

# A RADIOCIRURGIA ESTEREOTÁXICA EM TUMORES BENIGNOS E MALIGNOS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

FRANCISCO MASCARENHAS, M. SÁ DA COSTA, M. ORTIZ, A. ALMEIDA, H. CARVALHO, A. GONÇALVES FERREIRA, M. B. CATTONI

Serviços de Radioterapia, Radiologia e Neurocirurgia. Hospital de Santa Maria. Lisboa.

## RESUMO

A Radiocirurgia Estereotáxica (RCE) é uma modalidade terapêutica que se tem vindo a consolidar nos últimos anos como tratamento de eleição em casos seleccionados de tumores benignos e malignos do sistema nervoso central. As vantagens relativamente à Cirurgia e à Radioterapia Convencional tornaram esta técnica de tratamento, um meio extraordinariamente importante no armamentário terapêutico da Neuro-Oncologia. Este artigo apresenta a experiência do Hospital de Santa Maria (Lisboa) com radiocirurgia estereotáxica baseada em acelerador linear em mais de 100 lesões intracranianas analisando com especial ênfase as suas indicações e resultados. A este propósito faz-se também uma breve revisão dos conceitos e procedimentos da radiocirurgia estereotáxica e dos resultados publicados na literatura internacional, como tratamento alternativo ou complementar dos tumores intracranianos mais frequentemente submetidos a esta modalidade terapêutica.

*Palavras-chave: radiocirurgia estereotáxica, metástases cerebrais, gliomas malignos, neurinomas do VIII nervo, tumores do glomus jugular.*

## SUMMARY

### STEREOTACTIC RADIOSURGERY IN THE INTRACRANIAL BENIGN NEOPLASMS AND MALIGNANT TUMORS OF THE BRAIN

Stereotactic Radiosurgery has proven to be during the last years the therapy of choice in more and more patients with benign and malignant brain tumors. The potential advantages comparatively to surgery and conventional radiotherapy made this technique a very important tool in the therapeutic armamentarium of neurooncology. This series presents the experience of treating more than 100 intracranial lesions with linear accelerator-based radiosurgery at Hospital de Santa Maria in Lisbon with special emphasis on the indications and results. It also provides a review of the concepts and procedures of this modality as well as a general overview of the main published results in series of patients with brain tumors treated with stereotactic radiosurgery.

*Key-words: stereotactic radiosurgery, brain metastases, malignant gliomas, acoustic neurinomas, glomus jugulare tumors.*

## INTRODUÇÃO

### Fundamentos Radiobiológicos e Vantagens Terapêuticas

A Radiocirurgia Estereotáxica consiste numa modalidade terapêutica não invasiva que utiliza a administração, de uma só vez, de uma fracção de alta dose de radiação externa com uma extrema precisão a alvos bem localizados e com limites bem definidos, geralmente intracranianos. Uma característica fundamental desta técnica é que a distingue da radioterapia externa (RTE) convencional é a obtenção de um elevado gradiente de dose para além dos limites da lesão, isto é, uma poupança máxima de irradiação dos tecidos normais vizinhos adjacentes às lesões, devido à utilização de múltiplos feixes centrados no alvo.

No entanto, a RCE difere ainda em outros aspectos relativamente à RTE convencional. Os tecidos normais e tumorais apresentam diferentes sensibilidades às radiações, tendo em geral o tecido normal maior capacidade de reparar a lesão do ácido desoxirribonucleico, particularmente a baixas doses de radiação como acontece na RT convencional. Ao contrário desta, a RCE não explora a selectividade radiobiológica adquirida pelo fraccionamento, ou seja, a radiosensibilidade mais elevada e a menor capacidade de reparação dos tumores relativamente ao tecido normal. O seu efeito biológico é fundamentalmente dependente de uma destruição irreparável, mas selectiva, através de feixes de alta dose de radiação estreitamente focados e condicionando um profundo decaimento para além do alvo, evitando o tecido normal circundante. Como aquele efeito terapêutico diferencial não é requerido, poderão ser tratadas igualmente, quer lesões habitualmente radioresistentes, quer lesões benignas.

Ainda no que respeita à RTE convencional, o tratamento é tipicamente administrado em 25 a 35 fracções com a libertação de pequenas doses diárias através de 2 a 4 campos de irradiação incluindo a lesão e uma margem de tecido normal de 1.5 a 2.5 cm de forma a garantir que todo o processo patológico seja devidamente englobado, tendo em conta as características do tumor e a relativa imprecisão na reprodutibilidade diária dos tratamentos pelos sistemas de posicionamento convencionais.

Por outro lado, a RCE sendo administrada numa única fracção, permite reduzir significativamente o tempo total de tratamento diminuindo os custos não médicos (dias de trabalho perdidos, as viagens ou deslocações, alojamento, etc.); como é efectuada com o auxílio de um quadro estereotáxico, fixado à tábua externa da calote craniana permite reproduzir uma centragem de alvos intracranianos com um desvio  $< 1$  mm.

Por sua vez a RCE difere radicalmente da cirurgia, já

que é geralmente um tratamento efectuado em ambulatório, não invasivo, sem necessidade de anestesia geral e com rara morbidade aguda. No entanto, ao contrário da cirurgia, os seus efeitos não são imediatos, o mesmo se passando quanto às complicações que se poderão vir a manifestar sómente após meses ou anos.

Três tecnologias de radioterapia externa estão correntemente a ser usadas na realização clínica de radiocirurgia estereotáxica:

- aceleradores lineares (AL) produzindo fotões de alta energia, a tecnologia mais expandida;
- aparelhos com múltiplas fontes de Cobalto 60 originando feixes convergentes denominados *gamma knife*, tecnologia extremamente eficaz, mas mais dispendiosa;
- aparelhos produtores de partículas pesadas tais como prótons, denominados ciclotrões ou sincrotrões, menos frequentemente utilizados.

A RCE é uma importante modalidade terapêutica não muito usada nem divulgada no nosso País, o que levou os autores a apresentar os resultados da experiência obtida neste campo no Hospital de Santa Maria em Lisboa e a fazer uma revisão da literatura sobre as suas indicações e vantagens, a selecção dos doentes e os resultados de séries recentes desta terapia nos tumores intracranianos benignos e malignos.

