

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE CIRURGIA E ANATOMIA

**USO DO PACLITAXEL COMO POTENCIALIZADOR DA
RADIOTERAPIA EM GLIOMAS MALIGNOS CEREBRAIS**

José Paulo Montemor

Orientador: Prof. Dr. Carlos Gilberto Carlotti Júnior

Ribeirão Preto
2006

Montemor, José Paulo

Uso do Paclitaxel como potencializador da radioterapia em gliomas malignos cerebrais
52 p.: iL; 30 cm

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2006.

Orientador: Prof.Dr. Carlos G. Carlotti Júnior

Palavras-chave: 1. Paclitaxel 2. Gliomas malignos
3. Radioterapia

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação de Clínica Cirúrgica do Departamento de Cirurgia e Anatomia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Distribuição dos pacientes segundo tipo histológico e paclitaxel

Tabela 2- Localização tumoral

Tabela 3- Distribuição tumoral conforme o sexo

Tabela 4- Número de cirurgias realizadas durante o tratamento

Tabela 5- Número de radiocirurgias realizadas durante o tratamento

Tabela 6- Média de sobrevida dos pacientes

Tabela 7- Efeitos colaterais com o uso do paclitaxel

Tabela 8- Variação laboratorial com o uso do paclitaxel

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1- Distribuição segundo as idades dos pacientes dos Grupos I e II

Gráfico 2- Curva comparativa de sobrevida do total de pacientes tratados com e sem paclitaxel

Gráfico 3- Curva comparativa de sobrevida dos pacientes com astrocitoma anaplásicos, tratados com e sem paclitaxel

Gráfico 4- Curva comparativa de sobrevida dos pacientes com glioblastoma multiforme, tratados com e sem paclitaxel

LISTA DE SIGLAS

| | |
|------------------|---------------------------------|
| A A | Astrocitoma Anaplásico |
| B R W | Brown Roberts Wells |
| cGy | Centigrade |
| Co ⁶⁰ | Cobalto 60 |
| G B M | Glioblastoma Multiforme |
| G T C | Guill Thomaz Cosman |
| K P S | Karnofsky Performance Status |
| LINAC | Acelerador Linear de Partículas |
| RM | Ressonância Magnética |
| TC | Tomografia Computadorizada |
| WHO | Organização Mundial de Saúde |

*À minha esposa, Eliana, pelo apoio,
carinho, compreensão e paciência,
durante o desenvolvimento desta obra.*

*Aos meus filhos, Marcelo, Priscila e Camila,
pelo incentivo e presença constante em
todos os momentos.*

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Carlos Gilberto Carlotti Júnior**, pela presença constante como, amigo colaborador e orientador, durante o desenvolvimento deste trabalho.

Ao **Prof. Dr. Benedicto Oscar Colli**, pelo apoio e confiança.

Ao **Prof. Dr. Carlos Roberto Monti**, pelo incentivo e amizade.

À **Srta. Márcia Aparecida Baratella**, pela presença constante em todos os momentos.

Às amigas da Secretaria do Departamento de Cirurgia e Anatomia, sempre prontas à ajuda, quando necessário.

Aos funcionários e médicos do Instituto do Radium, pela colaboração.

Aos amigos do Laboratório de Biologia Molecular da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP, pela amizade e carinho.

Ao Departamento de Cirurgia e Anatomia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP, pela oportunidade do desenvolvimento deste trabalho.

EPÍGRAFE

*“A mente que se abre a uma nova idéia
jamais volta ao seu tamanho original”*

Albert Einstein

RESUMO

MONTEMOR, J. P. **Uso do Paclitaxel como potencializador da radioterapia no tratamento dos gliomas malignos cerebrais.** 2006.. Dissertação (Mestrado)-Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2006.

O tratamento dos gliomas malignos cerebrais é um dos grandes desafios da medicina atualmente, pois, apesar do grande avanço no conhecimento destes tumores, o prognóstico de vida dos portadores desta doença é muito ruim. Foram estudados retrospectivamente 61 pacientes com diagnóstico de glioblastoma multiforme ou astrocitoma anaplásico, no período de 1998 a 2002, com o objetivo de avaliar o uso do Paclitaxel como potencializador do tratamento radioterápico destes tumores. Todos os pacientes foram tratados inicialmente com cirurgia para retirada ampla do volume tumoral (mínimo de 80%) seguido de tratamento com radioterapia fracionada e reforço com radiocirurgia estereotáxica. Em caso de crescimento tumoral, após o tratamento inicial dos pacientes com KPS > 70, novo tratamento cirúrgico e nova radiocirurgia foram indicados. Destes 61 pacientes, 32 receberam tratamento com Paclitaxel, na dose de 100mg/m² e 29 pacientes não receberam nenhum tipo de quimioterápico. Os grupos foram comparados, em relação ao tipo histológico, faixa etária, sexo e localização tumoral, não havendo diferenças estatisticamente significantes entre os mesmos. Os pacientes de ambos os grupos tiveram acompanhamento laboratorial antes, durante e após o tratamento com paclitaxel e foram acompanhados até o óbito causado pela doença. Foram excluídos do estudo os portadores de tumor que foram a óbito por outras causas. A análise dos resultados mostrou que não houve diferenças estatísticas em relação à sobrevida média do grupo tratado com Paclitaxel e o grupo sem o tratamento (p=1,000). Da mesma forma, a comparação entre os pacientes com glioblastomas (p=0,8933) e com astrocitomas anaplásicos (p=0,5920) de ambos os grupos não mostrou diferença estatística em relação à sobrevida. O número de craniotomias (p=0,5268) e o número de radiocirurgias (p=0,3666) foram semelhantes estatisticamente. Os estudos laboratoriais realizados durante o tratamento no

grupo que recebeu o paclitaxel, não mostraram alterações que levassem à suspensão do tratamento. A análise dos resultados deste estudo permitiu concluir que o uso do paclitaxel, concomitante ao tratamento radioterápico dos gliomas malignos cerebrais, não mostrou nenhum ganho adicional na sobrevida dos pacientes portadores destes tumores e, pela análise da necessidade de novo tratamento durante o curso da doença, não potencializou os efeitos da radioterapia.

Palavras-chave: Paclitaxel, gliomas malignos, radioterapia

ABSTRACT

MONTEMOR J.P. **Use of Paclitaxel to enhance the radiotherapy effects in the treatment of malignant cerebral gliomas.** 2006. Dissertation (Master) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2006.

Nowadays, the treatment of the malignant cerebral gliomas is one of the greatest challenges for neurosurgeons. Despite of the advance regarding these tumors' knowledge expectance of life for these patients is very bad. The main purpose of this study was to evaluate the use of paclitaxel to enhance the radiotherapy treatment in those tumors. Sixty-one patients with diagnosis for glioblastoma multiforme or anaplastic astrocytoma in the period of 1998 to 2002 were, retrospectively, studied. All patients were initially treated with surgery in order to remove a wide portion of the tumor's volume (minimum of 80%). Then, the patients were treated with fractionated radiotherapy and reinforcement with stereotactic radiosurgery. If there was an increase in the tumor after the initial treatment, the patients with a KPS higher than 70 had new treatment with surgery as well as with radiosurgery. Among the 61 patients, 32 were treated with a 100 mg/m² dose of paclitaxel, and 29 of them did not have any kind of chemotherapy treatment. Comparisons between both regarding to the histological type, age, gender and location of the tumor showed no differences. Patients of both groups had a laboratory follow-up before, during and after the treatment with paclitaxel. All of them were followed until their death, which was caused by the disease. Patients that died from other diseases were not included in the study. The analysis of the results indicated that there were no statistical differences regarding the mean survival time between the groups treated or not treated with paclitaxel ($p=1,000$). Likewise, a comparison between the glioblastomas ($p=0,8933$) and the anaplastic astrocytomas ($p=0,5920$) of both groups did not indicate any statistical difference regarding to the survival time. There was no statistical difference between the number of craniotomies ($p=0,5268$) as well as between the number of radiosurgeries. ($p=0,3666$). The laboratory studies held during the treatment of the group that received the paclitaxel did not show any changes which could lead to cease the treatment. Hence the results led to the conclusion that the treatment of malignant cerebral gliomas

with paclitaxel and radiotherapy treatment at the same time did not give any additional gain in the patients'survival. Regarding to the demand for new treatment throughout the disease, there was no enhance of the radiotherapy effects with the Paclitaxel.

Key words: Paclitaxel, malignant gliomas, radiotherapy.

SUMÁRIO

pág.

RESUMO

SUMMARY

| | |
|--|-----------|
| 1. INTRODUÇÃO | 1 |
| 1.1 GLIOMAS | 2 |
| 1.2 RADIOTERAPIA | 4 |
| 1.3 QUIMIOTERAPIA | 8 |
| 1.4 RADIOSENSIBILIZADORES | 10 |
| 1.5 TAXOL | 11 |
| 2. OBJETIVO | 15 |
| 3. CASUÍSTICA E MÉTODO | 17 |
| 3.1 GRUPOS DE PACIENTES | 18 |
| 3.2 TRATAMENTO CIRÚRGICO | 21 |
| 3.3 PACLITAXEL | 22 |
| 3.4 RADIOTERAPIA | 23 |
| 3.5 RADIOCIRURGIA ESTEREOTÁXICA | 25 |
| 3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA | 27 |
| 4. RESULTADOS | 28 |
| 4.1 SOBREVIDA | 28 |
| 4.2 NÚMERO DE CIRURGAS | 30 |
| 4.3 RADIOCIRURGIA | 31 |
| 4.4 EFEITOS COLATERAIS | 31 |
| 5. DISCUSSÃO | 25 |
| 6. CONCLUSÕES | 27 |
| 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 29 |
| 8. ANEXOS | 30 |

1. INTRODUÇÃO

O tratamento dos tumores cerebrais, especialmente dos gliomas, ainda é um desafio para os neurocirurgiões, pois, apesar de todos os tratamentos disponíveis atualmente e do grande avanço tecnológico na área da neurooncologia, os resultados não são satisfatórios.

Com o objetivo de buscar novas opções de tratamento, estudamos neste trabalho o uso do paclitaxel como agente potencializador da terapia radioterápica em gliomas malignos.

1.1 GLIOMAS

Embora a incidência dos tumores cerebrais seja relativamente baixa, (cerca de 2% de todas as neoplasias do ser humano) seu grau de mortalidade e morbidade é extremamente alto. A sobrevivência de cinco anos dos gliomas malignos mais comuns, os astrocitomas anaplásicos e os glioblastomas, são de 28,2% e 2,9%, respectivamente (BATCHELOR et al., 2004).

As estatísticas norte americanas mostram incidência de tumores primários do sistema nervoso central, entre 2 a 18 casos por 100.000 pessoas por ano, com média variando em torno de 11-12 casos. Segundo a Central de Registro de Tumores Cerebrais dos Estados Unidos (CBTRUS), a média anual de tumores cerebrais malignos é de 6,8 casos por 100.000 pessoas ao ano, sendo que deste total, cerca de 80% são gliomas malignos (BATCHELOR et al., 2004).

Considerando a faixa etária dos pacientes portadores de gliomas malignos, existe crescente prevalência a partir dos 40 anos e queda após os 70 anos de idade. O acometimento de pacientes com etnia branca é maior, quando comparada com a negra, e os homens são mais atingidos que as mulheres (PRESTON, 1999).

A classificação dos tumores do sistema nervoso central é bastante complexa devido aos diferentes tipos celulares que compõem o sistema nervoso, onde cada tipo celular pode transformar-se em um diferente fenótipo anaplásico. Os gliomas com maior incidência são classificados em quatro grandes grupos, segundo a Organização Mundial de Saúde (WHO), em

classificação proposta por Kleihues e Cavenee (2000). Esta classificação é baseada no grau de diferenciação histológica e no comportamento clínico destes tumores. Considerando os graus progressivos de malignidade, os quatro grupos são os seguintes: astrocitoma pilocítico (WHO grau I), astrocitoma de baixo grau (WHO grau II), astrocitoma anaplásico (WHO grau III), e glioblastoma multiforme (WHO grau IV) (BATCHELOR et al., 2004).

