1,000	,765
	4221,9250	1,000	,735
	4234,0750	1,000	,706
	4247,7750	1,000	,676
	4265,8500	,857	,676
	4277,0000	,857	,647
	4284	,857	,618
	4297,2000	,714	,618
	4329,2500	,714	,588
	4357,1000	,714	,559
	4370,2750	,571	,559
	4399,2250	,571	,529
	4423,2000	,571	,500
	4429,1250	,571	,471
	4431,3000	,571	,441
	4442,0000	,571	,412
	4458,2000	,429	,412
	4476,7750	,429	,382
	4512,3500	,429	,353
	4539,6750	,429	,324
	4545,4750	,286	,324
	4556,8750	,286	,294
	4574,7000	,286	,265
	4589,8500	,286	,235
	4597,9250	,286	,206
	4606,4000	,286	,176
	4649,6250	,286	,147
	4705,9750	,143	,147
	4729,4000	,143	,118
	4755,1250	,143	,088
	4788,8250	,143	,059
	4867,0000	,143	,029
	4943,0750	,000	,029
	4952,6500	,000	,000

O ajuste da regressão logística, a partir dos pontos de corte determinados na curva ROC, foi descrito na tabela de modelo de regressão logístico reduzido. O sinal do coeficiente indica a relação da variável com a probabilidade de perda grave, ou seja, para um sinal positivo, a variável possui maior probabilidade de perda grave e para valores negativos a probabilidade de uma perda grave é menor. Através desta análise, foi possível concluir que doses de cisplatina maiores que 375 mg/m² é um fator de risco importante para a perda auditiva ($p = 0,006$), ao passo que uma dose mediana maior que 42,84 Gy pode aumentar o risco do paciente desenvolver perda grave ($p = 0,063$). Não houve significância estatística para o volume contornado no ouvido ($p = 0,887$) (Tabelas 20 e 21).

Tabela 20 – Frequência das variáveis após categorização

Variável	Categorização	Frequência
Dose de cisplatina com valor de corte de 375 mg/m ²	<375	22
	> 375	19
Dose Mediana com valor de corte de 4284 Gy	<4284	14
	>4284	27
Volume do ouvido com valor de corte de 0,63 cm ³	<0.63	8
	>0.63	33

Tabela 21 – Modelo de regressão logística reduzido para perda grave

Variável	Coeficiente	Erro Padrão	p-valor	Razão de Chances
Volume ouvidos < 0.63 cm ³	,197	1,392	,887	1,218
Dose mediana < 4284Gy	-2,191	1,180	,063	,112
Dose de cisplatina < 375 mg/m ²	-2,825	1,035	,006	,059

O seguimento variou de 14 a 72 meses, com média de 44 meses. Ao fim deste período, 37 pacientes estavam vivos, sendo que 2 com recidiva. As curvas de sobrevida foram estimadas através do método de Kaplan-Meier de forma global. A sobrevida livre de doença foi de 85,2% em 44 meses enquanto a sobrevida global foi de 90,2% em 44 meses (Gráfico 3). Compararam-se as curvas de sobrevida entre os grupos de alto e baixo riscos através do teste log-rank. Não houve diferença significativa nas curvas de sobrevida entre os grupos de risco (Gráficos 4 e 5).

Gráfico 3 – Sobrevida livre de doença e sobrevida global de 41 pacientes submetidos ao tratamento de meduloblastoma

Gráfico 4 – Curva de sobrevida livre de doença para 41 pacientes tratados por meduloblastoma conforme o grupo de risco

Gráfico 5 – Curva de sobrevida global para 41 pacientes tratados por meduloblastoma conforme o grupo de risco

5. DISCUSSÃO

5.1 Sobrevida livre de doença e sobrevida global

O meduloblastoma é responsável por 15 a 20% dos tumores do sistema nervoso central na criança, com uma incidência estimada de 0.6/100000 pessoas/ano. O pico de incidência é ao redor de cinco anos de idade, com uma preponderância no sexo masculino em uma taxa de 2/1 com relação às mulheres. O tratamento do meduloblastoma evoluiu grandemente nos últimos trinta anos. Avanços nas técnicas de neurocirurgia e radioterapia levaram a melhora significativa nas taxas de sobrevida desses pacientes.

Muitas estratégias tem sido usadas nos últimos anos para os pacientes classificados como baixo risco, no intuito de se melhorar a sobrevida e diminuir as consequências deletérias em longo prazo, que potencialmente podem acometer os sobreviventes; tais como déficits neurológicos e cognitivos, disfunção hipofisária, anormalidades do crescimento ósseo, indução de segunda malignidade e ototoxicidade.

Uma dessas estratégias foi a redução de dose de radiação no eixo crânio-espinhal de 36 para 18 a 24 Gy se mantendo a mesma dose na fossa posterior (54-55.8 Gy). A adição de quimioterapia nos protocolos de tratamento somada ao desenvolvimento de novas técnicas de radioterapia possibilitou a redução de dose no eixo crânio-espinhal nos pacientes de baixo risco. O grande benefício da adição da quimioterapia baseada em platina no tratamento do meduloblastoma foi a possibilidade de redução na dose de radioterapia empregada no neuroeixo, possibilitando menor toxicidade aguda ao tratamento

e uma chance menor de sequelas no longo prazo. Um estudo fase III em mais de 400 pacientes pediátricos (3-21 anos) que comparou diferentes esquemas de quimioterapia baseado em platina, obteve mais de 80% de sobrevida nos dois grupos com uma dose menor de radioterapia no neuroeixo nos pacientes com baixo risco. Destes pacientes, apenas 7 (0,016%) desenvolveram um segundo tumor (Packer et al., 2006).

Em que pese o fato de todo o eixo crânio-espinhal estar em risco de recidiva, houve crescente interesse em melhorar a distribuição de dose na fossa posterior nos últimos anos, no intuito de se diminuir a toxicidade. Portanto, outra estratégia que começou a ser utilizada nos grandes centros pediátricos, com objetivo de se diminuir o volume cerebral irradiado e proporcionar toxicidade menor ao tratamento, foi a redução do volume irradiado na segunda fase. Essa estratégia se tornou possível e frequente com o desenvolvimento da radioterapia conformacional e sua disponibilidade cada vez maior nos centros oncológicos (Merchant et al., 1996).

Vários estudos demonstraram ser possível irradiar o leito tumoral em detrimento a toda fossa posterior, sem comprometer o controle local e a sobrevida dos pacientes (Miralbell et al., 1997; Fukunaga-Johnson et al., 1998; Merchant et al., 1999).

Um estudo realizado no MSKCC analisou o tratamento de 32 pacientes portadores de meduloblastoma com idade média de 9 anos submetidos à radioterapia crânio-espinhal seguido de reforço de dose com radioterapia conformacional no leito tumoral somente. Após um seguimento médio de 56 meses, seis pacientes apresentaram recidiva, sendo somente uma na fossa posterior e localizada fora da região de alta dose do reforço. A sobrevida livre de doença e a sobrevida global foram de 84% e 85% respectivamente. Já a sobrevida livre de recidiva na fossa posterior foi de 100% e 86% em 5 e 10 anos respectivamente (Wolden et al., 2003).

Um projeto piloto realizado com 33 pacientes portadores de meduloblastoma de baixo risco avaliou o índice de sobrevida e a taxa de controle local em pacientes submetidos à irradiação crânio-espinhal com dose reduzida e quimioterapia concomitante seguido de radioterapia conformacional somente no leito tumoral na fossa posterior. A sobrevida em cinco anos foi de 86% com uma taxa de controle local de 94% na fossa posterior. Nenhum paciente apresentou recidiva isolada na fossa posterior fora da região de alta dose de radiação no leito tumoral (Douglas et al., 2004). Esses resultados reforçaram o conceito de não ser necessário irradiar toda a fossa posterior na segunda fase do tratamento.

Atualmente, a abordagem terapêutica recomendada como mais eficaz no tratamento do meduloblastoma, consiste em máxima ressecção da lesão com menor morbidade possível, seguida de radioterapia do eixo crânio-espinhal com reforço de dose na fossa posterior ou no leito tumoral e quimioterapia baseada

em platina. Esta estratégia tem resultado em índices de sobrevida de 80-90% e aproximadamente 70% em cinco anos para os pacientes de baixo risco e alto risco respectivamente (Gajjar et al., 2006; Merchant et al., 2008).