### História e Evolução

No século XVII René Descartes definiu a localização de qualquer ponto no espaço com referência a três planos perpendiculares intersectantes, tornando-se conhecidas como as coordenadas cartesianas. Os princípios deste tipo de localização ao espaço intracraniano, viriam a ser concebidos no início deste século por um neurocirurgião, Victor Horsley e por um matemático, Robert Clark ao definirem localizações no cérebro com o auxílio de um aparelho usando as coordenadas cartesianas<sup>1</sup>; este sistema de localização, indirecto, a partir de referências tridimensionais, foi designado estereotaxia (de estereo=espaço e taxia=localização). Mas seria posteriormente, há cerca de 55 anos, que esta modalidade viria a ser amplamente desenvolvida por Lars Leksell<sup>2</sup>. Ele viria a adoptar a administração de múltiplos feixes de irradiação externa através de múltiplas fontes de Cobalto 60 focados num alvo estereotáxicamente definido; como resultado seria obtido um volume de alta dose sobre o alvo determinado pela intersecção dos vários feixes com doses relativamente inócuas nos tecidos normais ao longo da passagem dos respectivos feixes. O sistema foi denominado *gamma knife*, o qual viria a sofrer múltiplas modificações ao longo dos anos.

Nos anos 60, no Massachusetts General Hospital em Bos-

ton, Kjellberg concebeu um sistema de radiocirurgia utilizando vários feixes confluentes de prótons com energias de 150 MV gerados por um sincrotrão<sup>3</sup>. Uma década mais tarde, Barcia-Salorio descreveu uma técnica similar apoiada nos mesmos princípios com um aparelho de radioterapia externa de Cobalto 60 e posicionando o doente de igual modo em condições estereotáxicas<sup>4</sup>. Em 1984 Betti e Derechinsky e no ano seguinte Colombo *et al* descreveram técnicas de RCE com o uso de um acelerador linear<sup>5,6</sup>. Nos anos seguintes foram posteriormente desenvolvidos vários sistemas e técnicas baseadas em AL aumentando-se progressivamente o grau de eficácia, precisão e segurança na execução desta modalidade terapêutica<sup>7,8-10</sup>.

O número de doentes seleccionados que tem vindo a ser tratados com RCE, quer nos Estados Unidos da América (EUA), quer nos restantes países da Comunidade Europeia, tem aumentado progressivamente nos últimos anos devido ao carácter conservador do tratamento, aos resultados idênticos ou superiores aos conseguidos com cirurgia, á menor morbilidade terapêutica e aos mais baixos custos financeiros inerentes<sup>11,12</sup>. A RCE tem sido regularmente usada no tratamento dos tumores malignos (metástases cerebrais, gliomas, meduloblastomas, ependimomas, carcinomas da nasofaringe, etc.) e dos tumores benignos dos adultos (neurinomas, meningiomas, paragangliomas, adenomas hipofisários e outros), mas também cada vez mais frequentemente nos tumores e malformações arteriovenosas de crianças<sup>13-17</sup>.

## MATERIAL E MÉTODOS

Em Dezembro de 1995 no Hospital de Santa Maria em Lisboa viria a ser efectuado o primeiro procedimento de radiocirurgia estereotáxica realizado em Portugal, tendo sido tratados desde aquela data até Dezembro de 2003 mais de 100 lesões em 88 doentes (Quadro I). Os doentes candidatos a RCE são sempre avaliados em consulta de decisão de equipa multidisciplinar, tendo em consideração as outras opções terapêuticas em alternativa e obedecendo a critérios de selecção (Quadro II).

**Quadro I** - Casuística de doentes tratados com Radiocirurgia no Hospital de Santa Maria – Lisboa desde Dezembro de 1995 a Dezembro de 2003

Tipo de lesões	Nº de lesões	Nº de doentes
Metástases Cerebrais	72	50
Gliomas Malignos	5	5
Neurinomas	8	8
Meningiomas	7	7
Paragangliomas	11	11
Outros (meduloblastoma, neurocitoma, etc)	6	3
Malformações arterio-venosas	4	4
<b>Total</b>	<b>113</b>	<b>88</b>

**Quadro II** - Critérios Gerais de Selecção

-doentes com KPS* $\geq$ 70
-lesões com diâmetros $\leq$ 35 mm
-lesões com limites bem definidos
-lesões afastadas do quiasma ou nervo óptico $\geq$ 5 mm
-no caso de MC, ausência de outras metástases extracranianas ou tumor primário em progressão.

\*KPS- Karnofsky Performance Status

A técnica de RCE no Hospital de Santa Maria (HSM) foi desenvolvida utilizando fotões de 6 MV de acelerador linear (Siemens Mevatron MD2 e Varian Clinac 2100 C/D), e um sistema estereotáxico composto por um quadro Leksell acoplado a um suporte com base no pavimento e fixação ao sistema de rotação da marquesa do acelerador (3 D-Line International, s.r.l.). Nos últimos anos tem sido usado o sistema estereotáxico BRW (Figura 1). A imagiologia que lhe serviu de base foi obtida através de um aparelho de tomografia computadorizada Phillips Tomoscan LX. O sistema de planeamento utilizado, sistema Plato (Nucletron - 3 D-Line; Nucletron Intern. B.V., 3900 AX, Veenendaal) na última versão SRS v.2.0-B001. Foi usado um sistema de colimadores cilíndricos com diâmetros vários entre 10 a 40mm.



**Fig. 1** - Técnica de radiocirurgia estereotáxica usando um sistema BRW (Radionics) e um acelerador linear Varian Clinac 2100 C/D.

O estudo do planeamento dosimétrico desenvolvido para cada lesão analisou um número variável de opções mediante uma selecção de colimadores, pesagem e variação de amplitude ou eliminação de arcos e utilização de um único ou de múltiplos isocentros. O objectivo do planeamento consistiu em libertar uma dose de irradiação apropriada ao alvo a tratar sendo escolhida normalmente a isodose de prescrição de 80% da dose máxima, de modo a conformar totalmente a lesão. A selecção desta dose

máxima é crucial, já que dela depende o controlo da lesão e a ocorrência de efeitos secundários de maior ou menor gravidade. Ela varia com inúmeros factores incluindo o tipo de doença ou tumor, o número de isocentros, o volume da lesão, a sua localização, proximidade a estruturas neurais críticas com determinado limiar de tolerância de fracção única, idade do doente, terapêuticas previamente efectuadas, determinadas patologias associadas, etc. Encontram-se descritos na literatura vários critérios para um planeamento adequado em radiocirurgia assim como de princípios gerais de selecção apropriada da dose a libertar, de acordo com a relação dose-resposta para a necrose do parênquima cerebral, os quais são seguidos pelos autores na prática desta modalidade terapêutica<sup>18,19</sup>. Apesar das técnicas diferirem nalguns detalhes, os fundamentos básicos são idênticos na generalidade em qualquer centro. Estes baseiam-se numa elevada precisão da rotação do isocentro radiógeno do AL com o isocentro mecânico do aparelho estereotáxico fixado ao doente através de sistemas de lasers multidireccionais. Os aparelhos de suporte dos quadros estereotáxicos e de adaptação ao AL utilizados no HSM permitem um controlo de precisão inframilimétrico requerido para a realização de RCE. O protocolo de controlo de qualidade usado na prospecção e aferição de eventuais desvios não é objecto neste artigo tendo já sido previamente descrito<sup>20</sup>.