Os tumores classificados como grau I, os astrocitomas pilocíticos, estão geralmente localizados nas estruturas da linha média do encéfalo, tais como, ventrículos, tálamos, nervos ópticos e cerebelo e, raramente, tornam-se anaplásicos.

Os astrocitomas de baixo grau (WHO II), embora sejam mais comuns nos hemisférios cerebrais, são encontrados em qualquer região do sistema nervoso, inclusive, na medula espinhal. Estes tumores podem permanecer durante um longo período de tempo sem progressão e circunscritos, ou crescerem de forma difusa e infiltrativa progredindo com anaplasia e se indiferenciando em tumores de maior malignidade.

Os astrocitomas anaplásicos (WHO III) e os glioblastomas (WHO IV) são considerados astrocitomas de alta malignidade, sendo que o glioblastoma é o tumor cerebral maligno mais comum nos adultos (BATCHELOR et al., 2004). Embora do ponto de vista histológico, os dois possam ter alguma semelhança, existem evidências que comprovam que os dois tipos histológicos seguem linhas de tumorigênese moleculares diferentes (DUDAS; REMPEL, 1999). O glioblastoma pode desenvolver-se a partir da progressão de um astrocitoma de baixo grau, ou de um astrocitoma anaplásico, sendo nestes casos chamado de glioblastoma secundário, ou desenvolver-se desde o início como glioblastoma, sendo chamado *de novo*, nomenclatura dada aos glioblastomas primários (ZHU et al., 2005). Embora os astrocitomas anaplásicos e os glioblastomas sejam tumores de alta malignidade, existem algumas diferenças entre esses grupos. O paciente com glioblastoma primário geralmente é mais velho, com história clínica mais curta, com crescimento tumoral mais rápido e pior prognóstico. O glioblastoma secundário, assim como os astrocitomas anaplásicos, afetam faixa etária um pouco mais jovem. Para ser caracterizado como glioblastoma secundário são necessárias evidências radiológicas,

clínicas e moleculares de que existiu anteriormente uma lesão precursora do glioblastoma (BATCHELOR et al., 2004).

Nos últimos anos, com as novas técnicas de neuro-imagem, o conhecimento progressivo da biologia molecular dos tumores e o aprimoramento das técnicas cirúrgicas, o diagnóstico dos gliomas cerebrais malignos tem dado maior alento aos portadores destas neoplasias, apesar do prognóstico continuar sem possibilidade de cura, com complicações e óbito em espaço de tempo relativamente curto. Na literatura, a sobrevida desses pacientes varia entre 10 e 18 meses nos glioblastomas e entre 22 e 36 meses nos astrocitomas anaplásicos (GILES; GONZALES, 1997).

Atualmente os tratamentos mais eficazes para estes tumores são: a cirurgia radical com ressecção tumoral a mais ampla possível (HENTSCHEL; SAWAYA, 2003), radioterapia em altas doses no leito tumoral (KARIM, 2000) e uso de quimioterápicos (STEWART et al., 2002, VOS et al., 2003), principalmente na tentativa da potencialização do tratamento com radioterapia ionizante (URTASUN, 1999)

1.2 RADIOTERAPIA

O tratamento com radioterapia nos tumores cerebrais baseia-se na propriedade ionizante dos diversos agentes de alta energia, que são utilizados para esta forma de tratamento.

As diversas fontes de radiação, encontradas na natureza ou as produzidas pelo homem, emitem energia de diferentes tipos que são absorvidas nos materiais biológicos, onde são transferidas para átomos das células, energizando assim os elétrons destes átomos, levando a um fenômeno conhecido como excitação. Quando a quantidade de energia é muito alta, estes elétrons são lançados para fora de suas órbitas, fenômeno conhecido como ionização.

As fontes de radiação eletromagnéticas compreendem ondas de rádio, ondas curtas, luz infravermelha, luz visível, luz ultra violeta, raios X e raios γ , sendo a radiação X e a radiação γ as únicas que têm energia suficiente para

causar ionização nas células. Estas duas formas de energia agem biologicamente da mesma forma, diferindo entre si apenas em sua origem. A radiação γ , origina-se no núcleo das substâncias radioativas, como no Co^{60} , sendo chamada de intranuclear; a radiação X, também conhecida como radiação extranuclear, tem sua origem na aceleração de elétrons orbitais, produzidos por transferência de energia elétrica nos Aceleradores Lineares de Partículas (LINAC), (SHRIEVE et al., 1999).

Outras formas de energia potencialmente ionizantes, que podem ser utilizadas para o tratamento de tumores com radioterapia, são as chamadas partículas pesadas, tais como, prótons, hélio, íons de neon, e uma forma binária, a chamada terapia por captura de neutrons do boro, que consiste no uso de dois agentes não letais, o boro-10, um isótopo estável, e um neutron de baixa energia que colide com o isótopo, levando à formação de um núcleo de lítio e partículas ionizantes α . Estas formas de tratamento, embora eficazes, necessitam de equipamentos de alta tecnologia e são de custo muito elevado (SHRIEVE et al., 1999).

Os efeitos biológicos da radiação acontecem basicamente no DNA. Embora seu modo de ação não esteja completamente conhecido, podemos classificá-los como sendo de duas formas: a direta, onde a atuação com conseqüente excitação ou ionização ocorre diretamente nos átomos das moléculas celulares e, a indireta, onde a radiação atua nas moléculas celulares, principalmente de água, produzindo radicais livres, que atuam sobre o metabolismo celular.

A ionização atuando de forma direta ou indireta sobre as células pode levar a lesões que se dividem em:

1. Letais, lesões irreversíveis que culminam com a morte celular
2. Subletais, alterações que, sob determinadas condições, são reversíveis pelos mecanismos de reparação celular
3. Potencialmente letais, quando as alterações causadas pela radiação são pequenas, mas podem ser modificadas, levando a alterações mais importantes por condições celulares no período pós-radiação (SHRIEVE et al. 1999).

Vários fatores e substâncias químicas podem modificar os efeitos ionizantes da radiação, sendo que o mais simples e o mais importante é a oxigenação celular. Desde 1912, alguns estudos já demonstravam que células em regime de hipóxia são mais resistentes à ação da radiação, sendo que, em 1930, Mottran demonstrou com detalhes esse fenômeno (HALL, 2000).

Nos tumores, as células vivem em condições variáveis de oxigenação. Desta forma, quando submetidas à ação da radiação, as mais oxigenadas que são mais sensíveis, morrem mais facilmente e as menos oxigenadas morrem em menor número. Após um período sem ação de radiação, as células menos oxigenadas migram para as áreas de maior oxigenação, onde estavam as células mortas, passando a ter um regime de melhor oxigenação. Este fenômeno recebe o nome de reoxigenação.

Durante o ciclo celular, tem-se basicamente quatro fases: a fase “M” ou fase de mitose, onde ocorre a divisão celular, a fase “S” ou fase de síntese, onde ocorre a síntese de DNA, e as fases G1, entre as fase M e S e G2 entre as fases S e M (DIRKS; RUTKA, 1997). Durante o ciclo celular, as alterações genéticas causadas pela radiação ionizante são variáveis, dependendo da etapa do ciclo na qual a célula se encontra (LI et al., 2001). Embora os mecanismos de reparação celular não sejam ainda totalmente claros, há consenso de que durante as fases G2 e M as células são mais radiosensíveis, e nas fases S e G1 as células são mais resistentes à ação da radiação (KING et al., 1999).

Com base nos relatos anteriormente citados, o tratamento radioterápico dos tumores cerebrais é feito de maneira fracionada, com doses diárias e intervalos regulares, para que o tratamento consiga erradicar as células tumorais, pois no período entre as doses é possível ocorrer a reparação das células com lesões subletais, reoxigenação das células em hipóxia, mudança de momento do ciclo celular e repopulação celular.

No tratamento dos tumores com radioterapia, o controle local do crescimento do mesmo é variável e depende de alguns fatores, como o grau de radiosensibilidade e a vulnerabilidade do tecido normal. Eventualmente, a radiação pode causar um grau de anaplasia tumoral maior que a original (KARIM, 2000).

A radiação ionizante pode ser aplicada no tumor de forma extracraniana, com a fonte de radiação localizada à distância da lesão, com direcionamento da radiação em direção ao tumor. Outras formas de radioterapia foram e ainda são utilizadas, como a braquiterapia intersticial, onde uma fonte de radiação na forma de uma pequena semente de iodo ou irídio radioativo é colocada no interior do tumor.

Nos últimos anos houve um grande desenvolvimento na utilização da radioterapia para o tratamento das neoplasias do sistema nervoso a partir do desenvolvimento de novas técnicas de tratamento, principalmente com o uso dos fundamentos da estereotaxia e da melhor qualidade da imagem nos estudos do sistema nervoso. Destacam-se entre estas novas técnicas a radioterapia conformacional e a radioterapia estereotóxica, utilizando sistemas de imagem e planejamento tridimensional (3D). Com este desenvolvimento foram possíveis a aplicação de doses elevadas de radiação no leito tumoral e preservação de áreas não comprometidas no restante do encéfalo (BAUMERT et al., 2003).

Embora não haja indicação para o tratamento dos gliomas malignos com radiocirurgia estereotóxica, pelo seu caráter infiltrativo e pela necessidade de grandes doses de radiação no tecido tumoral, esta técnica tem sido utilizada como complementação do tratamento radioterápico pós-operatório (KONDZIOLKA et al., 1997; ROBERGE; SOUHAMI, 2003) e como opção de radioterapia nos casos de recidiva tumoral (HALL et al., 1995).

Atualmente, o tratamento dos gliomas malignos, baseia-se, na cirurgia radical com tratamento complementar de radioterapia, aplicando-se a maior dose possível de radiação no leito tumoral. Mesmo com toda tecnologia disponível, os resultados do tratamento dos gliomas malignos ainda permanecem muito pobres, apesar de avanços conseguidos nas últimas décadas, principalmente em relação à qualidade de vida desses pacientes (PARNEY et al, 2005).

Os primeiros estudos no tratamento dos tumores cerebrais com radioterapia ocorreram em 1920 (KAYE; LAWS, 2000), porém nesta época os resultados eram catastróficos. Alguns autores publicaram resultados do tratamento combinado dos gliomas cerebrais, com cirurgia, seguida de

radioterapia e quimioterapia, com uma ou mais drogas combinadas. Os resultados mostraram, em seu conjunto, melhor sobrevida nos astrocitomas anaplásicos (G III), porém com pouca alteração na evolução dos Glioblastomas (PRADOS et al, 2000).

1.3 QUIMIOTERAPIA

O objetivo final do tratamento das neoplasias empregando-se drogas com atividade antitumoral é o de diminuir ou eliminar o crescimento das células anaplásicas, impedindo sua multiplicação e desenvolvimento. Vários são os quimioterápicos em uso atualmente, com diversos mecanismos de ação (PHILIPS, 1999).

As drogas antineoplásicas têm sua eficiência baseada numa tríade de fatores:

- a) Ter atividade citotóxica eficiente e seletiva
- b) Atingir o alvo tumoral em altas concentrações para assegurar a atividade citotóxica
- c) Superar os mecanismos normais e adquiridos de resistência celular em relação às suas atividades citotóxicas.

Segundo alguns autores, além da complexidade destes fatores, no sistema nervoso a barreira hemato-encefálica talvez seja a maior restrição encontrada para o tratamento dos gliomas com quimioterápicos (FELLNER, 2002). Segundo VICK et al. (1977) além da barreira hemato encefálica, existiriam outros entraves para o sucesso do uso dos quimioterápicos nos tumores do sistema nervoso, tais como: o tamanho molecular, a solubilidade em gordura e a ionização das drogas, e teriam que ocupar um grau elevado de preocupação no tratamento. Com base nestes fatores, inúmeras drogas antineoplásicas foram utilizadas para o tratamento dos gliomas cerebrais, porém os resultados ainda são insatisfatórios (STEWART et al., 2002).