Neste estudo, mais da metade dos pacientes (51,8%) foram classificados como alto risco, fato incomum em séries internacionais. Em que pese o alto índice de pacientes do grupo de alto risco, obtivemos um índice expressivo de sobrevida livre de doença e de sobrevida global, de 85% e 90%, em 44 meses de seguimento médio, respectivamente. Esses resultados animadores demonstram o enorme benefício terapêutico que a quimioterapia, baseada em cisplatina e a radioterapia crânio-espinhal, possibilita aos pacientes com meduloblastoma, mesmo nos de alto risco, onde a sobrevida média é em torno de 70% em 5 anos.

Outra hipótese que pode ser afastada por nossos resultados é a de que o tratamento com IMRT pudesse ter um impacto negativo no controle local e na sobrevida, devido ao fato de que como a região de alta dose apresenta uma conformalidade melhor e margens de segurança menor, isto poderia levar a erros geométricos e sub-dosagem no tumor (Soomal et al., 2002). O estudo publicado por Merchant et al. (2008) fundamenta nossos dados, uma vez que foi obtida uma sobrevida livre de doença de 83% e apenas 4,9% de recidiva local na fossa posterior utilizando radioterapia conformacional, incluindo IMRT.

5.2 Correlação entre a ototoxicidade e a quimioterapia

Com a obtenção de altos índices de sobrevida, abre-se espaço para a redução dos efeitos colaterais e morbidade do tratamento, sempre procurando melhorar a qualidade de vida dos sobreviventes.

Uma possível consequência do tratamento com quimioterapia baseada em cisplatina e radioterapia é a perda auditiva neurosensorial (PANS). A perda auditiva na população pediátrica é extremamente prejudicial, uma vez que a mesma acarreta dificuldades de aprendizado e no convívio social, comprometendo a qualidade de vida e o desenvolvimento da criança (Ris et al., 2001).

Sintetizada em 1844 por Michel Peyrone, a cisplatina é um agente antineoplásico e citotóxico utilizado no tratamento de vários tipos de tumores. Em 1972, O NCI iniciou estudos experimentais e clínicos com a droga, sendo aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) para o uso clínico, em 1978 (NCI Drug Dictionary).

Com importante atividade inibitória do crescimento celular, a cisplatina leva a altas taxas de resposta no tratamento de vários tumores; entretanto, a mesma pode causar importante desconforto ao paciente. A toxicidade, a droga inclui náuseas, vômitos, nefrotoxicidade, supressão medular e neurotoxicidade (Reddel et al., 1982; Walker et al., 1983).

A partir do uso clínico em larga escala da cisplatina, se notou o grande potencial ototóxico da droga. Embora leve a efeitos colaterais em diferentes

órgãos, a ototoxicidade é o principal efeito limitante da dose empregada. Algumas variáveis implicam em maior chance de desenvolvimento de perda auditiva pela medicação, tais como a dose cumulativa aplicada, a taxa de infusão, deficiência auditiva prévia e pacientes jovens. Esta perda tende a ocorrer com doses cumulativas menores quando irradiação craniana é associada ao tratamento (Schell et al., 1989).

A perda auditiva induzida pela cisplatina é causada provavelmente pela destruição das células sensoriais auditivas no órgão de Corti pela medicação. Perdas em frequências auditivas mais altas (6 e 8 Hz) não afetam a habilidade de comunicação e socialização e não é considerada como educacionalmente significativa. Déficit auditivo começando em frequências médias (3 e 4 Hz) permitem uma boa discriminação de sons e palavras em um ambiente com pouco ruído ou em uma conversa com um indivíduo somente, contudo pode levar a dificuldades em ambientes barulhentos, necessitando muitas vezes de lugar especial em sala de aula ou de apoio de profissionais especializados. Déficits que se iniciam em frequências de 2 Hz ou menos levam a importante comprometimento no convívio social e no aprendizado e necessitam de aparelhos auditivos e apoio de profissionais especializados para minimizar o dano. Inicialmente a cisplatina afeta as frequências auditivas mais elevadas (6 e 8 Hz) (Van der Hulst et al., 1998).

Com a continuidade do tratamento, frequências menores vão sendo atingidas progressivamente. Audiometrias periódicas devem ser feitas de rotina

e o tratamento com cisplatina reduzido ou interrompido dependendo do grau de perda auditiva (Kretschmar et al., 1990).

A ototoxicidade é uma complicação bem conhecida dos esquemas de quimioterapia baseados na cisplatina. A incidência de PANS induzida pela cisplatina tem sido relatada tão baixa quanto 11% e tão elevada quanto 91%. Essa larga variação de incidência reflete a natureza complexa do problema e a variedade de métodos empregados para caracterizar a ototoxicidade num cenário clínico específico (Schaefer et al., 1981).

Fatores específicos que podem contribuir para esta variedade grande entre os estudos incluem tamanho da população estudada, doses cumulativas, via de administração e intervalo entre os tratamentos. Ademais, a técnica utilizada para coletar limiares audiométricos, assim como o nível de habilidades dos pacientes, faixa etária dos pacientes e o sistema de classificação utilizado para analisar os dados influenciam a incidência de perda auditiva relatada (Kolinsky et al., 2010).

A cisplatina é a droga com maior potencial ototóxico conhecido. O dano auditivo é dependente da dose, da frequência e da velocidade de infusão, e pode ser potencializado nos pacientes com perda auditiva prévia, como também na presença de tumores cerebrais, ou mesmo combinação com outras drogas, radioterapia concomitante; e em crianças. Uma incidência média de ototoxicidade de 33% tem sido relatada quando pacientes recebem uma única infusão de 50 mg/m² da droga e uma frequência de perda auditiva induzida pela

cisplatina de 20 a 40% com doses cumulativas maiores que 400 mg/m² (Rademaker-Lakhai et al., 2006).

Especificamente na população pediátrica, o déficit auditivo está diretamente relacionado à dose cumulativa de cisplatina. Em pacientes não irradiados, há um risco pequeno de PANS, quando utilizadas doses entre 90 e 360 mg/m² de cisplatina. Esse risco aumenta em 25% com doses de até 720 mg/m², sendo que em média 50% dos pacientes apresentam algum déficit nas freqüências mais altas (6 e 8 Hz) com doses cumulativas maiores que 450 mg/m². Pacientes que apresentam déficit em 4 Hz precocemente, ou seja, logo no primeiro ou segundo ciclo, tem grande possibilidade de desenvolver perdas em freqüências mais baixas (0,5-2Hz) com a continuidade do tratamento, especialmente em crianças mais novas (Schell et al., 1989).

Em nosso estudo, 32 pacientes receberam quimioterapia baseada em platina, sendo que a dose média de cisplatina recebida pelos pacientes foi de 286,22 mg/m² (0-600 mg/m²). Nos 7 pacientes com perda grave, a dose média de cisplatina foi maior em comparação aos pacientes com avaliação auditiva graus 0 a 2 do POG (445,71 X 288,68 mg/m²). Nenhum paciente recebeu tratamento concomitante com amifostina, não sendo possível, portanto, realizar conclusões a respeito do benefício deste fármaco.

A análise univariada realizada através do *t-test* para amostras independentes demonstrou que a quimioterapia com cisplatina é um fator independente importante para o desenvolvimento de perda auditiva grave com um p-valor significativo (p = 0,003).

Já a análise multivariada com o modelo de regressão logística reduzido demonstrou que a dose cumulativa de cisplatina apresenta uma tendência para a probabilidade de perda auditiva grave ($p = 0,075$). Utilizando o ajuste da regressão logística a partir dos pontos de corte determinados pela curva ROC, foi possível estabelecer um valor de corte para a dose cumulativa de cisplatina. Pacientes que receberam uma dose cumulativa maior que 375 mg/m^2 apresentaram maior probabilidade de desenvolver perda auditiva grave em comparação aos demais ($p = 0,006$). Foi realizada uma subanálise excluindo-se os pacientes que não receberam cisplatina, porém tanto a análise univariada como a multivariada não demonstraram significância estatística, provalmente devido ao número reduzido de pacientes.

Os resultados obtidos são animadores e superiores aos descritos na literatura mundial, uma vez que existe grande potencial de dano à audição nos pacientes pediátricos com tumores cerebrais submetidos ao tratamento combinado, principalmente quando a radioterapia é feita antes da quimioterapia com cisplatina. Como descrito acima, o risco de PANS é pequeno, quando a dose cumulativa de cisplatina se encontra entre 90 e 360 mg/m^2 , contudo esse risco pode aumentar de 60 a 80% quando se utiliza radioterapia cranial prévia (Miettinen et al., 1997; Kortmann et al., 2000). Estes resultados demonstraram ser seguro utilizar a quimioterapia com cisplatina em conjunto com a radioterapia, desde que a dose cumulativa não exceda 375 mg/m^2 .