O seguimento dos doentes foi efectuado de 3 em 3 meses no primeiro ano, de 6 em 6 meses nos três anos seguintes e depois anualmente. Foram efectuados exames clínicos, neurológicos, oftalmológicos e otorrinolaringológicos quando necessários, e realizaram-se tomografias computadorizadas (TC) ou ressonâncias magnéticas (RM) na altura das vigilâncias.

Foram tratadas nesta casuística setenta e duas metástases cerebrais (MC) em cinquenta doentes. Trinta doentes apresentavam metástases únicas, dezoito doentes apresentavam duas e dois com três lesões. Trinta e dois doentes eram do sexo masculino e dezoito do sexo feminino, com idades compreendidas entre os 37 e 82 anos (idade média de 52.5 anos). Contrariamente aos critérios de selecção adoptados foram tratados com um carácter paliativo três doentes com idades inferiores a 65 anos mas com um KPS inferior a 70%, com um tumor primário e outras metástases sistémicas extracranianas presentes mas em regressão após quimioterapia e com uma expectativa de vida superior a três meses. Os doentes foram agrupados de acordo com as classes de prognóstico RPA (Recursive Partitioning Analysis) da Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)<sup>21</sup>. Os doentes de Classe I – com idades abaixo dos 65 anos, KPS igual ou acima 70, tumor primário controlado e sem outras metás-

tases fora do cérebro - 15 doentes. O Grupo Classe II – idade acima 65 anos, KPS igual ou acima 70 e presença de tumor e/ou metástases extracerebrais – 32 doentes. O Grupo Classe III – doentes com KPS inferior a 70 – 3 doentes.

A localização mais frequente do tumor primitivo foi o pulmão (30) seguido de melanoma (7), mama (5), cólon (5), estômago (1), rim (1) e bexiga (1); quarenta e cinco doentes apresentavam um tumor primário controlado ou não evidente e cinco doentes tinham um primitivo não controlado mas estável sob outras terapêuticas. Vinte e cinco doentes apresentavam outras metástases extracranianas em remissão parcial após terapêuticas sistémicas. Trinta e um doentes receberam RT externa holocraniana (30 Gy em 10 fracções ou 37.5 Gy em 15 fracções) concorrentemente, i.e., dentro de quatro semanas antes ou após a RCE; cinco doentes apresentavam recidiva neurológica após terem recebido esta terapêutica no passado e em catorze doentes não foi realizada. Em dez doentes foi realizada cirurgia por outras MC. As lesões foram demonstradas por tomografia computadorizada ou ressonância magnética. As localizações das 72 metástases no cérebro incluíam as seguintes regiões: lobo frontal (14), lobo parietal (29), lobo temporal (8), tálamo (8), lobo occipital (6), tronco cerebral (2) e cerebelo (5). As lesões apresentavam um volume médio de 2.9 cm<sup>3</sup> (variando de 0.06 a 15.2); trinta e uma tinham um volume < 2 cm<sup>3</sup>, dezanove entre 2 e 4 cm<sup>3</sup> e vinte e duas, um volume > 4 cm<sup>3</sup>. A dose aplicada á margem tumoral foi de 15 a 20 Gy (média de 19.4 Gy) e a dose máxima tumoral variou de 17.5 a 25 Gy (média 23.9 Gy).

Nesta casuística, foram também tratados quatro gliomas malignos, incluindo um doente de 59 anos de idade com um glioblastoma multiforme com um volume de 14.1 cm<sup>3</sup> tendo recebido, após RTE 60 Gy em 30 fracções, uma sobreimpressão com RCE numa dose marginal de 12 Gy na isodose de 70%. Três doentes com gliomas anaplásicos Grau III, com um volume médio de 6 cm<sup>3</sup> (variando de 2.6 a 10.4 cm<sup>3</sup>), foram tratados com RTE (59.4 Gy em 33 fracções) seguidos de uma sobreimpressão com RCE numa dose média de 10.75 Gy, variando de 7 a 14 Gy.

Um doente de 53 anos de idade, com três lesões de recidiva de um neurocitoma anaplásico grau III, detectadas dez anos após ter sido submetido a cirurgia e RTE (dose total 60 Gy em 30 fracções), com volumes de 2.7 cm<sup>3</sup>, 2.5 cm<sup>3</sup> e 1.8 cm<sup>3</sup> foi recentemente submetido a RCE tendo sido administradas respectivamente doses marginais de 14.5 Gy, 14.5 Gy e 15 Gy (isodose de prescrição de 80%).

Foi ainda efectuada RCE a uma doente de 17 anos com o diagnóstico de duas lesões cerebelosas recorrentes com 2.3 cm<sup>3</sup> e 2.5 cm<sup>3</sup> de um meduloblastoma, previamente tratado 2,5 anos com ressecção cirúrgica e irradiação adju-

vante (neuroeixo 36Gy em 20 fracções e fossa posterior 54 Gy em 30 fracções). A doente recebeu uma dose marginal tumoral de 15 Gy (isodose de 80%) em ambas as lesões.

Um doente de 78 anos de idade, com o diagnóstico de metástase de carcinoma espinocelular da pele com compressão do gânglio eseno-palatino direito, condicionando um marcado síndrome doloroso, foi submetido a RCE com carácter paliativo tendo recebido uma dose marginal de 9.6 Gy na isodose de prescrição de 80%.

Foram igualmente submetidos a RCE seis doentes, com uma idade média de 58.3 anos, variando de 31 a 75 anos, com neurinomas do acústico recorrentes após cirurgia (dois doentes) ou considerados irresssecáveis por doenças médicas associadas e pela provável morbilidade inerente à cirurgia (quatro doentes). Dois doentes apresentavam neurofibromatose tipo II. O volume médio era de 4.91 cm<sup>3</sup>, variando de 0.48 a 10.71 cm<sup>3</sup> e a dose marginal tumoral média administrada foi de 12,14 Gy (variando de 10 a 14 Gy). Também uma doente com 67 anos de idade com uma recidiva pós-cirúrgica de neurinoma dos pares mistos, com um volume de 5.1 cm<sup>3</sup>, considerada irresssecável pela potencial morbilidade induzida, foi sujeita a RCE tendo recebido uma dose marginal tumoral na isodose de 80% de 14 Gy.