No tratamento das lesões cerebrais, a via de administração das drogas mais utilizada é a intravenosa, através da qual há distribuição no compartimento intravascular, transferência da mesma pelo endotélio dos vasos tumorais ao compartimento intersticial e, finalmente, entrada nas células através da membrana das células neoplásicas. Outras vias de administração são utilizadas na administração de drogas para o tratamento dos tumores do sistema nervoso central: a intra-arterial, a intratumoral e a intratecal, sendo que esta última utilizada em casos de invasões meníngea e líquórica de neoplasias secundárias (ECKARDSTEIN et al, 2005). Recentemente, uma nova droga, a Temozolamida, foi desenvolvida para a administração por via oral (FRIEDMAN et al., 2000).

As drogas antineoplásicas podem ser agrupadas segundo o seu modo de ação, embora tenham atividades comuns como a interrupção da duplicação do DNA. Os grupos mais importantes de quimioterápicos são:

- a) Agentes alquilantes: drogas que evitam as interações entre as macromoléculas (DNA, RNA e proteínas). Neste grupo encontramos a bleomicina, carmustina (BCNU), decarbazina, lomustina (CCNU), procarbazona e a temozolamida.
- b) Inibidores dos microtúbulos: drogas que se unem aos microtúbulos protéicos durante a metáfase da divisão celular, impedindo seu desenvolvimento com conseqüente interrupção na divisão e morte das células. Neste grupo encontramos a vincristina, o taxol e seus derivados (taxanes).
- c) Agentes antimetabolitos: drogas que atuam inibindo ou interferindo na síntese de enzimas atuantes na síntese de DNA e RNA, tais como, Metrothexate e 5-fluoracil
- d) Agentes análogos da platina: que atuam no DNA celular levando as células a alterações na sua divisão e conseqüente apoptose (RAO, 2004). Faz parte deste grupo a droga mais utilizada no tratamento das lesões do sistema nervoso, a cisplatina, assim como alguns outros derivados: a carboplatina e a oxiplatina (PHILLIPS, 1999).

No grupo dos agentes alquilantes, as nitroureias são os agentes mais utilizados desde o início da década de 60 para o tratamento dos gliomas, em especial a carmustina (BCNU) e a lomustina (CCNU) e, mais recentemente, a temozolamida. A vincristina, que faz parte do esquema PCV (CCNU, procarbazona e vincristina), do grupo dos inibidores dos microtúbulos, é

também uma droga bastante utilizada isoladamente ou associada a outros quimioterápicos no tratamento dos gliomas (LEVIN et al., 2000).

Em função das dificuldades da ação dos agentes quimioterápicos nos gliomas cerebrais, várias associações foram e são utilizadas como adjuvantes em seu tratamento.

1.4 RADIOSSENSIBILIZADORES

Durante o tratamento dos gliomas malignos com radioterapia, é necessário que se consiga altas doses de radiação na lesão, poupando-se ao máximo o tecido cerebral normal, o que nem sempre é possível devido à resistência destas células à radiação. Desta forma, os chamados radiosensibilizadores (URTASUN,1999) compostos que, combinados com a radiação, produzem maior morte das células tumorais, são utilizados durante o tratamento radioterápico, com o intuito de potencializar o efeito da radiação sobre as células neoplásicas (STEEL; PECKHAM, 1979), com preservação das células normais. A maior parte dos agentes quimioterápicos apresentam um efeito adicional ao uso da radioterapia, porém não oferecem diferenças de efeito entre o tecido normal e o tumoral. Devido à toxicidade das drogas e à sobreposição da radiação, poucos são os benefícios na utilização dos medicamentos anticancer mais comumente utilizados nos tratamentos dos gliomas, tais como, a vincristina, a cisplatina, a carmustina e a procarbazine (LEVIN et al., 2000; SEILER et al, 1980). Nos casos em que se visualize que a possibilidade de uma maior dose de radiação na lesão levará a um maior controle do tumor, o uso de radiosensibilizadores poderá ser considerado.

Baseado no conceito de que as drogas antineoplásicas atuam principalmente na síntese protéica, impedindo a divisão celular, as que atuam nas fases G2 e M, onde as células são mais sensíveis à radiação ionizante, teoricamente podem resultar em potencialização dos efeitos desta radiação, com conseqüente aumento no número de mortes das células tumorais. Dois grupos de drogas foram testados como radiosensibilizadoras no tratamento dos gliomas malignos com base nesta hipótese: as sensibilizadoras de células hipóxicas, tais como a metronidazola e a misonidaziola, e as pirimidinas

halogenadas, drogas que se unem ao DNA durante a divisão celular, o que leva a célula a uma menor capacidade de se defender das lesões causadas pela radiação, impedindo, desta forma, a reprodução celular (URTASUN, 1999). Em ambos os grupos, embora ocorresse mais morte celular, os efeitos sobre as células normais foram relativamente importantes, com conseqüente abandono das mesmas, pois o benefício era pequeno em relação aos efeitos colaterais.

No início da década de 90, novos estudos experimentais com um novo quimioterápico, o taxol, mostraram potencialmente bons resultados, devido a sua propriedade de radiosensibilizador (TISHLER et al., 1991, 1992; HEI et al, 1994; GUPTA; DEEN, 1995). Resultados animadores *in vitro*, principalmente nos tumores de ovário e nos melanomas já haviam sido demonstrados com taxol.

1.5 TAXOL

No início da década de 60 o governo norte-americano incentivou cientistas universitários, em sua maioria botânicos, a pesquisar e descobrir novas drogas derivadas de plantas para o tratamento de doenças, onde os medicamentos convencionais não produziam os efeitos desejados. Um destes pesquisadores, Arthur S. Barclay, que estava pesquisando esteróides em plantas, notou que o extrato de uma árvore de origem chinesa, a *Camptotheca Acuminata*, também conhecida como “árvore feliz “ apresentava uma enorme capacidade de induzir a morte de células cancerosas *in vitro*, como jamais uma droga havia sido capaz. A partir desta descoberta, inúmeros pesquisadores passaram a estudar o extrato desta árvore (HARTWELL J.L., PARDUE R., WANI M.).

Em 1962, Monroe Wall isolou o extrato da *Camptotheca* e confirmou seu efeito *in vitro* de induzir a morte de células cancerosas, e deu ao extrato a denominação de K172. O desenvolvimento das pesquisas a partir deste extrato, culminou em 1967, com a droga conhecida como Taxol, combinação do nome genérico do extrato desta família de árvores, “Taxus”, com a terminação “ol”, já

que o K172 apresentava em sua composição um radical álcool. Em 1971, os resultados do estudo desta nova família química foram publicados no *The Journal of American Chemical Society* (WALL. M.) , já com a composição definitiva da estrutura química da droga e os achados *in vitro* de seus efeitos. Em 1975, a Agência Federal Norte-Americana (FDA) de medicamentos liberou o uso da droga para testes em tumores de pulmão e melanoma, sendo que nos primeiros os resultados foram muito pobres, mas nos melanomas alguns resultados foram promissores. Na década de 70, inúmeros pesquisadores ao redor do mundo dedicaram-se ao estudo do taxol, principalmente quanto ao seu mecanismo de ação até que, finalmente, em 1984 a FDA liberou a droga para uso em seres humanos. Os resultados iniciais foram promissores, principalmente em tumores de ovário, resultados que começaram a surgir em 1988. Em 1989 o Congresso Norte Americano autorizou um laboratório privado a comercializar o produto.

Entretanto, a produção do produto foi impedida por um problema logístico, pois não haveria árvores suficientes para a produção comercial. Desde 1980, um grupo francês liderado por Pierre Potier, vinha realizando estudos para a síntese do taxol em laboratório, mas foi em 1988 que este grupo, juntamente com um grupo americano liderado por Robert Holton, sintetizou um produto denominado Taxusin, a primeira droga sintética com as mesmas características do Taxol. Desta forma, a partir de 1994, em acordos comerciais, o taxol pôde ser comercializado em larga escala pelo laboratório Bristol-Myers-Squibb que recebeu o monopólio da comercialização com o nome comercial de Taxol[®]. Outros laboratórios desenvolveram outras drogas sintéticas com as mesmas características, que receberam o nome genérico de paclitaxel (TAXOL a TALE).

Estudos laboratoriais demonstraram que o paclitaxel e seus derivados (taxanes) agem nas células tumorais inibindo sua mitose, através da ligação com a tubulina (DIAZ; ANDREU ., 1993), proteína celular responsável pela formação dos microtúbulos (SCHIFF, 1979), complexos protéicos essenciais quando estáveis, para a duplicação celular (GORBSKY, 1995). Alguns estudos *in vitro* sugerem também que os taxanes possuem ação direta sobre o material nuclear, levando à fragmentação do mesmo e conseqüente aumento da morte

celular (ETIENNE et al., 1999; TERZIS et al., 1997). Através da ação sobre os microtubulos, o paclitaxel bloqueia a divisão celular entre G2 e M (CHOY et al., 1993), que por sua vez é a fase da reprodução celular onde a ação da radiação ionizante seria mais eficaz, levando a maior efeito do tratamento com radiação dos tumores através da radiosensibilização do paclitaxel (MILAS et al., 1999; WEHBE et al., 1998).

Devido à dificuldade da ação isolada *in vivo* do paclitaxel nos gliomas cerebrais, houve um enfoque nas pesquisas utilizando-se a droga como radiosensibilizadora no tratamento pós-operatório com radioterapia (GLANTZ et al., 1995, 1996) e em casos de recidiva tumoral associado a tratamento complementar com radiocirurgia (LEDERMAN et al., 1997, 1998, 2000) ou como tratamento único (PRADOS et al., 1996). Mais recentemente, alguns autores têm estudado *in vitro* maneiras de conseguir uma melhor penetração do paclitaxel através da barreira hemato-liquórica, na tentativa de um melhor efeito no tratamento dos gliomas (HEGEDUS et al., 2004; KOZIARA et al., 2004; DING et al., 2005; ALTINOZ et al., 2006).

Os efeitos colaterais do paclitaxel (LIEBMANN et al., 1993; FETELL et al., 1997), são freqüentes e ocorrem em maior ou menor grau de gravidade, como todas as drogas antineoplásicas e podem resumidos da seguinte forma:

- a) Mielosupressão, efeito mais comum, ocorrendo de forma mais ou menos grave em cerca de 90% dos pacientes que recebem a medicação como tratamento único, embora a maioria não necessite de interromper o esquema de tratamento,
- b) cárdio-vasculares, hipotensão e bradicardia são freqüentes, porém raramente sintomática,
- c) no sistema nervoso causa, com freqüência, neuropatia periférica de intensidade leve e algumas vezes moderada,
- d) sintomas gastro-intestinais, embora não freqüentes, podem ocorrer na forma de náuseas, vômitos e diarreia,
- e) insuficiência hepática, levando ao uso restrito da droga, pois a possibilidade de intoxicação medicamentosa aumenta muito nestes pacientes.

- f) hipersensibilidade à droga, que deve ser levada em conta como qualquer medicamento.

Os estudos clínicos com o paclitaxel são em número reduzido e seus resultados não são conclusivos, quer pelo número de trabalhos existentes, quer pela quantidade de pacientes examinados nos ensaios realizados, o que motivou o interesse pelo presente estudo, levando em conta ainda os aspectos econômicos da droga e por apresentar índices de efeitos colaterais relativamente baixos quando utilizada como radiosensibilizadora (GLANTZ et al., 1995).

2. OBJETIVO

O objetivo do presente estudo foi avaliar, retrospectivamente, o efeito do paclitaxel como sensibilizador da radioterapia no tratamento dos gliomas malignos cerebrais (astrocitomas anaplásicos e glioblastomas) em relação à sobrevida dos pacientes, tratamentos complementares realizados e toxicidade.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram estudados 61 pacientes portadores de gliomas malignos cerebrais, tratados no Instituto do Radium em Campinas, no período de 1998 a 2002, com diagnóstico histológico de astrocitoma anaplásico (WHO III) ou glioblastoma multiforme (WHO IV) Todos os pacientes envolvidos no estudo foram submetidos a tratamento cirúrgico com exérese cirúrgica mínima de 80% do volume tumoral, documentada por exames de imagem no pós-operatório. Pacientes com diagnóstico somente por imagem, biópsia ou com exérese menor de 80% do volume tumoral, não foram considerados no estudo.