5.3 Correlação entre a ototoxicidade e a radioterapia

Não obstante os mais de vinte anos de pesquisas a respeito do uso da quimioterapia no tratamento do meduloblastoma, a radioterapia continua a ser o principal tratamento adjuvante. A PANS é um efeito colateral comum em pacientes submetidos à radioterapia cerebral ou com cânceres de cabeça e pescoço. Com o advento da TAC, aliado ao desenvolvimento de novas técnicas de radioterapia, como a radioterapia conformacional e a IMRT, o assunto passou a ganhar maior interesse nos tumores cerebrais; e, em particular, no meduloblastoma, uma vez que se tornou possível uma melhor avaliação morfológica das estruturas em risco e a quantidade de radiação recebidas pelas mesmas.

Os ouvidos médios e internos estão incluídos no campo de radiação de tumores de diferentes localizações, como a nasofaringe, ouvido, parótidas, seio paranasal e em lesões cerebrais. Embora seja bem conhecido que um número substancial de pacientes desenvolve otite média serosa durante ou após a radioterapia por disfunção na tuba auditiva, é desconhecida a proporção de pacientes que desenvolvem PANS decorrente da radioterapia. Os experimentos radiobiológicos são escassos e feitos em animais como cachorros ou coelhos.

Uma grande variedade de alterações patológicas podem ser encontradas em ouvidos de animais irradiados, dentre as quais se destacam: Hemorragia; edema perilinfático resultando em compressão da endolinfa; ruptura do órgão de Corti na cóclea; e infiltrado inflamatório. Os parâmetros de TDF (Tempo e

dose de fracionamento) são pouco estabelecidos para frações diárias de 2 Gy; contudo, acredita-se que o ouvido tenha uma resposta tardia à radiação, assim como outras estruturas nervosas, tendo, portanto, um α/β de aproximadamente 3 e dose de tolerância em torno de 50-60 Gy (Grau et al., 1996).

Estudos radiobiológicos demonstraram dano direto ou indireto, devido à resposta inflamatória na cóclea, órgão de corti e endolinfa após uma dose única alta de radiação. Quando se utiliza fracionamento convencional de radioterapia, existe uma relação bem estabelecida entre a dose de radiação recebida, perda celular no órgão de Corti e o grau de perda auditiva (Grau et al., 1991, Schot et al., 1992, Plowman, 2002).

A maioria dos estudos do século passado que tentou avaliar o desenvolvimento de PANS em pacientes submetidos à radioterapia foi realizado em pacientes com tumores de nasofaringe. Foi notado que a PANS pode estar presente em até um terço dos pacientes submetidos ao tratamento irradiante com doses curativas e afeta principalmente frequências auditivas mais altas (> 2 Hz), provavelmente por um dano seletivo no órgão de Corti no ouvido interno. Ao contrário da quimioterapia, a PANS é mais comum em pacientes mais velhos e naqueles em que a otite média serosa estava presente. Há um período de latência de pelo menos um ano para o aparecimento dos sintomas e a perda é progressiva (Kwong et al., 1996).

Uma análise dose-volume para a cóclea é difícil de ser realizada na prática devido a seu tamanho reduzido e as limitações associadas ao seu contorno. Muitos estudos tentaram estabelecer uma dose média ou mediana

coclear no desenvolvimento de PANS persistente. Exames de imagem como a TAC e a RNM são úteis no delineamento do ouvido interno. A cóclea é uma estrutura cônica com sua base relacionada anteriormente com o conduto auditivo interno e seu ápice apontando anteriormente e lateralmente a carótida interna. O vestíbulo está localizado posteriormente a cóclea e lateral ao conduto auditivo interno. O tamanho reduzido da cóclea bem como sua localização profunda no osso temporal torna-se um desafio para o radioncologista durante o contorno na TAC, sendo necessária adequada janela óssea, nível e espessura das imagens (preferencialmente $< 1,0\text{mm}$). O volume da cóclea pode ser estimado nas imagens axiais de TAC com volume médio variando entre $0,13$ a $0,91\text{cm}^3$ (Tarbell et al., 2000; Bhandare et al., 2010).

Como durante o planejamento de radioterapia, a espessura utilizada geralmente é de 3 a 5mm, Pacholke et al. (2005) recomendam utilizar referencias anatômicas ósseas na parte petrosa do osso temporal e o canal auditivo interno para se localizar as estruturas do aparelho auditivo como a cóclea e o sistema vestibular. Utilizando imagens axiais de 3 a 5mm, o volume médio do ouvido médio, do aparelho vestibular e da cóclea é de 0.58cm^3 , 0.44cm^3 , e 0.14cm^3 , respectivamente (Pacholke et al., 2005).

Pan et al. (2005) estudaram prospectivamente 31 pacientes até 36 meses após radioterapia unilateral com fracionamento convencional, usando alterações vistas no ouvido contralateral como padrão. Limiar de condução óssea acima de 10dB foi raramente encontrada a menos que a diferença correspondente na dose média coclear fosse maior que 45 Gy. A dose na

cóclea contralateral variou entre 0.5 e 31.3 Gy (média, 4.2 Gy) (Pan et al., 2005).

Chen et al. (2006) estudaram retrospectivamente 22 pacientes com câncer de nasofaringe, com audiometrias feitas entre 12 e 79 meses após o termino da radioterapia, tendo observado um aumento significativo de perda auditiva em todas as freqüências quando a dose média recebida pela cóclea era maior que 48 Gy; além disso, a chance de desenvolver PANS a 4 Hz foi 61% nos pacientes que receberam dose maior que 68 Gy comparados com 24% dos pacientes que receberam menos de 48 Gy (Chen et al., 2006).

Van der Putten et al. (2006) avaliaram retrospectivamente 52 pacientes com tumor de parótida unilateral, com audiometrias feitas até sete anos após a radioterapia e observaram, usando o ouvido contralateral como referência, que a perda auditiva foi mais freqüente quando a dose média na cóclea foi maior que 50 Gy. Ademais, o autor concluiu que, de acordo com sua análise de regressão logística, a dose correspondente a uma probabilidade de dano no tecido normal de 10% para o ouvido interno estaria em torno de 42 Gy (Van der Putten et al., 2006).

Um estudo realizado em 2007 com 325 pacientes submetidos à radioterapia por câncer de cabeça e pescoço, que foram seguidos por um tempo médio de 5,4 anos, mostrou que a incidência de PANS nas freqüências da fala humana, com doses começando com 55 Gy, aumentou consistentemente com dose coclear maior (6,8% com doses de 55-59.99 Gy a 33,8% com doses de 65-69.99 Gy) (Bhandare et al., 2007).

Um grupo de especialistas de renome publicou recentemente uma nova linha de recomendação para a irradiação de 16 diferentes estruturas que apresentam potencial de dano elevado pela radioterapia no tratamento oncológico. As recomendações, conhecidas como “*the Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic*” (QUANTEC), ressaltam um desafio fundamental no tratamento oncológico com radioterapia: a necessidade de limitar o dano no tecido normal enquanto se realiza uma dose terapêutica eficaz no tumor. QUANTEC é a primeira linha de recomendações publicada na área de oncologia e radioterapia em 19 anos, desde o estudo clássico feito por Emami et al. em 1991 (Marks et al., 2010).

O QUANTEC analisou especificamente o dano causado pela radioterapia no desenvolvimento da PANS, após radioterapia com altas doses nos tumores de cabeça e pescoço; além dos casos de neurinoma do acústico submetidos à radiocirurgia ou radioterapia estereotáxica fracionada em adultos.

PANS aguda tem sido relatada após a radiocirurgia, mas não com radioterapia fracionada. A perda auditiva normalmente surge em torno de 3 a 24 meses após uma dose única de radioterapia estereotáxica, com uma média de surgimento de 4 meses. Embora possa ocorrer tão precoce, quanto 3 meses após o término de radioterapia fracionada, o período de latência médio é em torno de 1,5 a 2 anos. O QUANTEC verificou alguns fatores relacionados ao tratamento ou ao paciente que afetam o risco de perda auditiva. A dose média total recebida pela cóclea durante radioterapia fracionada ou no oitavo par durante a radiocirurgia é fator dominante na função auditiva pós-radioterapia. O

efeito da dose por fração não foi completamente descrito, contudo os estudos feitos com pacientes de neurinoma de acústico sugerem menor chance de perda auditiva com hipofracionamento quando se compara com dose única. A quimioterapia com cisplatina é uma causa conhecida de PANS. Ototoxicidade aumentada é vista no tratamento combinado ou adjuvante com radioterapia, contudo o tratamento neoadjuvante parece não elevar o risco.