Sete doentes com idades compreendidas entre 28 e 69 anos (média de 52 anos), com o diagnóstico de meningiomas de localização ao nível da foice (três doentes), do ângulo esfenocavernoso (dois doentes), da tenda (um doente) e parietal (uma doente), com um volume médio de 6.2 cm<sup>3</sup> (variando de 2.3 a 14.8 cm<sup>3</sup>) foram seleccionados para RCE; cinco constituíam recidivas após cirurgia e um após RTE; receberam RCE com uma dose marginal média de 13.6 Gy na isodose de 80% (variando de 9 a 20 Gy).

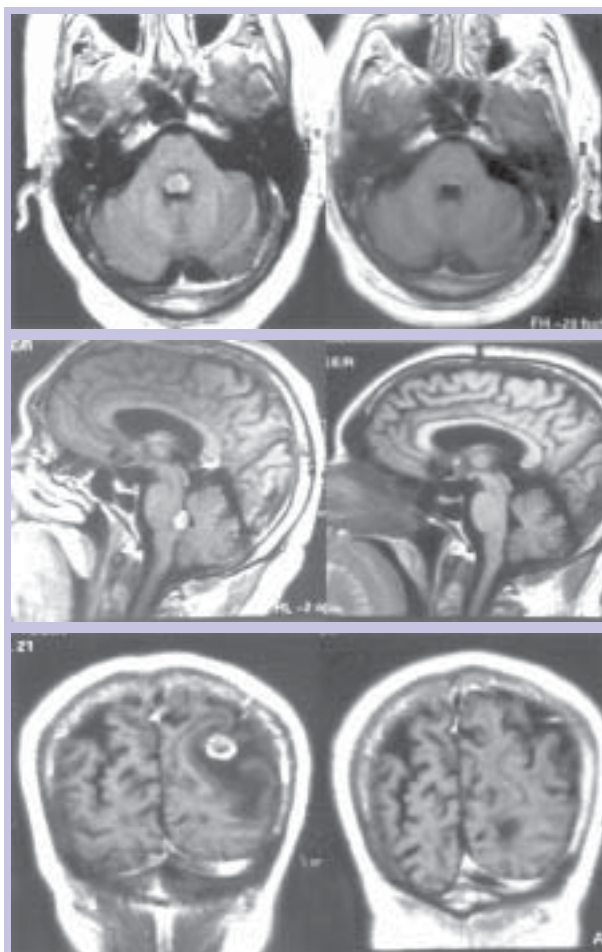
Esta série engloba por último, onze doentes com paragangliomas ou tumores do glomus jugular considerados irresssecáveis por potencial morbilidade (quatro doentes), recorrentes após embolização e cirurgia (cinco doentes) ou por preferência própria (dois doentes), com idades compreendidas entre 30 e 71 anos (idade média de 51.5 anos) e com um volume médio de 6.1 cm<sup>3</sup> (variando entre 2.3 e 10.4 cm<sup>3</sup>). Foi administrada uma dose média marginal tumoral de 14 Gy, referente à isodose de 80%, variando de 12 a 15 Gy.

## RESULTADOS

Na presente casuística quarenta e oito doentes com setenta MC tiveram um seguimento entre 1 e 48 meses (média 9.5 meses). Dois doentes foram perdidos de seguimento após a realização da terapêutica.

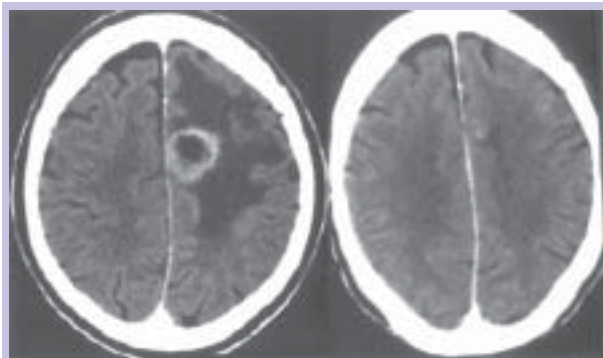
Foi registado um controlo local com estabilização ou redução das metástases em 92.9 % (65/70) (Figuras 2, 3 e

4). Cinco lesões recidivaram, sendo quatro de carcinoma do pulmão e um da bexiga apresentando quatro um volume inicial > 5 cm<sup>3</sup>. A toxicidade aguda com agravamento do edema e consequente quadro de hipertensão intracraniana exigindo aumento da corticoterapia, foi registada em dois doentes (4.2 %) durante os primeiros três meses, que apresentavam lesões com um volume > 5 cm<sup>3</sup>. Houve uma estabilização sintomática 4 e 6 semanas após a instituição da terapêutica médica.

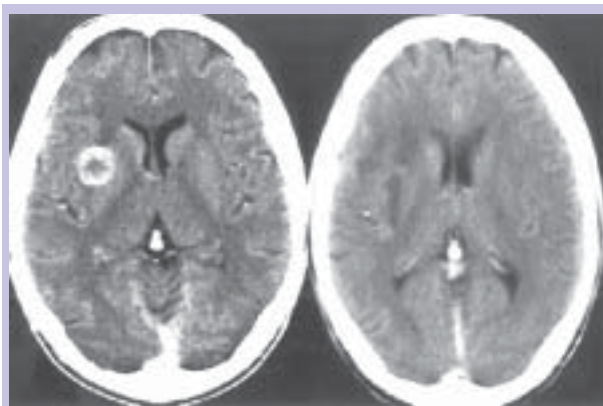


**Fig. 2 -** Doente com duas metástases cerebrais de carcinoma da mama consideradas inabordáveis cirurgicamente; imagens axiais (A), sagitais (B) e coronais (C) de ressonância magnética 2 semanas antes da RCE e 19 meses após a terapêutica com resolução total de ambas as lesões.

A sobrevida global média foi de 9.4 meses e a sobrevida mediana segundo o método de Kaplan-Meier (teste log-rank) foi de sete meses (variando entre 1 e 48 meses). Os doentes de Classe RPA I, de melhor prognóstico, apresentaram uma sobrevida mediana de 16 meses. O grupo das Classe II e III apresentaram uma sobrevida mediana respectivamente de seis meses e de cinco meses. O Qua-



**Fig.3** - Doente com MC de adenocarcinoma do pulmão; imagens de tomografia computadorizada (TC) na data da RCE e na vigiância 12 meses após o tratamento revelando remissão completa da lesão.