O tratamento complementar destes pacientes foi realizado com técnica de radioterapia estereotáxica cerebral ou radioterapia conformacional, seguida de complementação (reforço) com radiocirurgia estereotáxica. Durante o tratamento alguns pacientes foram submetidos à uma nova craniotomia e/ou à uma nova complementação radioterápica com radiocirurgia, dependendo da evolução clínica e dos sinais de crescimento tumoral.

3.1 GRUPOS DE PACIENTES

Os pacientes foram distribuídos em dois grupos, onde se estabeleceu como parâmetro diferencial o uso ou não do paclitaxel como potencializador da radioterapia.

O Grupo I (anexo 1) foi formado por 32 pacientes portadores de astrocitomas anaplásicos e glioblastomas, identificados conforme sexo, idade, número de cirurgias, número de aplicações com radiocirurgia, localização do tumor e sobrevida. Neste grupo todos os pacientes receberam tratamento concomitante com o paclitaxel.

O grupo II (anexo 2) com 29 pacientes, tinha as mesmas características clínicas do grupo I, mas não recebeu tratamento concomitante com o paclitaxel e nenhum outro quimioterápico. Em ambos os grupos o tratamento cirúrgico prévio foi realizado através de craniotomia e exérese mínima de 80% da lesão, avaliados em estudo por RM nos pós-operatório antes do tratamento radioterápico.

Os pacientes receberam ou não o tratamento com paclitaxel de maneira aleatória.

Para melhor diferenciação e estudo da resposta do tratamento em relação ao tipo histológico do tumor, os dois grupos de pacientes foram subdivididos em sub grupos, conforme sua característica histológica.

Dos 32 pacientes que receberam paclitaxel durante o tratamento, 18 eram portadores de glioblastoma e 14 de astrocitomas anaplásicos; dos 29 pacientes que não receberam Paclitaxel, 21 eram portadores de glioblastoma e 8 pacientes de astrocitoma anaplásico (tabela 1).

A comparação desses dois grupos, em relação ao tipo tumoral, através do teste de Fischer, não mostrou diferença significativa ($p= 0,285$).

Tabela 1. Distribuição dos pacientes segundo o tipo histológico e uso do paclitaxel

| | G.B.M. | A.A. | Total |
|-----------------------|---------------|-------------|--------------|
| Com paclitaxel | 18 | 14 | 32 |
| Sem paclitaxel | 21 | 08 | 29 |
| Total | 39 | 22 | 61 |

G.B.M. = glioblastoma multiforme A A = astrocitoma anaplásico

Os 61 pacientes envolvidos no estudo foram distribuídos em tabelas, conforme a localização anatômica do tumor, com e sem uso do paclitaxel (tabela 2).

Tabela 2. Localização tumoral

| | Temporal | Frontal | Parietal | Occipital | Total |
|-----------------------|-----------------|----------------|-----------------|------------------|--------------|
| Com paclitaxel | 15 | 09 | 07 | 01 | 32 |
| Sem paclitaxel | 08 | 11 | 09 | 01 | 29 |
| Total | 23 | 20 | 16 | 02 | 61 |

Os grupos foram separados e comparados também em relação ao sexo através do teste t, e não apresentaram diferença significativa ($p > 0,05$).

Tabela 3. Distribuição dos pacientes conforme o sexo

| | Masculino | Feminino | Total |
|-----------------------|-----------|----------|-------|
| Com paclitaxel | 16 | 16 | 32 |
| Sem paclitaxel | 18 | 11 | 29 |
| Total | 34 | 27 | 61 |

No grupo I a idade variou entre 16 e 69 anos, média de 43,28 anos, e no grupo II a variação foi de 13 a 72 anos, com média de 49,48 anos. A comparação dos grupos em relação à idade não mostrou diferença significativa ($p > 0,05$) (Gráfico 1).

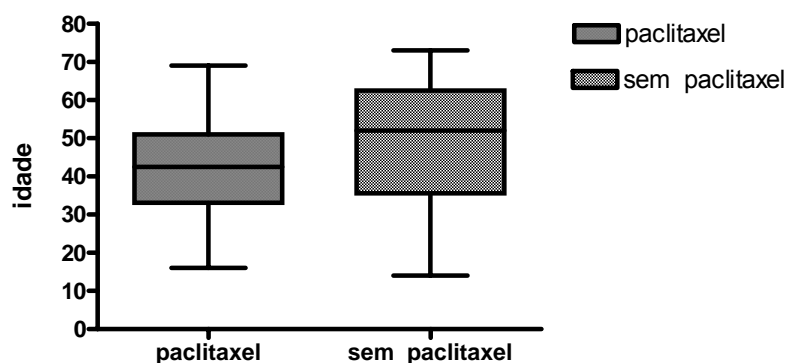


Gráfico 1. Distribuição dos pacientes segundo a idade.

3.2 TRATAMENTO CIRÚRGICO

Todos os pacientes de ambos os grupos foram tratados cirurgicamente com técnica de microneurocirurgia convencional, com retirada de, no mínimo, 80% do volume tumoral, estimados com estudo por RM pós-operatória. Os pacientes que tiveram seu diagnóstico realizado por biópsia ou ressecção cirúrgica parcial com volume inferior a 80% não participaram do estudo. A análise foi realizada com a margem mínima de 80%, pelo fato dos pacientes não terem sido operados pela mesma equipe cirúrgica, pois foram originalmente diagnosticados e tratados cirurgicamente em vários serviços de neurocirurgia, embora todos tenham sido operados por cirurgiões experientes no tratamento cirúrgico de gliomas. O acompanhamento destes pacientes, após o tratamento cirúrgico e radioterápico, com ou sem quimioterápico, foi realizado através da ressonância magnética. Os pacientes que apresentavam durante a evolução sinais de recidiva tumoral e/ou crescimento de tumor residual com sinais clínicos de hipertensão intracraniana, com deterioração do quadro neurológico, com condições clínicas satisfatórias e Karnofsky Performance Status (KPS) acima de 70, foram submetidos a novo tratamento cirúrgico para citoredução da massa tumoral, independente do paciente fazer parte do grupo que havia sido submetido ou não ao tratamento com paclitaxel.

3.3 PACLITAXEL

A dose de paclitaxel utilizada em todos os pacientes foi a de protocolos já convencionados na literatura, 100mg/m² de superfície corporal em doses semanais única, por via endovenosa, durante o tratamento com radioterapia fracionada e de 100mg/m² no dia anterior ao tratamento complementar com radiocirurgia estereotáxica.

Em todos os pacientes, antes da aplicação do quimioterápico, foram realizados, quinzenalmente, os seguintes exames laboratoriais: hemograma, uréia, creatinina, T.G.O., T.G.P., fosfatase alcalina, gama GT e glicemia

A aplicação de paclitaxel foi realizada por via endovenosa, após diluição com 500 ml de soro fisiológico, de maneira lenta, monitorada durante todo o processo, em intervalos de 7 dias, de tal forma que em 15 dias, após 3 aplicações do quimioterápico os testes laboratoriais foram repetidos parcialmente: hemograma, uréia e creatinina, e se não houvessem alterações químicas significativas o ciclo era repetido.

Uma observação se faz importante: devido ao uso de dexametasona durante todo o tratamento, independente do uso do paclitaxel ou não, os pacientes que apresentavam história pregressa de diabetes mellitus eram monitorados semanalmente com dosagens de glicemia. Após o término da radioterapia fracionada havia interrupção do tratamento com o paclitaxel, até o momento do reforço (reforço) radioterápico com radiocirurgia estereotáxica, que ocorreu entre 15 e 22 dias após o término do tratamento radioterápico inicial. A aplicação do paclitaxel antes da radiocirurgia foi efetuada no dia anterior ao tratamento na mesma dose e no mesmo esquema de aplicação anteriormente descritos.

Todos os pacientes receberam seis aplicações de paclitaxel durante o tratamento com a radioterapia fracionada e de uma a três aplicações posteriores, conforme o número de radiocirurgias.

Em função do uso da dexametasona, todos os pacientes, em uso ou não de paclitaxel, receberam como protetor gástrico 20 mg diárias de omeprazol.

3.4 RADIOTERAPIA

A técnica utilizada para o tratamento radioterápico nos dois grupos foi a radioterapia conformacional ou estereotáxica. Ambas as técnicas permitem a utilização da radiação ionizante com concentração máxima na massa tumoral, evitando-se desta forma que a mesma chegue a níveis elevados e críticos nas áreas cerebrais não afetadas pelo tumor. As duas técnicas, são muito semelhantes diferindo basicamente na composição do volume a ser tratado. Com a técnica de estereotaxia consegue-se, através da fixação do crânio, que

a aplicação diária da radiação seja feita sempre na mesma localização intracraniana.

Todos os pacientes foram submetidos a estudo por ressonância magnética de planejamento, realizada em aparelho de 1,5 T (MR-Sigma^α Excite[™] G.E. Medical Systems, Milwaukee, WI, USA), com captura de imagens em disco óptico transferidos para o sistema de planejamento. Em seguida, os pacientes com Frame estereotáxico foram submetidos a tomografia computadorizada em aparelho CT/e Helicoidal (G.E. Medical Systems Milwaukee, WI, USA) para a localização estereotáxica da lesão e das estruturas cerebrais.

Devido ao fato da radioterapia ser aplicada diariamente, os Frames utilizados foram os de uso de repetição, no caso máscara pré-moldada para o paciente (UNIMASK) ou Frame com fixação bucal (GTC), de modo que cada paciente utilizou durante o tratamento, um tipo de Frame individual que era fixado no acelerador de partículas com suas coordenadas estereotáxicas todos os dias. O uso dos dois tipos de Frame, embora com a mesma função, diferem entre si pelo tipo de fixação no paciente, já que o GTC, de fixação bucal, depende da existência de dentição original dos pacientes o que nem sempre existe, e de um certo grau de cooperação para a colocação do mesmo.

Após a realização da RNM e da TC, as imagens foram levadas para o sistema de planejamento do tratamento, com a fusão das duas imagens feitas pelo *software* do equipamento, na aquisição de imagens em posição axial e coronal dos dois procedimentos.

Os sistemas de planejamento utilizados foram de três tipos, de acordo com a adaptação melhor para cada caso. Os três sistemas de planejamento, embora apresentem pequenas diferenças entre si, não são diferentes no resultado final do tratamento, dando uma flexibilização do tratamento caso a caso. A radioterapia conformacional, embora utilizando-se de técnica estereotáxica é realizada de tal forma que o volume da área a ser tratada é pré-moldado no sistema de planejamento. Desta forma, pode ser utilizado um sistema que faz a moldagem antes com um sistema de blocos de *Cerrobend* (liga metálica), bloco este vazado com a forma e volume da lesão a serem tratados e a seguir acoplado ao emissor de radiação, de tal forma que a

radiação incidente sobre o crânio tenha a forma e o volume pré-determinado para cada paciente. O sistema de planejamento utilizado para este procedimento foi o TPS da MED CRANE, NIH - USA. Da mesma forma o tratamento pode ser planejado com o sistema *AccuKnife*, que utiliza para a formatação do volume a ser tratado, o sistema de multi-folhas, que consiste em se adaptar ao emissor de radiação um sistema vazado com 96 microlâminas móveis que automaticamente se movem e formatam o volume a ser tratado. O terceiro sistema de planejamento utilizado foi o da *Radionics X Knife 4 e X Knife RT-3*, este último um *up grade* do primeiro. Este sistema difere dos outros pelo fato de ser realizado com colimadores circulares de vários tamanhos acoplados ao emissor de radiação, e o volume a ser tratado é resultante da somatória dos vários diâmetros dos colimadores. Os três sistemas de tratamento permitem, com pequenas variações, um tratamento final muito parecido, tanto na dose como na segurança do mesmo.