Com relação aos fatores relacionados ao paciente, foi verificada maior chance de PANS com idade avançada (> 50 anos), e sexo masculino. Perda auditiva de maior grau tem sido associada com função auditiva melhor antes do início da radioterapia. Otite média pós-radioterapia é outro fator que tem sido associada a uma chance maior de PANS. Por fim, pacientes submetidos à derivação ventricular apresentam maior risco de desenvolver PANS, principalmente crianças.

No QUANTEC, com os dados atuais, não foi possível estabelecer um limiar de dose total média recebida pela cóclea; contudo, os autores recomendam que no tratamento com radioterapia convencional, para que se minimize o risco de PANS, a dose média coclear seja limitada em 45 Gy ou até mais conservadoramente < 35 Gy, principalmente quando quimioterapia com cisplatina for feita concomitante. Já nos casos de neurinoma do acústico tratados com radiocirurgia, a dose na cóclea deve ficar em torno de 12-14 Gy (Bhandare et al., 2010).

Especificamente na população pediátrica, a PANS é uma complicação em potencial da radioterapia nos tumores cerebrais e é ainda mais deletéria em

crianças, por prejudicar o convívio social e o aprendizado, afetando a função cognitiva e a qualidade de vida sensivelmente. O dano induzido pela radiação pode afetar qualquer local ao longo do caminho do córtex auditivo e a cóclea. Embora reconhecida há muito tempo, como importante efeito colateral da radiação em crianças, a real incidência, bem como o tempo de surgimento do déficit auditivo a partir do término da radioterapia como modalidade única de tratamento são desconhecidos. Complicando ainda mais este panorama é o fato de que muitas crianças que estão sob risco de dano auditivo induzido pela radiação recebem tratamento combinado com potencial ototóxico como a cirurgia e a quimioterapia (Knight et al., 2005).

Um estudo realizado por pesquisadores do *St. Jude Children's Research Hospital* analisou a relação entre a dose recebida pela cóclea em crianças com tumores cerebrais e o desenvolvimento de perda auditiva. Foi construído um modelo de efeitos mistos com limiares auditivos, após radioterapia conformacional em crianças com tumores cerebrais (ependimoma, astrocitoma de baixo e alto grau, craniofaringioma e germinoma do sistema nervoso central) utilizando a dose coclear e variáveis clínicas. Foram avaliadas 72 crianças (idade média, 9,5 anos) com audiometrias antes do início do tratamento e a cada seis meses após a radioterapia conformacional, se obtendo um seguimento médio de 16,6 meses (4,3-42,6 meses).

O objetivo principal da análise foi estimar a taxa de mudança longitudinal na audição para a população estudada durante todo o período do estudo e determinar a influência da dosimetria na cóclea; bem como outras variáveis

clínicas na taxa de mudança, uma vez que diferenças na localização do tumor, volume da região sob risco e as margens escolhidas considerando o tipo tumoral, além de os métodos de imobilização, influenciam a habilidade de se poupar a cóclea.

Pacientes tratados com radioterapia somente não desenvolveram perda auditiva durante o estudo, exceto os pacientes submetidos à derivação ventricular e pacientes com tumores de localização supratentorial. Embora preliminar, o estudo demonstrou que a perda auditiva induzida pela radioterapia isolada pode não ser uma preocupação primária durante os primeiros anos após o tratamento. Também foi possível identificar um grupo com maior risco de desenvolver PANS precoce, cuja influência foi maior nos pacientes que receberam quimioterapia, naqueles que foram submetidos à derivação ventricular e pacientes com tumores de localização infratentorial.

Os pesquisadores notaram que a quimioterapia influenciou a audição em todas as frequências. O efeito foi mais predominante nos pacientes com derivação ventricular e foi potencializado pela dose de radiação na cóclea. Foi notada que a melhora na audição é possível, principalmente em alguns pacientes com tumores de localização infratentorial que tiveram dano transitório durante a cirurgia, em que pese terem recebido altas doses de radiação coclear.

Com os dados do estudo, a sugestão foi de se manter a dose média coclear abaixo de 32 Gy, durante um período de tratamento de seis semanas (Merchant et al., 2004).

Outro estudo, também realizado pelo do *St. Jude Children's Research Hospital*, analisou a perda auditiva após a radioterapia conformacional em crianças com tumores cerebrais, com especial atenção ao efeito da dose coclear. A grande vantagem da publicação foi excluir pacientes que haviam sido submetidos à quimioterapia baseada em cisplatina, devido a seu conhecido potencial ototóxico; o que propicia conclusões mais precisas a respeito do efeito da radiação neste grupo específico de pacientes.

Foram estudadas 78 (155 ouvidos) crianças com tumores cerebrais localizados (ependimoma, craniofaringioma e glioma de baixo grau), tratadas entre 1997 e 2001, com seguimento mínimo de 48 meses. 25 pacientes da análise foram submetidos à derivação ventricular. Todos os pacientes foram submetidos à audiometria antes do tratamento, e a cada seis meses após o término da radioterapia conformacional. O estudo se baseou em um desenho longitudinal prospectivo com audiometrias em uma coorte grande de pacientes pediátricos.

Houve correlação significativa entre a dose de radiação recebida e a incidência de PANS nos pacientes pediátricos com tumores cerebrais. A incidência de perda auditiva foi de 14% na população estudada, com seu início mais freqüente entre 3 a 5 anos após o término da radioterapia conformacional, sendo pouco freqüente antes de 18 meses do decurso do término da radioterapia. A incidência de perda auditiva foi menor nos pacientes cuja dose coclear média ficou abaixo de 30 Gy, com aumento importante em doses acima de 40-45 Gy. O risco foi maior nas freqüências mais altas (6-8 Hz)

Conclui-se, por conseguinte, neste estudo que nem toda criança ou cóclea desenvolve perda auditiva quando submetida a tratamento com radioterapia, mesmo com uma dose relativamente alta de radiação; uma vez que 30 cócleas de 23 pacientes receberam mais de 50 Gy, sendo que somente 14 desenvolveram perda auditiva, ao passo que 16 permaneceram normais à audiometria. De 11 pacientes que receberam dose maior que 50 Gy em ambas as cócleas, 4 desenvolveram PANS em ambos os ouvidos, 3 em apenas um dos ouvidos, e 4 mantiveram audição normal em todas as frequências, pelo menos até o último seguimento (48-60 meses) após a radioterapia conformacional.

Os autores concluíram que outros fatores afetam a susceptibilidade ao dano induzido pela radiação, como a idade ao diagnóstico, tipo histológico, necessidade de derivação ventricular entre outros; no entanto, não existe atualmente um preditor forte de ototoxicidade em um cenário individual para um paciente específico, além da dose recebida pela cóclea.

Para se minimizar o risco de PANS após a radioterapia, os autores recomendam uma dose cumulativa na cóclea menor que 35 Gy nos pacientes tratados com dose de 54 a 59.4 Gy em fracionamento convencional (Hua et al., 2008).

Como demonstrado acima, tanto a quimioterapia baseada em platina como a radioterapia, quando utilizadas de maneira isolada, apresentam grande potencial de perda auditiva em longo prazo. A ototoxicidade tem se mostrado ainda mais significativa quando a radioterapia e quimioterapia baseada em

platina são usadas em conjunto. Vários estudos demonstraram esse dano potencial em adultos submetidos ao tratamento com quimiorradioterapia nos tumores de cabeça e pescoço, contudo, não foi possível definir um limite de dose coclear para o tratamento combinado (Oh et al., 2004; Chan et al., 2009; Hitchcock et al., 2009).

Na presente experiência, todos os pacientes receberam radioterapia crânio-espinhal na primeira fase, seguida por reforço de dose na fossa posterior e/ou leito tumoral com IMRT. Foram analisadas as doses de radiação mínima, máxima, média e mediana recebidas pela cóclea, cujos valores medianos foram de: 3785 (589,4 to 4758,2), 4832,5 (3724 to 5447,9), 4366,5 (2808,5 to 5097,3) e 4360,5 (2878 to 5031,1), respectivamente.