**Fig.4** - Doente de 38 anos com MC de carcinoma epidermóide do pulmão; imagens de tomografia computadorizada (TC) na data da RCE e na vigiância 14 meses após o tratamento revelando remissão completa da lesão.

dro III compara as sobrevidas medianas das diferentes classes obtidas em doentes tratados com radioterapia externa na casuística da RTOG e com a radiocirurgia na presente série.

**Quadro III** - Sobrevida Mediana das Classes de Prognóstico RPA com RTE e RCE

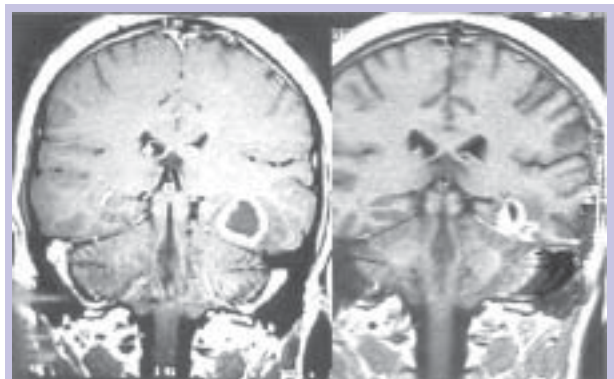
Classes de Prognóstico RPA	RTE RTOG (21) meses	RCE Série corrente meses
Classe I	7.1	16
Classe II	4.2	6
Classe III	2.3	5

A sobrevida global aos 6, 12, 18 e 24 meses foi respectivamente de 63.1%, 43.8%, 29.9% e 5.1%. A sobrevida mediana global para os grupos de classe de prognóstico RPA I e II foram respectivamente de 18 meses e 6 meses; os doentes da classe I apresentaram uma sobrevida aos 12 e 24 meses de 77% e 13% e os de classe II respectivamente de 32.3% e 4.9%. Os doentes de classe III apresen-

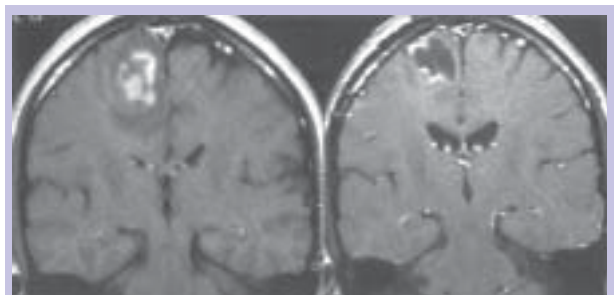
taram uma sobrevida mediana de cinco meses, sem sobreviventes aos 12 meses.

A análise multivariável de regressão de Cox revelou as classes de prognóstico como o único factor com influência na sobrevida ( $p=0.03$ ; intervalo de confiança de 95%). As outras variáveis analisadas (número de metástases, volume, RT externa concorrente *versus* não efectuada/no passado e grupo histológico) não revelaram diferenças significativas em termos de sobrevida.

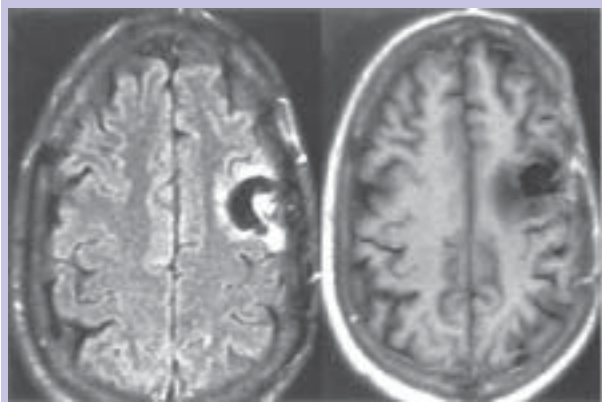
O doente com um glioblastoma multiforme, não apresentou toxicidade aguda ou tardia, teve uma independência funcional de 10 meses e uma sobrevida desde a RCE de 14 meses. Dos três doentes com gliomas anaplásicos Grau III, dois sobreviveram 6 e 30 meses, mantendo-se vivo um doente com 29 meses; foi registada uma independência funcional respectivamente de 5, 27 e 27 meses (Figuras 5, 6 e 7). Uma doente apresentou radionecrose três meses após a RCE tendo sido reoperada e sobreviveu 30 meses após a radiocirurgia.



**Fig. 5** - Doente de 40 anos com recidiva 4 meses após cirurgia e radioterapia externa adjuvante (59.4 Gy em 33 fracções) de oligodendroglioma de alto grau de malignidade; imagens coronais de ressonância magnética pesadas em T1 com gadolínio realizadas antes da RCE e 16 meses depois desta terapêutica.



**Fig. 6** - Doente de 40 anos com persistência de astrocitoma gemistocítico grau III 2 meses após cirurgia e radioterapia externa (59.4 Gy em 33 fracções); imagens coronais pesadas em T1 com gadolínio de ressonância magnética antes e 24 meses depois da sobreimpressão com RCE.



**Fig. 7** - Doente de 36 anos de idade com recidiva de um oligodendroglioma de alto grau de malignidade 5 meses após ter sido submetido a cirurgia e radioterapia externa adjuvante (59.4 Gy em 33 fracções); imagens axiais de ressonância magnética pesadas em T1 com gadolínio antes da RCE e 36 meses depois desta terapêutica com remissão da lesão.

O doente com três lesões de recidiva de neurocitoma anaplásico grau III com uma vigilância actual de seis meses, não apresentou evidência de toxicidade relacionada com a RCE, registando-se na TAC de controlo uma redução significativa das lesões tratadas e mantendo um bom estado neurológico.

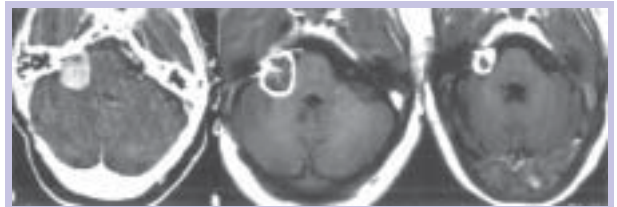
A doente com lesões cerebelosas recorrentes de meduloblastoma apresentava controlo local dessas lesões, com reduções significativas dos seus volumes cinco meses após a RCE e com ausência de toxicidade, tendo falecido com disseminação leptomeníngea e sistémica (ganglionar e óssea).

O doente com a metástase de carcinoma espinocelular teve uma palição eficaz da sintomatologia dolorosa duas semanas após a RCE e mantida durante 11 meses tendo falecido por progressão locoregional e à distância.