A aplicação da radiação, em todos os pacientes, foi realizada com emissor de alta energia (Raio X), originados de um Acelerador de Partículas da Siemens (Digital MEVATRON MD-2, Siemens Medical Systems Concorde, Cal, USA) com energia de fótons de 6 MV, onde eram acoplados os diferentes sistemas descritos anteriormente. A dose de radiação do tratamento foi de 180 cGy diários, 5 dias por semana, num total de 33 aplicações, perfazendo um total de 5.940 cGy. O tratamento radioterápico foi iniciado em todos os pacientes o mais precocemente possível, dependendo da recuperação do ato cirúrgico e das condições clínicas dos pacientes, o que ocorreu entre 12 e 23 dias, após a cirurgia, com média de 16 dias.

Como coadjuvante ao tratamento, para minimizar os efeitos da radiação, principalmente o aumento do edema cerebral, os pacientes receberam doses diárias de dexametasona, entre 4 mg/dia e 8 mg/dia, dependendo do grau de sintomas clínicos, além de protetor gástrico associado.

3.5 RADIOCIRURGIA ESTEREOTÁXICA

O tratamento complementar de radioterapia, com a técnica de radiocirurgia estereotáxica, foi realizado em todos os pacientes do estudo, em aplicação única realizada após o término da radioterapia fracionada. O período entre o término do primeiro tratamento e o reforço radioterápico variou de 15 a 22 dias com média de 19 dias. A não uniformidade do período deveu-se a inúmeros fatores, tais como; condições clínicas do paciente, dificuldade de locomoção, já que muitos deles eram moradores de localidades distantes e após a radioterapia optavam por retornar à sua cidade para depois completarem o tratamento.

Todos os pacientes, de ambos os grupos, foram tratados com radiocirurgia, como complementação, cujo número de aplicações variou conforme a evolução clínica do paciente (tabela 5)

A técnica utilizada para a radiocirurgia é semelhante à técnica da radioterapia fracionada anteriormente descrita. Uma diferença importante é o uso do frame estereotáxico de fixação cranial.

Em nossa série de pacientes, foi utilizado o *frame BRW da Radionics* com fixação em quatro pontos do crânio, com anestesia local. A utilização deste tipo de arco permite uma localização bastante precisa da lesão e das estruturas encefálicas, fator importante neste procedimento, pois a dose de radiação é única e bastante elevada. Do total de pacientes, apenas em 12 não foi possível a utilização do Frame BRW, devido à presença de craniotomia ampla que não permitia a fixação craniana do mesmo. Nestes casos foram utilizados o arco GTC e o sistema com Máscara.

Os sistemas de planejamento foram os mesmos citados anteriormente, com a mesma técnica de aquisição de imagens da ressonância magnética e da tomografia, seguida da fusão de imagens. A maioria dos pacientes teve seu tratamento planejado no sistema *Radionics* pela melhor adaptação ao arco estereotáxico BRW, e para os restantes utilizou-se o sistema de planejamento da TPS e AccuKnife.

A dose utilizada para a radiocirurgia variou de acordo com o volume e a localização da lesão de 500 cGy até 1000 cGy, com dose variando de 80% a 110% na periferia da lesão.

O procedimento foi totalmente ambulatorial e realizado em um mesmo dia. Após o término da aplicação da radiação, o *frame* foi retirado e o paciente acompanhado ambulatorialmente.

A análise estatística entre o número de radiocirurgias realizadas entre os dois grupos não mostrou variação significativa.

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise estatística dos resultados utilizamos o programa GraphPad Prism4 para Windows.

O nível de significância para todas as diferentes análises estatísticas, entre todos os grupos, foi de 5% (0,05).

Para a análise dos grupos segundo o tipo histológico, com o uso ou não do paclitaxel foi utilizado o teste de Fischer.; para a análise de comparação entre os grupos segundo a idade, número de cirurgias e de radiocirurgias empregou-se o teste *t de Student* e para comparação da sobrevida dos grupos, foi utilizado o teste de análise de sobrevida de Kaplan Meier .

4. RESULTADOS

4.1 SOBREVIDA

A análise comparativa dos pacientes tratados com paclitaxel (n=32) com os pacientes sem tratamento com paclitaxel (n=29), mostrou curvas de sobrevida (Kaplan Meier) semelhantes entre os dois grupos, sem diferenças estatísticas significativas ($p = 0,4348$) (gráfico 2).

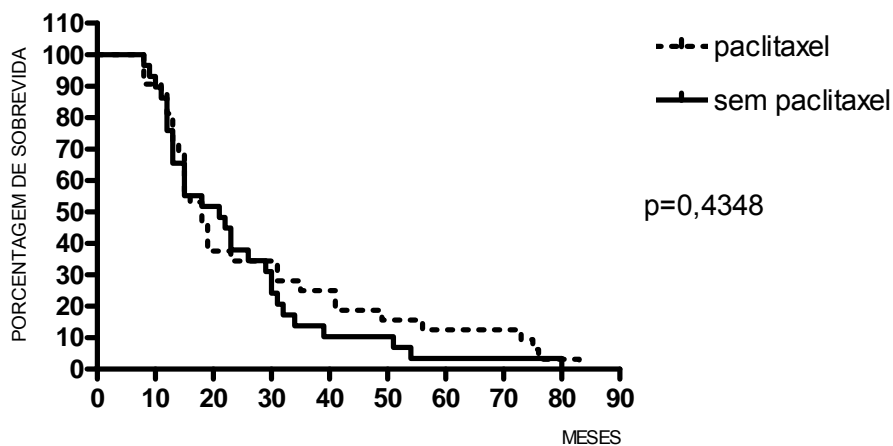


Gráfico 2. Curva comparativa da sobrevida dos pacientes tratados com e sem paclitaxel

No gráfico 3 estão representados os pacientes com astrocitomas anaplásicos que foram tratados com paclitaxel (n=14) e os pacientes que não receberam taxol (n=8). A análise estatística das curvas de sobrevida destes grupos não mostrou diferenças estatísticas significantes ($p = 0,5920$).

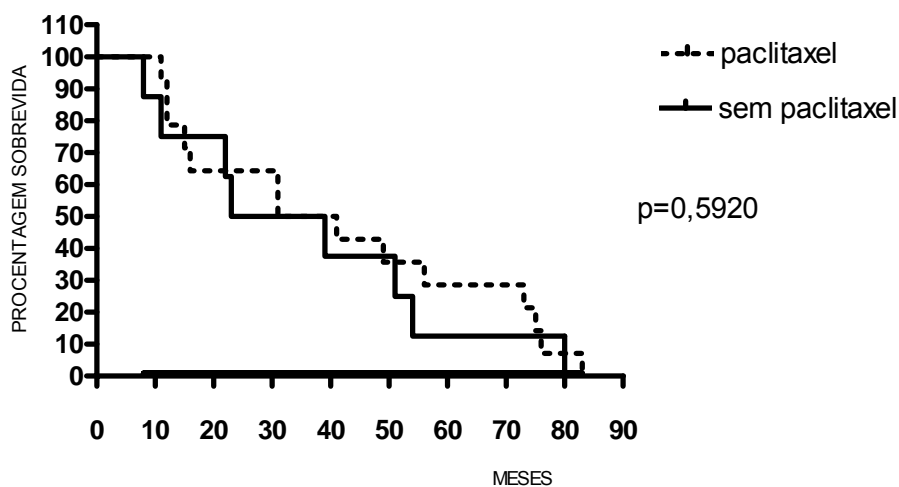


Gráfico 3. Curva de sobrevida dos pacientes com astrocitomas anaplásicos tratados com e sem paclitaxel.

Os pacientes com glioblastomas multiformes, tratados com paclitaxel (n=18) e os que receberam apenas tratamento radioterápico (n=21) estão representados no gráfico 4 com suas respectivas curvas de sobrevivência, cuja análise estatística não apresentou variação significativa ($p = 0,8933$)

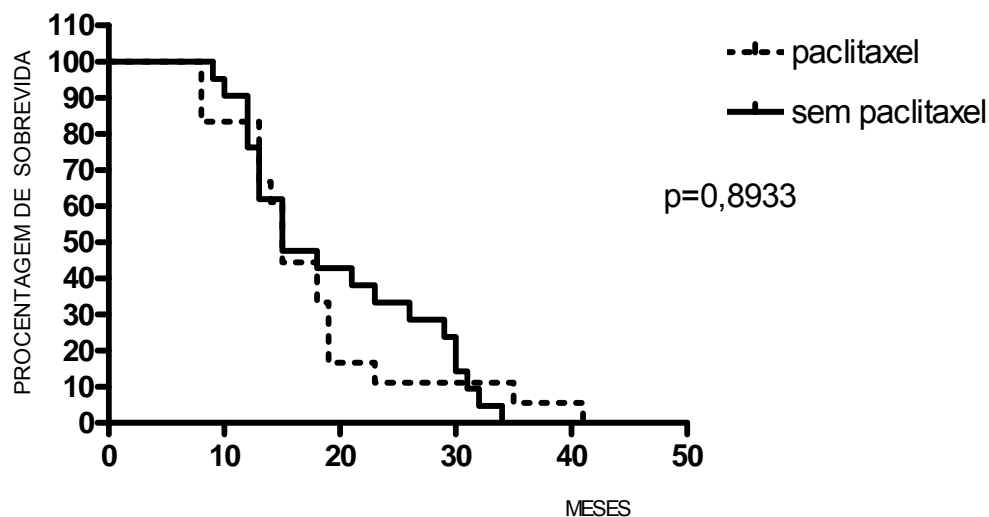


Gráfico 4. Curva comparativa de sobrevivência dos pacientes com glioblastoma multiforme tratados com e sem paclitaxel

Os grupos de pacientes com astrocitomas anaplásicos que receberam ou não paclitaxel, o grupo com glioblastomas multiformes e o grupo total de pacientes que foram tratados com ou sem o quimioterápico, foram comparados em relação à média da sobrevivência e não houve diferenças estatísticas significativas na análise entre os grupos estudados ($p=1,0000$) (tabela 6).

Tabela 6. Média de sobrevivência (em meses) dos pacientes tratados com e sem paclitaxel

| | Com paclitaxel | Sem paclitaxel |
|-------------------------------------|----------------|----------------|
| Astrocitomas anaplásicos | 41,50 | 36,00 |
| Glioblastomas multiformes | 17,44 | 18,38 |
| Astrocitomas + Glioblastomas | 27,96 | 23,06 |

O grupo que recebeu paclitaxel e o grupo que não o recebeu foram comparados em relação ao número de novas radiocirurgias, durante a evolução da doença. Todos os pacientes (n=61) receberam pelo menos um tratamento. No grupo com paclitaxel, 7 pacientes foram tratados com 2 radiocirurgias e 4 com 3. No grupo não tratado com paclitaxel, 9 pacientes receberam 2 radiocirurgias e apenas 1 paciente recebeu 3 radiocirurgias.

Da mesma forma analisados, comparativamente, o número de nova intervenções cirúrgicas, por nova craniotomia, nos dois grupos de pacientes, os que receberam tratamento com o quimioterápico e os que não receberam o medicamento. No primeiro grupo, 9 pacientes foram submetidos a uma nova craniotomia e destes, 3 a uma terceira operação. No grupo que não foi tratado com paclitaxel, respectivamente, 5 e 1 pacientes foram submetidos a 1 e 2 reoperações.

4.2 NÚMERO DE CIRURGIAS

O número de cirurgias foi analisado como um dos fatores que poderia ter sido modificado pelo uso do paclitaxel. Os resultados são mostrados na tabela 4 e a análise estatística com o teste t mostrou similaridade entre os mesmos ($p = 5268$).

Tabela – 4 Número de cirurgias realizadas durante o tratamento

| | Craniotomias realizadas (Nº) | | | Total |
|-----------------------|------------------------------|----|----|-------|
| | 01 | 02 | 03 | |
| Com paclitaxel | 32 | 09 | 03 | 44 |
| Sem paclitaxel | 29 | 05 | 01 | 35 |
| Total | 61 | 14 | 04 | 79 |

4.3 RADIOCIRURGIA

Em relação ao número de radiocirurgias, que poderia ter sido modificado devido ao uso de paclitaxel, não houve diferença estatística entre os grupos ($p = 0,3666$).