A análise univariada com o *t-test* não demonstrou correlação significativa entre as doses médias recebidas pela cóclea e a perda auditiva, ao passo que a análise multivariada com o modelo de regressão logística reduzido demonstrou que a dose mediana recebida pela cóclea foi fator significativo para a probabilidade de desenvolver perda auditiva grave ($p = 0,012$). Utilizando o ajuste da regressão logística a partir dos pontos de corte determinados pela curva ROC, foi possível estabelecer um valor de corte para a dose mediana de radiação recebida pela cóclea. Pacientes que receberam uma dose mediana maior que 4284 cGy apresentaram maior probabilidade de perda auditiva grave ($p = 0,063$).

Os resultados deste trabalho estão de acordo com a literatura mundial e ressaltam a importância de se tentar reduzir ao máximo a dose de radiação

recebida pela cóclea, no intuito de se minimizar a ocorrência de perda auditiva grave.

5.4 Correlação entre a ototoxicidade e o meduloblastoma

Os pacientes portadores de meduloblastoma apresentam risco bastante elevado de desenvolvimento de PANS, eis que compartilham fatores de risco importantes, como idade, uso de quimioterapia baseado em platina, radioterapia cerebral e necessidade de derivação ventricular, assim como intervenções neurocirúrgicas prévias. Embora a PANS seja uma complicação que acarrete importante queda na qualidade de vida, desenvolvimento neuro-cognitivo e convívio social, poucos estudos relataram o efeito de se minimizar a dose na cóclea destes pacientes.

Com a redução do volume irradiado na segunda fase de toda a fossa posterior para somente o leito tumoral, foi possível reduzir pelo menos 10% o volume cerebral irradiado, contudo o aparelho auditivo continua no campo de radiação, recebendo toda a dose prescrita, quando se utiliza a radioterapia convencional (Paulino et al., 2000).

A radioterapia conformacional utiliza o planejamento computadorizado com imagens obtidas com a TAC, onde é possível contornar as estruturas normais próximas ao tumor e estimar a dose de radiação recebida pelas mesmas. Com isso, se tornou possível modificar os campos de radiação, no

intuito de se minimizar a dose recebida pela cóclea. Fukunaga-Johnson et al. (1998) conseguiram reduzir a dose recebida pela cóclea para 65% da dose prescrita utilizando um par de campos oblíquos posteriores para se tratar a fossa posterior enquanto Paulino et al. (2000) conseguiram uma redução similar utilizando um par de campos oblíquos posteriores somados a um campo vertical, no entanto ambos pesquisadores não analisaram se o uso da radioterapia conformacional levou a um índice menor de ototoxicidade (Fukunaga-Johnson, 1998; Paulino et al., 2000).

A Intensidade Modulada do Feixe ou *Intensity-modulated radiation therapy* (IMRT) é uma nova tecnologia para radioterapia conformacional que utiliza o planejamento inverso e a liberação de radiação controlada por computador. A grande vantagem da técnica é sua habilidade de irradiar precisamente o volume alvo enquanto se poupa relativamente os tecidos vizinhos como a cóclea e o oitavo par. Desta maneira, é possível escalonar a dose no tumor, promovendo um melhor controle local, simultaneamente minimizando a morbidade relacionada ao tratamento (Teh et al., 1999).

Pesquisadores da Universidade do Texas foram os primeiros a publicar os potenciais benefícios da IMRT no tratamento do meduloblastoma. Foram analisados 26 pacientes submetidos ao tratamento com radioterapia, sendo que 11 desses haviam sido submetidos à radioterapia convencional na segunda fase com campos paralelos, e os demais à radioterapia com IMRT.

Quando comparado ao tratamento convencional, a IMRT irradiou 68% da dose prescrita no aparelho auditivo com uma dose média de 36,7 e 54,2 Gy respectivamente e um valor de p significativo ($p < 0,001$).

O seguimento médio com avaliação audiométrica foi de 51 meses no grupo de radioterapia convencional, e 18 meses no grupo de IMRT. Quando a função auditiva foi analisada, após o término da radioterapia, e antes do tratamento com cisplatina, nenhum dos 15 pacientes do grupo de IMRT apresentava déficit auditivo detectável. Com a continuidade do seguimento, 47% dos pacientes do referido grupo não demonstravam nenhum sinal de perda auditiva e 27% dos pacientes apresentavam perda grau 1, de acordo com o POG, o que não compromete o limiar de fala normal. Treze por cento dos pacientes do grupo de IMRT apresentaram perda considerada grave, ou seja, graus 3 e 4 do POG, ao passo que 82% dos pacientes do grupo convencional apresentaram PANS, sendo que 64% de graus 3 e 4.

O grupo de IMRT demonstrou uma incidência significativamente menor de PANS com relação ao grupo tratado com radioterapia convencional ($p < 0.014$). O desenvolvimento de perdas graus 3 e 4 ocorreu dentro de um tempo mediano de seguimento de 10 meses após o início de quimioterapia com cisplatina. Os limiares auditivos médios foram menores em todas as frequências analisadas no grupo de IMRT, muito embora este grupo de pacientes tenha recebido doses maiores de cisplatina do que o grupo submetido à radioterapia convencional (290 x 220 mg/m²). Duas limitações importantes deste estudo foram o tempo curto de seguimento e o tamanho reduzido da amostra de

pacientes. Na época do estudo, os pesquisadores limitavam a dose na cóclea em 37 Gy (Huang et al., 2002).

Um estudo do MSKCC avaliou a sobrevida e controle local de 34 pacientes (idade média de 9 anos) submetidos a reforço de dose no leito tumoral na fossa posterior com IMRT. Com um seguimento mediano de 45 meses, a sobrevida livre de doença e a sobrevida global foram de 84 e 97% em cinco anos, respectivamente. Não houve recidiva na fossa posterior fora do campo de tratamento na segunda fase.

Análise dosimétrica dos planos de IMRT demonstrou que a cóclea recebeu uma dose média de 53% da dose prescrita na segunda fase. Em termos de comparação, a dose média recebida pela cóclea em um caso representativo, utilizando a técnica conformacional e a convencional, foi de 75 e 100%, respectivamente.

Os pesquisadores puderam analisar audiometrias realizadas antes e depois da radioterapia em 16 pacientes com um seguimento mediano de 12 meses, sendo que 13% dos pacientes apresentaram perda auditiva severa, graus 3 e 4 do POG.

Embora o objetivo principal do estudo não tenha sido analisar especificamente a ototoxicidade, foi possível verificar a vantagem que a IMRT acarreta em diminuir a dose de radiação recebida pela cóclea e consequentemente, em reduzir a incidência de perda auditiva grave (Polkinghom et al., 2008).

Paulino et al. atualizaram recentemente, os dados do estudo realizado pela Universidade do Texas em 2002. O objetivo principal do mesmo foi relatar a incidência de ototoxicidade nos pacientes com diagnóstico de meduloblastoma tratados com radioterapia crânio-espinhal seguido de reforço de dose na fossa posterior e/ou no leito tumoral utilizando a IMRT.

De 1998 a 2006, foram analisados 44 pacientes pediátricos, com idade média de 9 anos, no momento da radioterapia. A categoria de risco foi baixo em 33 pacientes e alta em 11. Os pacientes foram tratados com máxima ressecção possível, seguida de radioterapia crânio-espinhal e reforço de dose na fossa posterior e/ou no leito tumoral com IMRT e quimioterapia baseada em platina.

Com relação à cóclea, o limite de dose utilizado foi em geral 40% da dose do reforço de dose com IMRT. Nos pacientes recebendo radioterapia crânio-espinhal, com doses de 23.4 e 36 Gy, esse limite foi de aproximadamente 37 e 45 Gy, respectivamente. Todos os pacientes receberam quimioterapia com cisplatina com uma dose média de 300 mg/m², sendo que foi necessária redução de 50% da dose em 11 pacientes, devido a toxicidade auditiva precoce.

A dose média recebida pela cóclea foi maior nos pacientes estratificados como alto risco em comparação com aqueles de baixo risco (43 x 35.3 Gy). Não houve diferenças na dose cumulativa de cisplatina entre os grupos.

Analisando o grau de ototoxicidade, após um seguimento mediano de 44 meses, 11 pacientes (25%) não desenvolveram perda auditiva em nenhum ouvido ao passo que 11 pacientes (25%) apresentaram perda auditiva graus 3 e

4 do POG, sendo que nenhum paciente apresentou perda auditiva ao término da radioterapia e antes do início de quimioterapia com cisplatina. O tempo médio para o surgimento de perda auditiva graus 3 e 4 do POG foi de 8.5 meses (3 a 77) após o término da radioterapia.