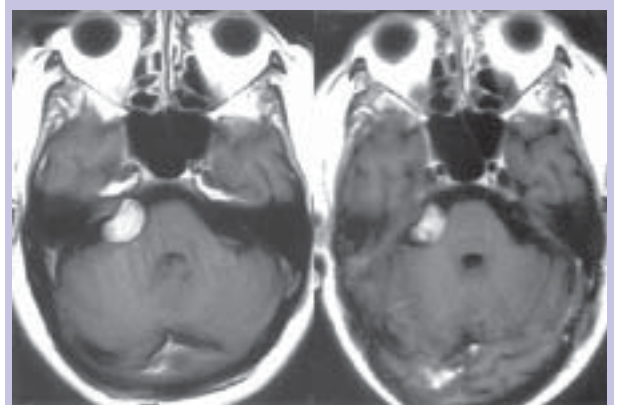
O seguimento médio após RCE dos doentes com neurinomas do acústico é de 28.6 meses, variando entre 4 e 57 meses, sendo o controlo local de 100%, mantendo-se todas as lesões ligeiramente reduzidas ou estáveis (Figuras 8 e 9). Houve toxicidade numa doente com desenvolvimento de neuropatia do V nervo craniano seis meses após ter recebido uma dose marginal de 14 Gy, apresentando melhoria gradual e progressiva da parésia facial sob terapêutica médica na última vigilância oito meses após a RCE.

A doente com o neurinoma dos pares mistos tem um seguimento de 60 meses desde a RCE, sem registo de toxicidade aguda ou tardia e mantinha uma redução considerável do tumor na última RM, com melhoria clínica significativa da sintomatologia inicial (cefaleias, perturbações da deglutição, atrofia da musculatura do ombro, etc.).

Um doente com um meningioma anaplásico faleceu com

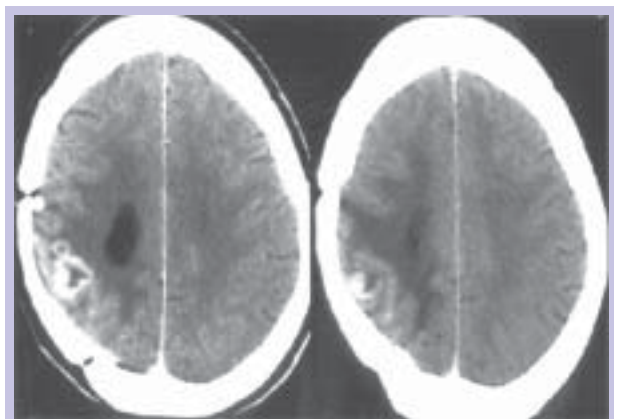


**Fig. 8** - Doente de 75 anos de idade com o diagnóstico recidiva de neurinoma do VIII nervo direito 6 anos após cirurgia; sequência de imagens da TC na data da RCE e de ressonância magnética pesada em T1 com gadolínio após 12 meses revelando tumor com necrose central e após 30 meses com redução tumoral.



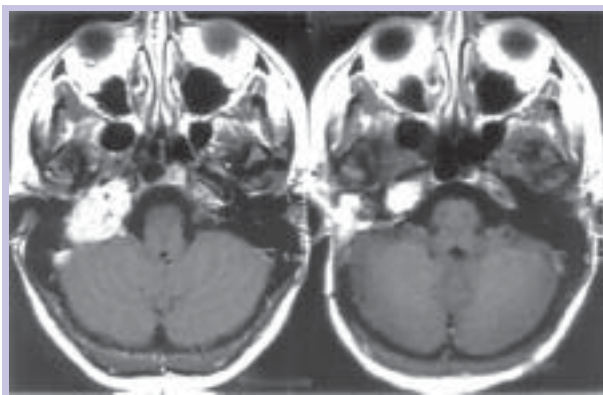
**Fig. 9** - Doente de 72 anos de idade com o diagnóstico de recidiva de neurinoma do VIII nervo direito; imagens de ressonância magnética pesada em T1 com gadolínio antes e após 32 meses a RCE revelando significativa redução tumoral.

progressão tumoral oito meses após a RCE. Os restantes seis doentes com um seguimento médio de 26 meses, variando entre 3 e 48 meses, apresentavam lesões estáveis ou reduzidas (Figura 10). Um destes doentes apresentou aos quatro meses após RCE edema perilesional condicionando crises convulsivas; encontra-se actualmente melhorado após corticoterapia aos 6 meses desde a RCE.

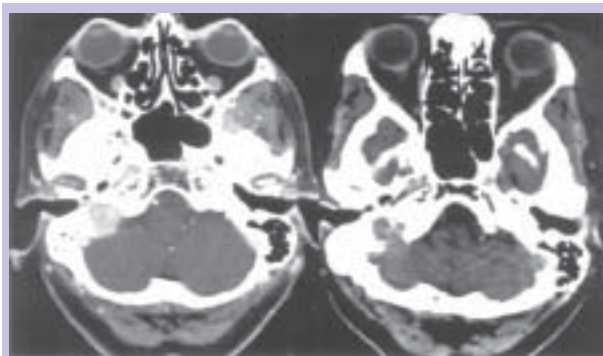


**Fig. 10** - Doente de 59 anos submetida a 4 cirurgias com recidiva de meningioma anaplásico parietal direito 5 meses após sido submetida a ressecção cirúrgica e radioterapia externa adjuvante (54 Gy em 30 fracções); imagens de tomografia computadorizada na data da RCE e 20 meses depois desta terapêutica.

Os doentes com paragangliomas ou tumores glómicos tem um seguimento médio desde a RCE de 37.2 meses, variando entre 1 e 75 meses, tendo seis doentes mais de cinco anos e nove mais de dois anos. Não foi detectada qualquer toxicidade aguda ou tardia. Apresentam todos melhoria total ou parcial dos deficits dos nervos cranianos envolvidos e os exames de imagem revelaram uma redução volumétrica considerável em 6 tumores, com uma estabilização ou diminuição ligeira das lesões nos restantes doentes (Figuras 11 e 12).



**Fig. 11** - Doente de 30 anos com o diagnóstico de recidiva de paraganglioma ou tumor do glomus jugulocarotídeo direito 6 meses após embolização e cirurgia; imagens axiais de ressonância magnética pesadas em T1 com gadolínio antes e 60 meses após a RCE com recuperação total dos deficits dos pares cranianos.



**Fig. 12** - Doente de 66 anos com o diagnóstico de paraganglioma ou tumor do glomus jugular direito; imagens de TC na data da terapêutica e 36 meses depois da RCE com redução significativa do tumor.

## DISCUSSÃO

### Metástases cerebrais

O cancro constitui a segunda causa de mortalidade por doença em Portugal e nos EUA e a incidência anual estimada de metástases cerebrais naquele país é de mais de 100.000 casos, levando à morte em poucos meses após o diagnóstico<sup>22</sup>.