Tabela 5 Número de radiocirurgias realizadas durante o tratamento

| | Radiocirurgias (N ^o) | | | Total |
|-----------------------|----------------------------------|----|----|-------|
| | 01 | 02 | 03 | |
| Com paclitaxel | 32 | 07 | 04 | 43 |
| Sem paclitaxel | 29 | 09 | 01 | 39 |
| Total | 61 | 16 | 05 | 82 |

4.4 EFEITOS COLATERAIS

Os pacientes do grupo I, tratados com paclitaxel, abrangendo os portadores de glioblastomas multiformes e astrocitomas anaplásicos, apresentaram durante o tratamento sintomas clínicos decorrentes de efeitos colaterais do quimioterápico. Esses efeitos foram observados na maioria dos pacientes (Tabela 7), porém em nenhum deles foi necessária a suspensão do tratamento, pois a remissão dos sintomas deu-se espontaneamente ou com a administração de medicação sintomática.. Vale salientar que os sintomas foram observados em alguns ciclos do tratamento e não durante todo o tratamento. Da mesma forma alguns sintomas foram observados em um mesmo paciente, principalmente os gastro-intestinais.

Tabela 7. Efeitos colaterais com o uso do paclitaxel nos pacientes do grupo I.

| Efeitos colaterais | Pacientes | |
|-------------------------------|-----------|-------|
| | No. | % |
| Náuseas | 12 | 37,50 |
| Vômitos | 8 | 25,00 |
| Indisposição alimentar | 8 | 25,00 |
| Alterações gastro-intestinais | 6 | 18,75 |
| Neuropatia | 4 | 12,50 |
| Urticária | 3 | 9,37 |
| Sonolência | 2 | 6,25 |

A análise dos resultados dos estudos laboratoriais do grupo que recebeu o paclitaxel mostrou que o quimioterápico levou a alterações hematológicas e alterou as funções bioquímicas em praticamente todos os pacientes (Tabela 8), porém em nenhum paciente foram superiores a 30% do valor basal no início do tratamento. Desta forma, não foi necessária a interrupção do tratamento em nenhum dos pacientes com remissão espontânea das alterações.

Tabela 8. Variação dos exames laboratoriais em pacientes em uso de paclitaxel

| Variação laboratorial | Pacientes | |
|-----------------------|-----------|-------|
| | Nº | % |
| Plaquetopenia | 19 | 59,37 |
| Leucopenia | 16 | 50,00 |
| Fosfatase alcalina | 15 | 46,87 |
| Creatinina | 14 | 43,75 |
| Glicemia | 13 | 40,62 |
| T.G.P. | 12 | 37,50 |
| Gama GT | 11 | 34,37 |
| Uréia | 11 | 34,37 |
| T.G.O. | 9 | 28,12 |

5. DISCUSSÃO

Desde várias décadas é conhecido que o tratamento inicial para os gliomas malignos do encéfalo é o cirúrgico, com ressecção radical da massa tumoral, o que nem sempre é possível devido ao caráter infiltrativo desses tumores e sua localização em áreas eloqüentes.

Várias tentativas de tratamento complementar têm sido estudadas, porém sem grande sucesso. O uso da radioterapia fracionada é o tratamento atualmente mais utilizado no pós-operatório destes tumores, porém a dose máxima possível de radiação ionizante, não é suficiente para um controle adequado da doença. O uso de quimioterápicos para o tratamento dos gliomas malignos tem sido pobre em seus resultados, principalmente pela grande dificuldade da passagem destas drogas pela barreira hemato-liquórica, apesar dos bons resultados quando estas drogas são testadas *in vitro*.

Nossos resultados foram analisados e comparados com os dados da literatura dos pacientes com gliomas tratados com radiação ionizante e concomitante utilização de quimioterápicos. A maior dificuldade para este estudo foi a falta de publicações com pacientes com as mesmas características do nosso grupo de pacientes. Encontramos vários estudos com o uso de altas doses de radiação para o tratamento dos gliomas utilizando a técnica de radiocirurgia estereotáxica. HALL. (1995) e KONDZIOLKA et al. (1997) empregaram a técnica de complementação (reforço) com radiocirurgia, em pacientes tratados com radioterapia convencional, porém o tratamento era instituído em toda a amostra de pacientes independentemente da localização e da retirada cirúrgica da lesão. Os resultados não foram animadores.

Recentemente, alguns autores utilizaram o reforço de radiocirurgia para pacientes com recidiva tumoral após tratamento inicial com radioterapia e com pequenos volumes tumorais (ROBERGE et al., 2003; COMBS et al., 2005). A análise destes resultados mostrou melhora do quadro clínico dos pacientes, porém sem mudanças no curso da doença. Em nosso estudo procuramos analisar os pacientes que após a intervenção cirúrgica foram tratados com o máximo possível de dose de radiação ionizante no menor volume tumoral no pós-operatório, procurando, desta forma uniformizar ao máximo nossas amostras de indivíduos, tanto no grupo que recebeu o tratamento com Paclitaxel, como no grupo que não recebeu nenhum tipo de quimioterápico.

Os resultados relatados com o uso do paclitaxel para o tratamento dos gliomas cerebrais não fazem eco com os resultados experimentais *in vitro* destes tumores, provavelmente, como já comentado, pela dificuldade em chegar ao sistema nervoso doses adequadas da droga. LEDERMAN et al (1998), utilizando paclitaxel em doses semanais associado ao tratamento com radioterapia fracionada em grupo de pacientes com recidiva tumoral, encontraram um pequeno aumento da sobrevida dos pacientes, porém em um grupo de estudo muito reduzido (n=14). Outros estudos, onde foi utilizado paclitaxel concomitante ao tratamento radioterápico, foram descritos por CHAMBERLAIN e KORMANIK em 1997 (n=14) e PIPAS et al. (2003) (n=20). A comparação dos resultados encontrados em nosso estudo, com os dados da literatura, não foi simples, pois os estudos com o uso do paclitaxel são escassos e com pequeno número de pacientes. Os estudos realizados com sensibilizadores comparam seus dados em relação à sobrevida dos pacientes com estudos prévios de literatura e não com um grupo controle. Desta forma, podemos afirmar que a comparação dos grupos do nosso estudo deixa poucas dúvidas quanto à ineficiência do uso do paclitaxel, concomitante ao tratamento dos gliomas com radioterapia.

A análise do efeito necrosante radioterápico do tumor com o uso de paclitaxel pode ser feita de maneira indireta. Não temos dados que nos permitam analisar quantitativamente o percentual de tumor viável e de radionecrose nos pacientes submetidos à nova cirurgia, nem do ponto de vista de imagem na ressonância magnética nem tampouco nos estudos histopatológicos do material retirado na reoperação, pois nestes casos existe uma combinação dos dois achados, sem condições de quantificação. Porém, como observamos na análise dos gráficos 2 e 3, não houve diferença significativa nos pacientes que necessitaram de novo tratamento com radiocirurgia e/ou com nova craniotomia, o que nos faz concluir que a adição do paclitaxel no tratamento não foi significativa para promover mudanças no curso da doença. WEHBE et al., em 1998, analisando pacientes portadores de gliomas malignos submetidos à reoperação após receberem paclitaxel concomitante ao tratamento com radioterapia, encontraram um pequeno número de pacientes com volume de radionecrose aumentado em relação à

média de pacientes submetidos apenas o tratamento com radioterapia, porém o número de pacientes neste estudo foi muito pequeno (n=12) e suas conclusões foram apenas sugestivas de um aumento da radionecrose com o uso do paclitaxel.

Os efeitos colaterais do paclitaxel, observados no estudo, foram altos em números quantitativos de pacientes, conforme descritos na tabela 7, porém a sua intensidade não foi grave, pois nenhum dos pacientes necessitou interromper o tratamento com o quimioterápico, o que correspondeu às publicações de, ROSENTHAL et al., em 1995, PRADOS et al., em 1996, SANSON et al., em 2001 e SCHUCK et al., em 2002, nas quais os resultados demonstraram efeitos colaterais semelhantes, porém tolerabilidade aceitável com o uso do paclitaxel.

As alterações mais frequentes em um mesmo paciente foram relacionadas com neutropenia, plaquetopenia e variações da uréia, com a recuperação dos valores normais de forma mais lenta que os outros achados laboratoriais. As alterações encontradas em nosso estudo foram semelhantes às encontradas nos vários ensaios clínicos da literatura, porém com toxicidade baixa, pois as doses utilizadas foram as indicadas em vários protocolos previamente estabelecidos, estando abaixo das doses com poder de alterações tóxicas capazes de produzir lesões metabólicas de grande repercussão no organismo (ROSENTHAL et al., 1995; GLANTZ et al., 1996; PRADOS 1996 e CHANG et al., 1998).

A análise dos dados de nosso estudo demonstra que não houve mudança significativa na sobrevida dos pacientes tratados com paclitaxel, o que é de certa forma um achado semelhante aos da literatura. Porém, como já citado anteriormente, os estudos com a utilização do paclitaxel são em número pequeno, com população também pequena e os grupos de comparação com pouca semelhança entre si, sendo desta forma sempre conclusivos. Os estudos *in vitro* do Paclitaxel, como radiosensibilizador, apresentam resultados muito melhores que os ensaios clínicos, o que corrobora em muito com o fato da grande dificuldade da passagem do paclitaxel através da barreira hemato líquórica.

Devido às características da ação do paclitaxel nos microtúbulos ser única, associado ao fato de seu relativo baixo custo e de sua baixa toxicidade, novos estudos vêm sendo desenvolvidos, na tentativa de facilitar a entrada dos taxanes no sistema nervoso central.

Desta forma KOZIARA et al. (2004) demonstraram experimentalmente um aumento da concentração líquórica do paclitaxel através do transporte de suas moléculas através da barreira hemato-líquórica com a utilização de nanopartículas desenvolvidas especificamente com este fim. DING et al (2004) chegaram a resultados semelhantes, potencializando a passagem através da barreira hemato-líquórica das moléculas do paclitaxel, com o uso da atomização eletrodinâmica destas moléculas. Outras formas de aumento do potencial de uso do paclitaxel foram descritas em cultura de células, com o uso de Noscapina, um opiáceo antitussígeno (ALTINOZ et al., em 2006).

Nesta mesma linha de pesquisa FELNER et al. (2002) demonstraram , experimentalmente, em ratos e *in vitro*, a possibilidade de bloquear uma proteína presente no endotélio dos capilares do sistema nervoso central, a *p-glycoprotein* (p-gp), responsável pelo bloqueio da entrada do paclitaxel no encéfalo, através do uso do valsopodar, um derivado ciclosporínico, aumentando muito o efeito do paclitaxel em células de glioblastoma multiforme.

LI et al. (2003) utilizaram microesferas biodegradáveis agregadas a Paclitaxel, para implantes cirúrgicos em ratos com Glioblastomas, com aumento da sobrevida dos mesmos, com poucos efeitos colaterais.

Na forma atual de tratamento, o paclitaxel não mostrou benefícios no prognóstico dos gliomas, porém seus efeitos demonstrados *in vitro* e as novas perspectivas com novas técnicas para sua utilização, leva-nos a crer que este quimioterápico, potencialmente, possa ter lugar no tratamento dos gliomas malignos cerebrais.

6. CONCLUSÕES

1. O paclitaxel, como agente sensibilizador da radioterapia, não modificou a sobrevida e os tratamentos complementares (reoperações e radiocirurgias) dos pacientes portadores de gliomas malignos cerebrais, astrocitoma anaplásico e glioblastoma.
2. A toxicidade do paclitaxel foi baixa, considerando-se os parâmetros clínicos e laboratoriais.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALTINOZ, M.A.; et al. Noscapine and Diltiazem Augment Taxol and Radiation-Induced S-Phase Arrest and Clonogenic death of C6 Glioma in Vitro. **Surgical Neurology**. v. 65, p. 478-485, jun. 2006.