Houve correlação significativa na dose média recebida pela cóclea com o grau de ototoxicidade, com a dose média aumentando com a gravidade da perda auditiva ($p = 0.027$). A dose coclear não excedeu 43 Gy em 29 ouvidos com função auditiva normal. Os pesquisadores não encontraram associação significativa entre o grau de PANS com as seguintes variáveis analisadas: sexo, idade, grupo de risco, dose de cisplatina e uso de amifostina.

A dose cumulativa de cisplatina não se correlacionou com o grau de ototoxicidade neste estudo. Segundo os autores, este fato pode ter sido decorrência da diminuição de dose da cisplatina quando toxicidade grau 3 foi encontrada. Portanto, pacientes com perda auditiva abaixo do grau 3 tiveram uma dose cumulativa de cisplatina maior.

Um fator digno de nota neste estudo foi a correlação da dose média recebida pela cóclea com o grau de ototoxicidade. Quanto maior a dose média recebida pela cóclea, maior foi a severidade da perda auditiva, sendo que todos os ouvidos com audição normal, receberam dose coclear menor que 43 Gy. Crianças com disseminação tumoral receberam uma dose coclear maior devido à dose crânio-espinhal mais elevada.

Neste estudo, a sobrevida livre de doença e global não foram analisadas. Até o fechamento do estudo, nenhum caso de segunda neoplasia induzida pela

radioterapia, foi encontrado nestes pacientes. A primeira publicação dos autores em 2002 havia sido alvo de críticas, devido ao pequeno número de pacientes (15) e o tempo de seguimento curto (18 meses). Esta atualização, com um tempo de seguimento maior, obteve uma incidência de 25% de perda auditiva severa, demonstrando o benefício da IMRT em reduzir a ototoxicidade mesmo em longo prazo (Paulino et al., 2010).

Na nossa casuística, 17% (7) dos pacientes apresentaram perda auditiva grave (graus 3 e 4), ao passo que 28,2% (11) não apresentaram déficit auditivo e foram classificados como grau 0 pelo POG. Quarenta e seis vírgula três por cento dos (19) pacientes apresentaram perda grau 1 e 10,3% (4) tiveram perda grau 2. A perda auditiva grave foi incomum com doses medianas na cóclea superior a 4284 cGy.

A maioria dos pacientes no estudo foram classificados como alto risco, o que é incomum em outras séries. Desta maneira, a maioria dos pacientes recebeu uma dose de radiação maior na cóclea, haja vista que a dose de radiação crânio-espinhal também é mais elevada. É difícil verificar se o grau de envolvimento tumoral ou a dose coclear foram os responsáveis pela ototoxicidade, porquanto estas variáveis estão correlacionadas. Como nenhum paciente apresentava evidência de acometimento tumoral no aparelho auditivo, e não houve diferença significativa de perda auditiva entre os grupos de risco, é mais provável que uma dose média na cóclea maior seja a responsável por um nível mais elevado de perda auditiva.

Outra complicação em potencial quanto ao uso da IMRT em crianças diz respeito ao desenvolvimento de segunda neoplasia devido ao volume maior de tecido normal irradiado com baixas doses. Até o presente momento, nenhum paciente da nossa série desenvolveu uma segunda neoplasia relacionada ao tratamento, embora o tempo de seguimento seja curto para analisar tal questão. Atualmente, investiga-se o uso de prótons, com o escopo de se reduzir a incidência de tumores radio-induzidos na população pediátrica (Miralbell et al., 2002; Hall, 2006).

Importante notar como nossos resultados foram bastante semelhantes ao trabalho publicado por Paulino et al. (2010), no qual foi obtida uma incidência de perda auditiva graus 3 e 4 em 25% das crianças estudadas, após um seguimento mediano de 41 meses, e tempo médio de surgimento de 8,5 meses. No nosso estudo, não foi possível analisar o tempo médio de surgimento da perda auditiva, tendo em vista que nem todos os pacientes fizeram seguimento de maneira adequada com audiometria. Somente o último exame foi considerado, sendo inclusive, necessária a convocação de vários pacientes para auxiliarem na pesquisa, mesmo residindo em outras cidades.

O grau de perda auditiva grave situava-se em torno de 60 a 80% dos pacientes em séries antigas realizadas com radioterapia convencional. Nossa série e a publicação de Paulino et al. (2010) demonstram claramente o benefício da IMRT em diminuir a incidência de perda auditiva grave neste grupo de pacientes em comparação ao tratamento convencional.

5.5 Correlação entre o volume de ouvido contornado durante o planejamento inverso e a ototoxicidade

Até o presente momento, nenhum estudo publicado, cujo objeto tenha sido avaliar a ototoxicidade em crianças ou adultos com tumores cerebrais, analisou a correlação entre o volume do aparelho auditivo contornado no planejamento inverso de IMRT com a perda auditiva.

Os primeiros trabalhos publicados sobre o assunto apresentavam divergências nos contornos utilizados. Wolden et al. (2003) e Merchant et al. (2004) contornavam somente a cóclea junto a sua inserção com o osso temporal; ao passo que Hua et al. (2008) não mencionou qual contorno utilizava.

No único trabalho publicado a respeito do assunto especificamente em meduloblastoma, Huang et al. em 2002 contornavam todo o aparelho auditivo no planejamento inverso. Já na atualização dos dados do estudo este ano, somente a cóclea em sua inserção junto ao osso temporal estava sendo contornada (Paulino et al., 2010).

Existe apenas um trabalho na literatura especialmente designado a auxiliar radioncologistas a contornar o ouvido médio e interno durante o planejamento de radioterapia. Pesquisadores da Universidade da Flórida analisaram 15 tomografias de pacientes previamente tratados e analisaram a habilidade de identificar três estruturas do aparelho auditivo: o ouvido médio, o

aparelho vestibular e a cóclea. O objetivo do estudo foi identificar referências anatômicas que auxiliassem o contorno das estruturas do ouvido médio e interno, bem como estabelecer valores de referência para o volume e distância axial máxima destas estruturas.

Foram analisadas 15 tomografias de pacientes tratados previamente com radioterapia. O ouvido médio, o sistema vestibular e a cóclea foram identificados e seus volumes e dimensões calculados. O canal auditivo interno dentro da porção petrosa do osso temporal foi a principal estrutura na identificação da cóclea e do sistema vestibular. O plano do canal auditivo interno é a principal referência para se distinguir a cóclea do sistema vestibular, estando este, localizado posterior ao plano, enquanto aquela se localiza anteriormente ao plano.

Utilizando imagens axiais de 3 a 5mm, o volume médio do ouvido médio, do aparelho vestibular e da cóclea foi de 0,58 cm³, 0,44 cm³, e 0,14 cm³, respectivamente. A distância axial máxima entre os contornos foi de 1,57 cm³ para o ouvido médio, 1,10 cm³ para o aparelho vestibular, e 0,69 cm³ para a cóclea. Foi utilizada uma espessura de 5mm nos cortes nas cinco crianças do estudo (Pacholke et al., 2005).

É importante a distinção entre o volume de ouvido contornado na IMRT, eis que o aparelho auditivo é complexo e suas estruturas apresentam sensibilidades distintas à radiação. Acredita-se que a cóclea seja mais sensível à radiação do que outras estruturas responsáveis pela audição, como o conduto auditivo e o oitavo par.

A IMRT é utilizada desde 2000 no tratamento de tumores cerebrais em crianças em nosso serviço. Cada prontuário foi analisado individualmente, e foi possível notar grandes variações entre os volumes do aparelho auditivo contornados pelos médicos assistentes do serviço.

O volume médio de aparelho auditivo contornado no planejamento inverso dos 41 pacientes foi de 2 cm^3 ($0,4\text{-}9 \text{ cm}^3$). Após análise individual de cada prontuário, se estabeleceu um valor de corte de $0,63 \text{ cm}^3$, considerando-se como somente a cóclea contornada nos volumes abaixo de $0,63$ e todo o aparelho auditivo para os volumes maiores. Nossos dados estão de acordo com a literatura mundial, uma vez que a cóclea apresenta volume médio variando entre $0,13$ a $0,91 \text{ cm}^3$ (Bhandare et al., 2010).

Neste estudo, os volumes de contorno para a cóclea e o aparelho auditivo foram maiores do que os descritos por Pacholke et al. (2005). Um aspecto importante que não foi analisado em detalhe neste trabalho foi a espessura dos cortes utilizados na TAC. Quando a dose no ouvido interno e médio é um fator importante no planejamento, o ideal seria utilizar espessuras de 1 mm , principalmente no osso temporal. Doses médias são dependentes do volume, portanto imagens mais detalhadas irão possivelmente alterar os parâmetros de histograma dose-volume. Este estudo utilizou espessura de 5 mm nos pacientes pediátricos, o que dificulta a visualização de estruturas pequenas. Na presente pesquisa, todos os pacientes fizeram a TAC com corte de 3 mm .