Recentes progressos no tratamento oncológico levaram a uma maior sobrevida livre de doença em diversos tipos de tumores primários nomeadamente nos que tem maior propensão para originarem metástases cerebrais, isto é, do pulmão, da mama e do colórectal aumentando assim a população total de doentes oncológicos sobreviventes. Infelizmente a maioria destes doentes não se encontra curada conferindo-lhes um alto risco para desenvolverem metástases em locais santuários onde as drogas citostáticas não passam a barreira hematoencefálica.

Dois estudos randomizados demonstraram que o controlo local das metástases cerebrais únicas melhora a qualidade e a duração da sobrevida<sup>23,34</sup>. Estes revelaram uma maior manutenção do status performance elucidativo de independência funcional e um aumento da sobrevida média quando a associação da cirurgia à RT do encéfalo total era comparada à instituição apenas de RT cranioencefálica (RT ce) em doentes com factores de prognóstico similares. Estes estudos levaram a acreditar no conceito de um tratamento agressivo com cirurgia e RT do encéfalo total em doentes com metástases cerebrais únicas.

Com o objectivo de avaliar a eficácia da radiocirurgia nesta patologia, uma análise multi-institucional de cinco centros englobou 122 doentes seleccionados comportando as mesmas características dos estudos anteriores<sup>25</sup>; esta veio a revelar que a associação da RCE promovia uma vantagem significativa da sobrevida conseguida pela redução da recidiva local e por sua vez de mortes neurológicas em relação à realização única de RT do encéfalo total e que não evidenciava diferenças significativas relativamente ao grupo da cirurgia (Quadro IV).

**Quadro IV**- Resultados de estudos randomizados de RTE cranioencefálica, Cirurgia e RCE nas metástases cerebrais únicas

	Nº dts	Sobrevida mediana (semanas)	Duração IF* (semanas)	Mortes SNC (% mortes)	Recidiva no volume irradiado(%)	Mortalidade 30º dia(%)
<b>RTce única</b>						
(23)	23	15	8	50	52	4
(24)	31	26	15	33	-	0
<b>Cirurgia+RTce</b>						
(23)	25	40	38	29	20	4
(24)	32	43	33	35	-	9
<b>RCE+RTce</b>						
(25)	122	56	44	25	14	2

\*IF-independência funcional; RTce- radioterapia externa cranioencefálica (30 Gy/10 fracções)

Existem claras indicações para a intervenção cirúrgica como é o caso da craniotomia ou biópsia estereotáxica para a definição histológica diagnóstica de primários desconhecidos ou quando a remoção é necessária para uma descompressão imediata e para metástases volumosas (>15 cm<sup>3</sup>). Ao contrário da cirurgia, a RCE está igualmente indicada em doentes que apresentam metástases em locais inacessíveis cirúrgicamente como o tronco cerebral e área motora e também em doentes com metástases cerebrais múltiplas<sup>26,27</sup>.



O controlo local das metástases cerebrais nas séries de RCE, que tem vindo a ser reportado é variado apresentando a grande maioria índices superiores a 80% (Quadro V).

**Quadro V-** Resultados de séries de RCE em doentes com Metástases Cerebrais

Séries	Ano	Técnica	Nºdoentes/nº lesões	Controlo local %	Sobrevida med.(meses)	Mortes neurológicas (%)
Harvard (28)	1995	AL	248/421	85	9.4	-
Standford (29)	1996	AL	120/189	95	7.4	19
Heidelberg (30)	1998	AL	236/311	92	5.5	22
Tubingen (31)	2000	AL	55/72	92	7	-
Multi-inst. (32)	2002	AL e GK	569/932	nr	Cl. RPA I: 14.6 Cl. RPA II: 7.2 Cl. RPA III: 5.5	nr
Lisboa (série corrente)	2003	AL	48/70	92.9	Cl. RPA I: 18 Cl. RPA II: 6 Cl. RPA III: 5	25
Karolinska (33)	1993	GK	160/235	94	7	10
Multi-inst. (34)	1994	GK	116/116	85	9	-
Pittsburgh (35)	1998	GK	60/118	90	7	20
UCLA (36)	1999	GK	45/59	97	8	-

AL - Acelerador Linear, GK - GammaKnife  
Cl. RPA: Classes de Prognóstico RPA I, II e III (21)  
nr: não referenciado

Os resultados em termos de controlo local e sobrevida das séries de RCE parecem ser idênticos aos das séries cirúrgicas. A RCE como técnica não invasiva que evita exposição cerebral a céu aberto tem os benefícios adicionais de baixa morbilidade e de recuperação rápida após o procedimento. Por outro lado nesta era de contenções de custos da Saúde, estudos recentes efectuando análises custo-eficácia e custo-benefício da RCE *versus* cirurgia de metástases cerebrais únicas tem comprovado a radiocirurgia como uma modalidade com melhor relação custo-eficácia<sup>37,38</sup>.

A selecção adequada dos doentes para esta terapêutica é todavia considerada crucial, já que apesar da RCE demonstrar alta eficácia e baixa toxicidade no tratamento dos doentes com metástases cerebrais permanece por definir qual o grupo de doentes que verdadeiramente beneficia em termos de sobrevida e qualidade de vida constata-se hoje que o baixo *status performance* permanece como a variável mais importante associada a sobrevida diminuída<sup>39-43</sup>.

### Gliomas cerebrais

A incidência de gliomas malignos nos EUA representa cerca de 40% dos 17.000 novos casos de tumores cerebrais primários diagnosticados anualmente<sup>44</sup>. O glioblastoma multiforme compreende 80% dos gliomas malignos com uma incidência de 5.000 novos casos por ano. A sua história natural difere grandemente dos gliomas de baixo grau, levando à morte a maior parte dos doentes num curto espaço de tempo por progressão local e constituindo um problema

clínico dramático. A sobrevida média dos doentes com glioblastomas multiformes não tratados é aproximadamente de três meses<sup>45</sup>. Com a tratamento convencional, comportando cirurgia e RT externa adjuvante a sobrevida média aumenta para 9 a 11 meses ou seja é triplicada<sup>46</sup>. No entanto a sobrevida aos cinco anos é extremamente baixa da ordem dos 3 a 5%, sendo a morte devida a progressão local, ocorrendo esta em cerca de 80% dos casos na região do tumor primário e 2 cm de margem<sup>47</sup>.