BAUMERT, B.G.; LUTTERBACH, J.; BERNAYS, R.; DAVIS, J.B.; HEPNER, F.L.; Fractioned Stereotactic Radiotherapy boost after post-operative radiotherapy in patients with high-grade gliomas. **Radiother Oncol**. v.67(2), p. 183-90, 2003.

BATCHELOR, T.T. et al. **Cancer of the Nervous System: Epidemiology, Pathology, and Imaging of Brain Tumors** . 2^a ed., Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins. 2005. p 1.

CHANG, S.M.; KUHN G.K.; RIZZO, J; SPENCE, A.M.; BERGER, M.S.; METHA, M.P.; RANKIN, C.; PRADOS, M.D. Phase I Study of paclitaxel With Recurrent Malignant Glioma: A North American Brain Tumor Consortium Report. **J Clin Oncology**, v 16, p. 2188-2194, jun. 1998

CHOY, H.; ROGRIGUEZ, F.F.; KOESTER, S.; HILSENBECH, S.; VON HOFF, D.D. Investigation of Taxol as a Potential Radiation Sensitizer, **Cancer**, v. 71(11), p. 3774-3778, jun. 1993.

COMBS, S.E.; GUTWEIN, S.; THILMANN, C.; Huber P. DEBUS, J.; SCHULZ-ERTNER, D. Stereotactically Guided Fractionated re-Irradiation in Recurrent Glioblastoma Multiforme. **J Neuroolcol**, v.74(2), p. 167-171, sep. 2005.

COMBS, S.E.; WIDMER, V.; THILMANN, C.; HOF, H.; DEBUS, J.; SCHULZ-ERTNER, D. Stereotactic Radiosurgery (SRS): Treatment Option for Recurrent Glioblastoma Multiforme. **Cancer**, v 15:104(10), p. 2168-2173, nov. 2005.

DIAZ, J.F.; ANDREU, J.M.; Assembly of Purified GPD- Tubulin and Microtubules Induced by Taxol and Taxotere: Reverseability, Ligand Stoichiometry, an Competition. **Biochemistry** v. 32, p. 2747-55. nov. 1993.

DING, L.; LEE, T.; WANG, C.H. Fabrication of monodispersed Taxol-loaded using electrohydrodynamic atomization. **J Control Release** v. 102, p. 395-413. feb. 2005.

DIRKS, P..B.; RUTKA, J. Current Concepts in Neuro-Oncology: The Cell Cycle a Review. **Neurosurgery**. v. 440 (5), p. 1000-1015. may. 1997.

DUDAS, S.P.; REMPEL S.A. **The Practical Management of Low-Grade Pymary Brain Tumors**: Development, Molecular Genetics, and Therapy of Glial Tumors. 1st ed. Philadelphia: Lippincott Willians & Willians, 1999. 193 p.

ECKARDSTEIN, K.L.; RESZKA, R.; KIWIT, J.C.W.; Intracavitary Chemotherapy (paclitaxel / carboplatin liquid crystalline cubic phases) for Recurrent Glioblastoma – Clinical Observations. **J Neuro-Oncology**. V. 74, p. 305-309. jun. 2005.

ECKARDSTEIN, K.L.; PATT, S.; KRATZEL, C.; KIWIT, J.C.W.; RESZKA, R. Local Chemotherapy of F98 Rat Glioblastoma with paclitaxel and Carboplatin Embedded in Liquid Crystalline Cubic Phases. **J Neuro-Oncology**. v.72, p. 209-215. set. 2005.

ETIENNE, G.G.; BOUCHER, Y.; BREKKEN, C.; SUIT, H.D.; JAIN, R.K. Taxane-induced Apoptosis Decompress Blood Vessels and Lowers Interstitial Fluid Pressure in Solid Tumors. **Cancer Research**. v. 59, p. 3776-3782 .aug. 1999.

FELLNER, S. et al. Transport of paclitaxel (Taxol) across the blood-brain barrier in vitro and in vivo. **J Clin.Invest**. v. 110, p. 1309-1318, aug. 2002.

FETELL, M R ; GROSSMAN, S.A.; FISHER, J.D.; ERLANGER, B.; ROWINSKY, E.; STOCKEL, J.; PIANTADOSI, S. Preirradiation paclitaxel in glioblastoma multiforme: efficacy, pharmacology, and drug interactions. New

Approaches to Brain Tumor Therapy Central Nervous System Consortium. **J. Clin Oncol** v.15(9), p. 3121-3128, sep. 1997.

FRIEDMAN H.; KERBY T.; CALVERT H. Temozolomide and Treatment of Malignant Glioma. **Clinical Cancer Research** v.6, p. 2585-2597, jul. 2000.

GILES, G.G. ;GONZALES, M.F. **Brain Tumors**: Epidemiology of Brain Tumors and factors in prognosis. 1st ed. New York: Churchill Livingstone.1997. 47p.

GLANTZ, M.J.; CHOY, H.; AKERLY, W.; KEARNS, C.M.; EGORIN, M.J.; RHODES, C.H.; COLE, B.F.; Weekly paclitaxel with and without concurrent radiation therapy: toxicity, pharmacokinetics, and response. **Semin. Oncol.** v.23(6) Suppl 16. p.128-135, dec.1996.

GLANTZ, M. J.; CHOY, H.; KEARNS, C.M.; AKERLEY, W.; EGORIN, M.J. Weekly, outpatients paclitaxel and concurrent cranial irradiation in adults with brain tumors: preliminary results and promising directions.**Semin Oncol** v.22(5 Suppl 12). p.26-32, oct.1995.

GLANTZ, M.J.; CHOY, H.; KEARNS, C.M.; COLE, B.F.; MILLS, P.; ZUHOWSKI, E.G.; SARIS, S.; RHODES, C.; STOPA, E.; EGORIN, M. Phase I study of weekly outpatient paclitaxel and concurrent cranial irradiation in adults with astrocytomas. **J Clin Oncol**; v.14(2). p 600-609, feb.1996.

GORBSKY, G. J.; Kinetochores, microtubules and the metaphase checkpoint. **Trends in Cell Biology** v.5, p. 143-148, apr. 1995.

GUPTA, N.; DEEN, D.F. Comments on the use of paclitaxel as a radiation sensitizer. **Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.** v. 33(1), p. 239-240, 1995.

HALL, W.A.; DJALILIAN, H.R.; SPERDUTO, P.W.; CHO, K.H.; GERBI, B.J.; GIBBONS, J.P.; ROHR, M.; CLARK, H.B. Stereotactic radiosurgery for recurrent malignant gliomas. **J Clin Oncol.** v.13(7), p.1642-1648, jul.1995.

HALL, E.J.; **Radiobiology for the Radiologist.** 5^a ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

HEGEDUS, B.; ZACH, J.; CZIROK, A.; LOVEY, J.; VICSEK, T. Irradiation and Taxol treatment result in non-monotonous, dose-dependent changes in the motility of Glioblastoma cells. **J Neurooncol.** v.67 (1-2), p. 147-157, mar-ab. 2004.

HEI, T.K.; PIAO, C.Q.; GEAR, C.R.; HALL, E.J. Taxol an Ionizing Radiation: Interaction an Mechanisms. **Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.** v. 29(2), p. 267-271. 1994.

HENTSCHEL, S.J.; SAWAYA, R. Optimizing Outcomes with maximal surgical resection of malignant gliomas. **Cancer Control.** v.10(2) ,p. 109-114, mar/apr. 2003.

JULKA, P.K.; AWATHY, B.S.; RATH, G.K.; AGARWAL, S.; VARNA, T.; MAHAPATRA, A.K.; SINGH, R. A study of concurrent radiochemotherapy with paclitaxel in glioblastoma multiforme. **Australasian Radiology.** v.44(1), p. 84-87, feb. 2000.

KAYE, H.A.; LAWS E.R. **Brain Tumors,** Historical perspective. 2^a ed. Philadelphia: Churchil Livingstone, 3 p.

KARIM, A. B. M. **Brain Tumors,** Radiation therapy and radiosurgery for brain tumors. 2^a ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000. 331p.

KING, T.C.; ESTALILLA, O.C.; SAFRAN, H. Role of p53 and p16 Gene Alterations in Determining Response to Concurrent paclitaxel an Radiation in

Solid Tumors. **Seminars in Radiation Oncology**. v. 9(2) Suppl 1, p. 4-11, apr.1999.

KONDZIOLKA, D.; FLICKINGER, J.C.; BISSONETTE, D.J.; BOZIC, M.; LUNSFORD, L.D.; Survival Benefit of Stereotactic Radiosurgery for Patients with Malignant Glial Neoplasms. **Neurosurgery** 41(4), p. 776-785, oct. 1997.

KOZIARA, J..M.; LOCKMAN, P.R.; ALLEN, D..D.; MUMPER, R..J. paclitaxel nanoparticles for the potential treatment of brain tumors. **J Control Release**. v. 99(2), p. 259-269, sep. 2004.

LEDERMAN, G.; ARBIT, E.; ODAIMI, M.; LOMBARDI, E.; WRZOLEK, M.; WRONSKI, M. Fractioned stereotactic radiosurgery and concurrent Taxol in recurrent glioblastoma multiforme: a preliminary report. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**. v. 40(3), p. 661-666, mar. 1998.

LEDERMAN, G.; ARBIT, E.; ODAIMI, M.; WETHEIM, S.; LOMBARDI, E. Recurrent glioblastoma multiforme: potential benefits using fractioned stereotactic radiotherapy and concurrent Taxol. **Stereotact Funct Neurosurg** v. 69(1-4 Pt2), p. 162-174, feb.1998.

LEDERMAN, G.; WRONSKI, M.; ARBIT, E.; ODAIMI, M.; WERTHEIM, S.; LOMBARDI, E.; WRZOLEK, M. Treatment of recurrent glioblastoma multiforme using fractioned stereotatic radiosurgery and concurrent paclitaxel. **Am J Clin Oncol**. v. 23 (2), p. 155-159, apr. 2000.

LEVIN, A.V.; ,et al. Phase III Randomized Study of Postradiotherapy Chemotherapy with DMFO-PCV versus PCV for Glioblastoma Multiforme. **Clinical Cancer Research**. v. 6, p. 3878-3884, oct. 2000.

LEVIN, A.V.; et al. Randomized, double-blind, trial of marimastat im glioblastoma multiforme patients following surgery an irradiation. **J Neuro-Oncology**. Suppl. 2006.

LEVIN, A.V.; FLOWERS, A. **Brain Tumors: Chemotherapy for Brain Tumors.** 1ª ed. New York: Churchill Livingstone, 1997. 349 p.

LI, L.; STORY, M.; LEGERSKI, R.J. Cellular Responses do Ionizing Radiation Damage. **Int J Radiation Oncoly Biol Phys.** v. 49(4), p.1157-1162, mar. 2001.

LI, K.W.; DANG, W.; TYLER, B.M.; TROIANO, G.; THIAN, T.; BREM, H.; WALTER, K.A.; Polilactofate Microspheres for paclitaxel Delivery to Central Nervous System Malignancies. **Clinical Cancer Reserch.** v. 9, p. 3441-3447, aug, 2003.

LIEBMANN, J.E.; COOK, J.A.; LIPSCHULTZ, C.; TEGUE, D.; FISHER, J.; MITCHELL, J.B.; Cytotoxic studies of paclitaxel (Taxol) in human tumour cell lines. **Br J Cancer** v. 68 (6), p. 1104-1109, dec.1993.

LIU, L. et al. A phase I Study of Cranial Radiation Therapy With Concomitant Continuous Infusion paclitaxel in Children With Brain Tumors. **Med Pediatr Oncology.** v. 37, p 390-402, feb. 2001.

MILAS, L.; MILAS, M. M.; MASON, K.A. Combination of Taxanes With Radiation: Preclinical Studies. **Seminars in Radiation Oncology.** v. 9(2) suppl.1, p. 12-26, apr. 1999.

PHILLIPS, C.P. **The Gliomas: Pharmacology of Glioma Therapy.** 1st ed. Philadelphia: W.B. Sauders Company, 1999, 528 p.