A grande maioria dos pacientes (33) teve como contorno todo o aparelho auditivo, ao passo que em 8 deles foi contornada somente a cóclea. Tanto a análise univariada quanto a multivariada não encontraram alterações com significância estatística quando comparados os dois volumes de contorno.

Os dados atuais indicam que a PANS ocorre dependendo da dose empregada. Ao passo que se adquire um conhecimento maior sobre a tolerância à radiação das estruturas que controlam o ouvido e o equilíbrio, provavelmente se tornará mais importante contornar as estruturas do ouvido de maneira separada.

O presente estudo é o primeiro na literatura a analisar a correlação do volume de aparelho auditivo contornado no planejamento inverso com a ototoxicidade. Podemos concluir com nossos resultados que é seguro desenhar somente a cóclea, não sendo; portanto, necessário contornar todo o aparelho auditivo no planejamento inverso de IMRT, com intuito de se preservar a audição.

6. CONCLUSÕES

Conclusão Primária

1. O reforço de dose com IMRT tem grande potencial em reduzir o índice de ototoxicidade grave nos pacientes pediátricos ao diminuir a dose mediana recebida pelo aparelho auditivo. No nosso estudo, sete pacientes (17%) apresentaram perda auditiva grave, o que está bem abaixo da média obtida com radioterapia convencional (60-70%).

Conclusões Secundárias

2. A ototoxicidade está diretamente relacionada à dose recebida pelo aparelho auditivo. Nosso estudo mostrou que, quando se utiliza o tratamento combinado, deve-se tentar ao máximo reduzir a dose mediana no aparelho auditivo, se possível abaixo de 42 Gy.
3. A quimioterapia com cisplatina continua a ter um papel importante na obtenção de altos índices de sobrevida, mas ainda é um fator significativo independente para o desenvolvimento de perda auditiva grave, conforme demonstrou nosso estudo. As doses cumulativas nos pacientes com meduloblastoma não deve ser maior que 375 mg/m².

4. Não existe diferença na probabilidade de perda auditiva com relação ao volume de aparelho auditivo contornado durante o planejamento inverso com IMRT, sendo seguro contornar somente a cóclea.
5. O reforço de dose com IMRT é seguro e não compromete a sobrevida global dos pacientes. Neste estudo, a sobrevida livre de doença e a sobrevida global foram de 85% e 90%, respectivamente, em 44 meses de seguimento mediano. Estes resultados podem ser considerados excelentes, haja vista o alto número de casos classificados como alto risco em nossa série e estão, portanto, de acordo com a literatura mundial; onde a sobrevida estimada é 85% para os pacientes de baixo risco e 70% para os pacientes de alto risco.

7. REFERÊNCIAS

ALSAC/St Jude's Annual Report – 2007. Available from: <http://www.stjude.org>

Bhandare N, Antonelli PJ, Morris CG, Malayapa RS, Mendenhall WM. Ototoxicity after radiotherapy for head and neck tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;67(2):469-79.

Bhandare N, Jackson A, Eisbruch A, Pan CC, Flickinger JC, Antonelli P, Mendenhall WM. Radiation therapy and hearing loss. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3 Suppl):S50-7.

Carrie C, Hoffstetter S, Gomez F, Moncho V, Doz F, Alapetite C, Murraciale X, Maire JP, Benhassel M, Chapet S, Quetin P, Kolodie H, Lagrange JL, Cuillere JC, Habrand JL. Impact of targeting deviations on outcome in medulloblastoma: Study of the French Society of Pediatric Oncology (SFOP). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;45(2):435-9.

Cancer Trend Progress Report – 2007 Update. Available from: <http://www.cancer.gov>.

Chan SH, Ng WT, Kam KL, Lee MC, Choi CW, Yau TK, Lee AW, Chow SK. Sensorineural hearing loss after treatment of nasopharyngeal carcinoma: a longitudinal analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;73(5):1335-42.

Chen WC, Jackson A, Budnick AS, Pfister DG, Kraus DH, Hunt MA, Stambuk H, Levegrun S, Wolden SL. Sensorineural hearing loss in combined modality treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*. 2006;106(4):820-9.

Chojnacka M, Skowronska-Gardas A. Medulloblastoma in childhood: impact of radiation technique upon the outcome of treatment. *Pediatr Blood Cancer*. 2004;42(2):155-60.

Douglas JG, Barker JL, Ellenbogen RG, Geyer JR. Concurrent chemotherapy and reduced-dose cranial spinal irradiation followed by conformal posterior fossa tumor bed boost for average-risk medulloblastoma: efficacy and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58(4):1161-4.

Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, Shank B, Solin LJ, Wesson M. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;21(1):109-22.

INCA. Estimativa 2008 – incidência de câncer no Brasil. Disponível em: <http://www.inca.gov.br>.

Fouladi M, Chintagumpala M, Ashley D, Kellie S, Gururangan S, Hassall T, Gronewold L, Stewart CF, Wallace D, Broniscer A, Hale GA, Kasow KA, Merchant TE, Morris B, Krasin M, Kun LE, Boyett JM, Gajjar A. Amifostine protects against cisplatin-induced ototoxicity in children with average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol*. 2008;26(22):3749-55.

Freemann CR, Farmer J-P, Taylor RE. Central nervous system tumors in children. In: Perez C, Brady L, Halperin E, Schmidt-Ullrich R, editors. *Principles and practice of radiation oncology*. 4th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p.2206-37.

Fukunaga-Johnson N, Sandler HM, Marsh R, Martel MK. The use of 3D conformal radiotherapy (3D CRT) to spare the cochlea in patients with medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;41(1):77-82.

Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D, Kellie S, Kun LE, Merchant TE, Woo S, Wheeler G, Ahern V, Krasin MJ, Fouladi M, Broniscer A, Krance R, Hale GA, Stewart CF, Dauser R, Sanford RA, Fuller C, Lau C, Boyett JM, Wallace D, Gilbertson RJ. Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St. Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2006;7(10):813-20.

Grau C, Moller K, Overgaard M, Overgaard J, Elbrønd O. Sensori-neural hearing loss in patients treated with irradiation for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;21(3):723-8.

Grau C, Overgaard J. Postirradiation sensorineural hearing loss: a common but ignored late radiation complication. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;36(2):515-7.

Hitchcock YJ, Tward JD, Szabo A, Bentz BG, Shrieve DC. Relative contributions of radiation and cisplatin-based chemotherapy to sensorineural hearing loss in head-and-neck cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73(3):779-88.

Hua C, Bass JK, Khan R, Kun LE, Merchant TE. Hearing loss after radiotherapy for pediatric brain tumors: effect of cochlear dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72(3):892-9.

Huang E, Teh BS, Strother DR, Davis QG, Chiu JK, Lu HH, Carpenter LS, Mai WY, Chintagumpala MM, South M, Grant WH 3rd, Butler EB, Woo SY. Intensity-modulated radiation therapy for pediatric medulloblastoma: early report on the reduction of ototoxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52(3):599-605.

Jones A, Innes GS. Cerebrospinal irradiation for medulloblastoma. *Br J Radiol.* 1957;30(359):590-2.

Knight KRG, Kraemer DF, Neuwelt EA. Ototoxicity in children receiving platinum chemotherapy: Underestimating a commonly occurring toxicity that may influence academic and social development. *J Clin Oncol.* 2005;23(34):8588-96.

Kolinsky DC, Hayashi SS, Karzon R, Mao J, Hayashi RJ. Late onset hearing loss: a significant complication of cancer survivors treated with cisplatin containing chemotherapy regimens. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2010;32(2):119-23.

Kortmann, RD, Köhl, J, Timmermann, B, Mittler U, Urban C, Budach V, Richter E, Willich N, Flentje M, Berthold F, Slavc I, Wolff J, Meisner C, Wiestler O, Sörensen N, Warmuth-Metz M, Bamberg M. Postoperative neoadjuvant chemotherapy before radiotherapy as compared to immediate radiotherapy followed by maintenance chemotherapy in the treatment of medulloblastoma in

childhood: results of the German prospective randomized trial HIT '91. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;46(2):269-79.

Kun LE. Tumors of the posterior fossa and the spinal canal. In: Halperin E, Constine L, Tarbell N, Kun L, editors. *Pediatric radiation oncology*. 4th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p.89-133.