PARNEY I.F. et al. **Cancer of the Nervous System: Malignant Gliomas.** 2ª ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins.2005, 497 p.

PIPAS, J.M.; MEYER, L.P.; RHODES, C.H.; CROMWELL, L.D.; McDONNELL, C.E.; KINGMAN, L. S. et al. A Phase II Trial paclitaxel With FilgrastimP patients With Recurrent or Refractory Glioblastoma Multiforme or Anaplastic Astrocytoma. **J Neuro-Oncology.** v71, p. 301-305, may. 2005.

PRADOS, M.D.; SCHOLD, S.C.; SPENCE, A.M.; BERGER, M.S.; McALLISTER, L.D.; MEHTA, M.P.; GILBERT, M.R.; FULTON, D.; KUHN, J.; LAMBORN K, RECTOR, D.J.; CHANG, S.M.; .Phase II study of paclitaxel in patients with recurrent malignant glioma. **J Clin Oncol** v.14(8), p. 2316-2321, aug. 1996.

PRESTON, S.M. **The Gliomas: Epidemiology**. 1st ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1999. 2 p.

RAO, R.D., BUCKNER, J.C. **Cancer of The Nervous System: . Chemotherapy for Central Nervous System Tumors**. 2th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. 193 P.

ROBERGE, D.; SOUHAMI, L.; .Stereotactic radiosurgery in the management of intracranial gliomas.**Technol Cancer Res Treat**. v. 2(2), p 117-125, apr. 2003.

ROSENTHAL, D.I. et al. Phase I Studies of Continuous-Infusion paclitaxel Given With Standart Aggressive Radiation Therapy for Locally Advanced Solid Tumors. **Seminars in Oncology**, v 22, (4) p.13-17, aug 1195.

SCHUCK, A.; MULLER, S.B.; KOHLER, A.; KONEMANN, S.; WIENSTROER, M.; MOSLER, C.; RUBE, C.E.; WASSMANN, H.; WILLICH, B.; RUBE, C. Combined radiochemotherapy with paclitaxel in the treatment of malignant glioma. **Strahlenther Onkol**. v. 178(9), p. 486-490, sep. 2002.

SCHIFF, P.B.; FANT, J.; HORWITZ, S.B. Promotion of microtubule assembly *in vitro* by Taxol. **Nature**. 277. p. 665-667, feb. 1979.

SEILER, R.W.; ZIMMERMANN, A.; MARKWALDER, H. Adjuvant Chemotherapy with VM 26 and CCNU after Operation and Radiotherapy of High-grade Supratentorial Astrocytomas. **Surgical Neurology**. v. 13, p. 65-68, jan. 1980.

SHRIEVE, D.C. **The Gliomas: Basic Principles of Radiology and Radiotherapy.** 1st ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1999. 464 p.

STEEL, G.G.; PECKHAM, M. Exploitable Mechanisms in Combined Radiotherapy-Chemotherapy: The Concept of Additivity. **Radiation Oncology Biol. Phys.** v. 5 , p. 85-91, jan. 1979.

STEWART, L.A. et al. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. **Lancet.** v. 359, p. 1011-1018, mar. 2002.

TAXOL, a TALE. Florida State University, research in Review em: <http://www.research.fsu.edu/foundation/index.html>. Acesso em 28 nov.2005.

TERZIS, A.J.; THORSEN, F.; HEESE, O.; VISTED, T.; BJERKVIG, O.D.; ARNOLD, H.; GUNDERSEN, G. Proliferation, Migration and Invasion of Human Glioma Cells Exposed to paclitaxel (Taxol) in vitro. **British J Cancer.** v. 75(12), p. 1744-1752, dec. 1997.

TISHLER, R.B.; SCHIFF, P.B.; GEARD, C.R.; HALL, E.J.; Taxol: a novel radiation sensitizer. **Int. J Radiation Biol Phys.** v. 22(3), p. 613-617, mar. 1992.

TISHLER, R.B.; GEARD, C.R.; HALL, E.J.; SCHIFF, P.B.; Taxol sensitizes human astrocytoma cells to radiation. **Cancer Res.** v.52(12), p. 3495-3497, jun. 1992.

URTASUN RC. **The Gliomas: Radiosensitizers.** 1st ed. Philadelphia. W.B. Saunders Company, 1999. 519 p.

VICK, N.A.; KHANDEKARR, J.D.; BIGNER, D.D.; Chemotherapy of brain tumors: The blood-barrier is nor a factor. **Archives of Neurology** v. 34, p. 523-526, jul. 1977.

VOS, M.J.; UIDEHAAG, B.M.; BARKHOF, F.; HEIMANS, J.J.; BAAYEN, H.C.; BOOGERD, W.; CASTELIJNS, J.A.; ELKHUIZEN, P.H.; POSTMA, T.J. Interobserver variability in the radiological assessment of response to chemotherapy in glioma. **Neurology** v. 60(5), p.826-830, mar. 2003.

WEHBE, T.; GLANTZ, M.; CHOY, H.; GLANTZ, L.; CORTEZ, S.; AKERLY, W 3rd.; MILLS, P.; COLE, B. Histologic evidence of a radiosensitizing of Taxol in patients with astrocytomas. **J.Neurooncol.** v. 39(3), p. 245-251, sep.1998.

ZHU, J.; ZHANG, H.L.; WONG, E.T. **Cancer of the Nervous System : Molecular Genetics of Brain Tumors.** 2^a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. 793 P.

8. ANEXOS

Anexo I – Pacientes que foram submetidos a tratamento com Paclitaxel

| GRUPO I COM PACLITAXEL | | | | | | | |
|-------------------------------|--------------|-------------|----------------------------|---------------------------|------------------------|--------------------------|--------------------------|
| R.G | Idade | Sexo | Localização Tumoral | Sobrevida em meses | nº Craniotomias | nº Radiocirurgias | Etiologia Tumoral |
| 14.341 | 32a | M | frontal E | 41 | 2 | 3 | A.A. |
| 14.189 | 33a | M | temporal E | 31 | 2 | 1 | A.A. |
| 12.949 | 39a | F | parietal D | 49 | 2 | 1 | A.A. |
| 13.818 | 16a | M | temporal E | 12 | 1 | 1 | A.A. |
| 13.625 | 31a | M | frontal E | 75 | 1 | 1 | A.A. |
| 13.864 | 33a | F | temporal E | 73 | 1 | 1 | A.A. |
| 13.626 | 39a | M | parietal D | 56 | 1 | 2 | A.A. |
| 13.872 | 41a | F | frontal D | 12 | 1 | 0 | A.A. |
| 13.937 | 22a | F | temporal E | 15 | 2 | 1 | A.A. |
| 13.972 | 27a | F | frontal E | 83 | 3 | 3 | A.A. |
| 14.276 | 37a | F | parietal D | 76 | 2 | 2 | A.A. |
| 11.479 | 51a | F | occipital E | 16 | 2 | 2 | A.A. |
| 11.825 | 38a | F | frontal D | 31 | 1 | 2 | A.A. |
| 15.318 | 55a | F | temporal E | 11 | 1 | 1 | A.A. |
| 12.890 | 67a | F | temporal E | 8 | 1 | 2 | G.B.M. |
| 14.200 | 44a | M | parietal E | 13 | 1 | 1 | G.B.M. |
| 14.165 | 37a | M | temporal E | 14 | 1 | 1 | G.B.M. |
| 14.086 | 51a | M | temporal E | 18 | 2 | 1 | G.B.M. |
| 15.762 | 69a | M | temporal E | 8 | 1 | 2 | G.B.M. |
| 14.357 | 53a | M | temporal E | 19 | 1 | 1 | G.B.M. |
| 15.597 | 28a | F | frontal D | 15 | 2 | 1 | G.B.M. |
| 15.635 | 48a | M | parietal E | 15 | 1 | 1 | G.B.M. |
| 15.495 | 44a | M | frontal E | 15 | 1 | 1 | G.B.M. |
| 14.387 | 47a | M | parietal E | 13 | 1 | 1 | G.B.M. |
| 15.053 | 38a | F | temporal D | 41 | 2 | 1 | G.B.M. |
| 14.495 | 65a | F | temporal E | 8 | 1 | 1 | G.B.M. |
| 14.576 | 47a | F | frontal E | 18 | 1 | 2 | G.B.M. |
| 12.335 | 32a | F | parietal E | 23 | 3 | 2 | G.B.M. |
| 14.283 | 49a | M | frontal E | 35 | 1 | 1 | G.B.M. |
| 10.584 | 67a | M | temporal E | 19 | 1 | 3 | G.B.M. |
| 12.300 | 61a | F | temporal D | 13 | 1 | 1 | G.B.M. |
| 12.336 | 44a | M | temporal D | 19 | 3 | 2 | G.B.M. |

A.A. : Astrocitoma Anaplásico
G.B.M. : Glioblastoma Multiforme

Anexo II – Pacientes que foram submetidos a tratamento sem Paclitaxel

| GRUPO 2 SEM PACLITAXEL | | | | | | | |
|-------------------------------|--------------|-------------|----------------------------|---------------------------|------------------------|--------------------------|--------------------------|
| R.G. | Idade | Sexo | Localização Tumoral | Sobrevida em meses | nº Craniotomias | nº Radiocirurgias | Etiologia Tumoral |
| 14.123 | 16a | M | frontal E | 39 | 2 | 2 | A.A. |
| 13.543 | 47a | F | temporal E | 80 | 2 | 2 | A.A. |
| 12.899 | 65a | F | frontal E | 23 | 1 | 1 | A.A. |
| 15.992 | 34a | M | parietal E | 51 | 1 | 2 | A.A. |
| 16.249 | 33a | M | parietal D | 54 | 1 | 3 | A.A. |
| 12.240 | 14a | M | temporal E | 8 | 2 | 1 | A.A. |
| 15.909 | 30a | M | parietal D | 22 | 1 | 1 | A.A. |
| 15.318 | 55a | F | temporal E | 11 | 1 | 1 | A.A. |
| 14.036 | 72a | F | frontal D | 15 | 1 | 2 | G.B.M. |
| 11.862 | 60a | F | parietal E | 29 | 1 | 1 | G.B.M. |
| 11.450 | 73a | M | parietal E | 30 | 1 | 2 | G.B.M. |
| 13.673 | 46a | M | temporal E | 15 | 1 | 1 | G.B.M. |
| 13.971 | 67a | F | frontal E | 34 | 1 | 1 | G.B.M. |
| 14.700 | 55a | M | temporal E | 26 | 1 | 1 | G.B.M. |
| 14.884 | 58a | M | parietal E | 10 | 1 | 1 | G.B.M. |
| 14.282 | 47a | F | temporal E | 23 | 2 | 2 | G.B.M. |
| 11.987 | 59a | M | temporal E | 18 | 1 | 1 | G.B.M. |
| 16.135 | 49a | M | parietal D | 15 | 3 | 1 | G.B.M. |
| 16.341 | 69a | F | temporal D | 31 | 1 | 2 | G.B.M. |
| 16.388 | 66a | M | parietal E | 13 | 1 | 1 | G.B.M. |
| 16.977 | 52a | F | frontal E | 30 | 1 | 1 | G.B.M. |
| 16.562 | 37a | F | frontal E | 21 | 1 | 2 | G.B.M. |
| 17.041 | 52a | F | frontal E | 32 | 1 | 1 | G.B.M. |
| 16.083 | 65a | M | parietal E | 12 | 2 | 2 | G.B.M. |
| 13.391 | 48a | M | frontal E | 13 | 1 | 1 | G.B.M. |
| 12.545 | 52a | M | frontal E | 9 | 1 | 1 | G.B.M. |
| 16.021 | 60a | M | occipital E | 12 | 1 | 1 | G.B.M. |
| 15.626 | 26a | M | frontal E | 12 | 1 | 1 | G.B.M. |
| 13.514 | 28a | M | frontal E | 13 | 1 | 1 | G.B.M. |

A.A.: Astrocitoma Anaplásico
G.B.M.: Glioblastoma Multiforme