Kretschmar CS, Warren MP, Lavally BL, Dyer S, Tarbell NJ. Ototoxicity of preradiation cisplatin for children with central nervous system tumors. *J Clin Oncol*. 1990;8(7):1191-8.

Kwong DL, Wei WI, Sham JS, Ho WK, Yuen PW, Chua DT, Au DK, Wu PM, Choy DT. Sensorineural hearing loss in patients treated for nasopharyngeal carcinoma: a prospective study of the effect of radiation and cisplatin treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;36(2):281-9.

Lampe I, Macintyre RS. Experiences in the radiation therapy of medulloblastoma of the cerebellum. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1954;71(4):659-68.

Low WK, Toh ST, Wee J, Fook-Chong SM, Wang DY. Sensorineural hearing loss after radiotherapy and chemoradiotherapy: a single, blinded, randomized study. *J Clin Oncol*. 2006;24(12):1904-9.

Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constine LS, Eisbruch A, Bentzen SM, Nam J, Deasy JO. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3 Suppl):S10-9.

Merchant TE, Ming-Hsien W, Haida T, Lindsley KL, Finlay J, Dunkel IJ, Rosenblum MK, Leibel SA. Medulloblastoma: long-term results for patients treated with definitive radiation therapy during the computed tomography era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;36(1):29-35.

Merchant TE, Happersett L, Finlay JL, Leibel SA. Preliminary results of conformal radiation therapy for medulloblastoma. *Neuro Oncol*. 1999;1(3):177-87.

- Merchant TE, Gould CJ, Xiong X, Robbins N, Zhu J, Pritchard DL, Khan R, Heideman RL, Krasin MJ, Kun LE. Early neuro-otologic effects of three-dimensional irradiation in children with primary brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58(4):1194-207.
- Merchant TE, Kun LE, Krasin MJ, Wallace D, Chintagumpala MM, Woo SY, Ashley DM, Sexton M, Kellie SJ, Ahern V, Gajjar A. Multi-institution prospective trial of reduced-dose craniospinal irradiation (23.4 Gy) followed by conformal posterior fossa (36 Gy) and primary site irradiation (55.8 Gy) and dose-intensive chemotherapy for average-risk medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70(3):782-7.
- Miettinen S, Laurikainen E, Johansson R, Minn H, Laurell G, Salmi TT. Radiotherapy enhanced ototoxicity of cisplatin in children. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1997;529:90-4.
- Miralbell R, Bleher A, Huguenin P, Ries G, Kann R, Mirimanoff RO, Notter M, Nouet P, Bieri S, Thum P, Toussi H. Pediatric medulloblastoma: radiation treatment technique and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;37(3):523-9.
- National Cancer Institute. *Drug dictionary*. Available from: www.cancer.gov.
- Oh YT, Kim CH, Choi JH, Kang SH, Chun M. Sensory neural hearing loss after concurrent cisplatin and radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol*. 2004;72(1):79-82.
- Pacholke HD, Amdur RJ, Schmalfuss IM, Louis D, Mendenhall WM. Contouring the middle and inner ear on radiotherapy planning scans. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68(5):1320-5.
- Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, Rorke-Adams L, Burger PC, Robertson PL, Bayer L, LaFond D, Donahue BR, Marymont MH, Muraszko K, Langston J, Sposto R. Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant

chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(25):4202-8.

Pan CC, Eisbruch A, Lee JS, Snorrason RM, Ten Haken RK, Kileny PR. Prospective study of inner ear radiation dose and hearing loss in head-and-neck cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;61(5):1393-402.

Park JL, Kim SH, Olch AJ, Villablanca J, Erdreich-Epstein A, Lavey RS. Whole posterior fossa boost using intensity-modulated radiation therapy (IMRT) in pediatric medulloblastoma results in decreased ototoxicity and greater cisplatin dosing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;60:S261-2.

Paterson E, Farr RF. Cerebellar medulloblastoma: treatment by irradiation of the whole central nervous system. *Acta Radiol*. 1953; 39(4): 323–336.

Paulino AC, Saw CB, Wen BC. Comparison of posterior fossa and tumor bed boost in medulloblastoma. *Am J Clin Oncol*. 2000;23(5):487-90.

Paulino AC, Lobo M, Teh BS, Okcu MF, South M, Butler EB, Su J, Chintagumpala M. Ototoxicity after intensity-modulated radiation therapy and cisplatin-based chemotherapy in children with medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;78(5):1445-450.

Plowman PN. Post-radiation sensorineuronal hearing loss. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;52(3):589-92.

Polkinghorn WR, Dunkel IJ, Souweidane MM, Khakoo Y, Lyden DC, Gershon TR, Gilheeney SW, Chen WC, Wolden SL. Outcomes using IMRT tumor-bed boost for medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72(1):S79-S80.

Rademaker-Lakhai JM, Crul M, Zuur L, Baas P, Beijnen JH, Simis YJW, Van Zandwijk N, Schellens JHM. Relationship between cisplatin administration and the development of ototoxicity. *J Clin Oncol*. 2006;24(6):918-24.

Reddel RR, Kefford RF, Grant JM, Coates AS, Fox RM, Tattersall MH. Ototoxicity in patients receiving cisplatin: importance of dose and method of drug administration. *Cancer Treat Rep.* 1982;66(1):19-23.

Ris MD, Packer R, Goldwein J, Jones-Wallace D, Boyett JM. Intellectual outcome after reduced-dose radiation therapy plus adjuvant chemotherapy for medulloblastoma: a Children's Cancer Group Study. *J Clin Oncol.* 2001;19(15):3470-6.

Schaefer SD, Wright CG, Post JD, Frenkel EP. Cis-platinum vestibular toxicity. *Cancer.* 1981;47(5):857-9.

Schell MJ, McHaney VA, Green AA, Kun LE, Hayes FA, Horowitz M, Meyer WH. Hearing loss in children and young adults receiving cisplatin with and without prior cranial irradiation. *J Clin Oncol.* 1989;7(6):754-9.

Schot LJ, Hilgers FJ, Keus RB, Schouwenburg PF, Dreschler WA. Late effects of radiotherapy on hearing. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1992;249(6):305-8.

Soomal R, Mosleh-Shirazi MA, Saran F, Brada M. What is the cost of cochlea avoidance in paediatric medulloblastoma? Evaluation of 3D conformal and IMRT planning techniques for the posterior fossa boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;54(2):S81.

Tarbell NJ, Smith AR, Adams J, Loeffler JS. The challenge of conformal radiotherapy in the curative treatment of medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;46(2):265-6.

Taylor RE, Bailey CC, Robinson KJ, Weston CL, Ellison D, Ironside J, Lucraft H, Gilbertson R, Tait DM, Saran F, Walker DA, Pizer BL, Lashford LS. Impact of radiotherapy parameters on outcome in the International Society of Paediatric Oncology/United Kingdom Children's Cancer Study Group PNET-3 Study of preradiotherapy chemotherapy for M0-M1 medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;58(4):1184-93.

Teh BS, Woo SY, Butler EB. Intensity modulated radiation therapy: a new promising technology in radiation oncology. *Oncologist*. 1999;4(6):433-42.

Van der Hulst RJ, Dreschler WA, Urbanus NA. High frequency audiometry in prospective clinical research of ototoxicity due to platinum derivatives. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1998;97(2 Pt 1):133-7.

Van der Putten L, de Bree R, Plukker JT, Langendijk JA, Smits C, Burlage FR, Leemans CR. Permanent unilateral hearing loss after radiotherapy for parotid gland tumors. *Head Neck*. 2006;28(10):902-8.

Walker DA, Pillow J, Waters KD, Keir E. Enhanced cis-platinum ototoxicity in children with brain tumors who have received simultaneous or prior cranial irradiation. *Med Pediatr Oncol*. 1989;17(1):48-52.

Walker RW, Allen JC. Treatment of recurrent primary intracranial childhood tumors with cis-diamminedichloroplatinum. *Ann Neurol*. 1983;14(2):371-2.

WHO. Classification of tumors of the central nervous system. 4th ed. Geneva; 2007

Wolden SL, Dunkel IJ, Souweidane MM, Happersett L, Khakoo Y, Schupak K, Lyden D, Leibel SA. Patterns of failure using a conformal radiation therapy tumor bed boost for medulloblastoma. *J Clin Oncol*. 2003;21(16):3079-83.

Zuur CL, Simis YJ, Lansdaal PE, Hart AA, Rasch CR, Schornagel JH, Dreschler WA, Balm AJ. Risk factors of ototoxicity after cisplatin-based chemo-irradiation in patients with locally advanced head-and-neck cancer: a multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68(5):1320-5.