Tal situação tem levado a que alguns centros viessem a desenvolver um escalonamento de dose com braquiterapia, já que as doses administradas através da RT externa convencional são limitadas abaixo dos 70 Gy pela toxicidade induzida no tecido normal<sup>48-50</sup>. Comparando os resultados destas séries com a terapêutica convencional verificou-se um novo aumento da sobrevida. Tal facto levou muitos investigadores a ensaiarem a RCE com o mesmo intuito<sup>51-55</sup>. A braquiterapia e a RCE são terapêuticas similares proporcionando uma sobreimpressão radiogênica altamente conformada ao tumor mantendo elevados gradientes de dose com os tecidos normais vizinhos. Ambas as terapêuticas apresentam os mesmos resultados tanto nos gliomas malignos primários como nos recorrentes e consequentemente vantagens no que respeita à RCE, porque se trata de uma terapêutica não invasiva, efectuada em ambulatório, evitando riscos de hemorragia e infecção e evitando eventual exposição radiogênica da equipa clínica interveniente<sup>51,54-59</sup>.

Schrieve *et al* comparando a experiência de Harvard JCRT nos glioblastomas recorrentes em 32 doentes tratados com braquiterapia a 86 doentes tratados com RCE, identificou uma sobrevida média similar em ambos os grupos (10.9 e 10.2 meses), assim como a sobrevida aos dois anos (14% e 19%), mas uma percentagem de reoperação por radionecrose respectivamente de 44% e 24%<sup>54</sup>.

O Quadro VI apresenta uma revisão de resultados de RCE como tratamento de gliomas malignos.

**Quadro VI-** Resultados de séries de RCE em doentes com Gliomas Malignos

Instituição / técnica	Nº dts	Histologia	Vol.tum.méd (c.c.)	Dose marg. média (Gy)	Sobrevid.med. pós-RC(meses)	Reoperação %
Univ.Harvard/AL (57)	37	23 GBM 14 GA	4,8 (1,2-72)	12 (10-20)	GBM-26 GA-nr	21
Univ.Wisconsin/AL (56)	31	GBM	16,4 (2,3-60)	11,7 (10-20)	9,5	nr
Multi-centros/AL (51)	115	96 GBM 19 GA	10 (0,4-72)	12,2 (6-20)	GBM-22 GA-nr	29
Univ.Minnesota/AL (60)	35	26 GBM 9 GA	28 (2,4-98)	20 (7,5-40)	GBM-8 GA-12	31
Univ.Arizona/AL (61)	30	19 GBM 11 GA	24 (2,1-115)	10 (0,5-18)	GBM-13 GA-28	33
Univ. Pittsburgh/GK (58)	107	64 GBM 43 GA	6,5 (0,3-31)	15,5 (12-25)	GBM-16 GA-21	19
Univ. Harvard/AL (62)	78-s 86-r	GBM	10,1	13	s-19,9 r-10,2	22
Univ. Flórida/AL (63)	76	49 GBM 19 GA	12 (1,2-39)	13 (10-20)	GBM-11,6 GA-11,4	24
Lisboa/AL	1-s 4-r	1 GBM 4 GA	7,8 (2,6-14,1)	10,6 (7-14)	GBM-14 GA-30	20

GBM-glioblastoma multiforme; GA- gliomas anaplásicos ; nr- não referido; s: sobreimpressão ; r-recidiva

Um estudo de Sarkaria *et al* analisou o impacto do efeito dos factores de prognóstico na sobrevida de doentes com gliomas malignos tratados com RCE<sup>51</sup>. Os doentes foram estratificados através das classes de prognóstico baseadas na análise de múltiplos factores de prognóstico previamente relatados pelo Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) nos EUA<sup>52</sup>. Como conclusões os doentes com astrocitomas anaplásicos (AA) submetidos a cirurgia seguidos de RT externa e radiocirurgia tiveram uma taxa de sobrevida aos dois anos de 72%. Os doentes com glioblastomas multiformes (GBM) tiveram uma sobrevida média de 21 meses e taxa de sobrevida aos dois anos de 38%. Quando comparados aos grupos similares de doentes com GBM, tratados nos estudos do RTOG sem radiocirurgia, verificou-se que a RCE proporcionava uma sobrevida média mais longa de 4 a 20 meses dependendo da classe prognóstica<sup>51,52</sup>. Estes estudos sugerem que doentes de determinadas classes de prognóstico, não sendo habitualmente seleccionados para sobreimpressão com RCE, podem de facto beneficiar significativamente desta atitude mais agressiva.

A probabilidade de complicações, nomeadamente de necrose radiogénica, é da ordem dos 2% a 22%. Outra das complicações mais comuns e que está relacionada com a necrose ou progressão tumoral é o aumento de incidência de dependência prolongada de esteróides que ocorre em 40% a 50% dos doentes. A percentagem de reoperação após RCE é da ordem dos 21% a 33%, sendo no entanto significativamente mais baixa que nos doentes submetidos a braquiterapia. A sobreimpressão com RCE tem sido recentemente recomendada, por evidência corrente na literatura, como um procedimento seguro e eficaz no tratamento adjuvante inicial deste tipo de lesões e não unicamente nos gliomas recorrentes. Assim, esta técnica tem vindo a ser cada vez mais usada como parte da terapêutica inicial, como sobreimpressão após RTE fraccionada convencional dos gliomas malignos primários em doentes seleccionados (doentes com idades  $\leq$  tumor com maior diâmetro  $< 4$  cm, KPS  $\geq 70$ )<sup>52-54</sup>. Tem sido igualmente publicada a experiência de algumas séries na administração de RCE como tratamento de meduloblastomas<sup>64-66</sup> e de astrocitomas irressecáveis bem diferenciados de baixo grau de malignidade<sup>65,67-69</sup>.

### Neurinomas do VIII nervo craniano ou Schwannomas Vestibulares

Entre os tumores benignos, os neurinomas acústicos tem sido os alvos mais frequentemente submetidos a RCE. Estes tumores consistem numa proliferação benigna das células de Schwann, desenvolvendo-se da bainha de

mielina do ramo vestibular do VIII nervo craniano. Representam aproximadamente 10% de todos os tumores cerebrais, são ligeiramente mais comuns no sexo feminino, ocorrendo na idade média de 50 anos e podem surgir bilateralmente em doentes com neurofibromatose tipo II (NF2). As novas técnicas de imagem não invasivas tem permitido o diagnóstico precoce de neurinomas acústicos enquanto a audição ainda é preservada.

O tratamento primordial do neurinoma tem sido desde as últimas décadas, a cirurgia, a qual tem vindo a progredir com importantes desenvolvimentos como é o caso da microcirurgia, de uma melhor compreensão da anatomia microcirúrgica envolvida, de novas abordagens de acesso ao local do tumor e da monitorização neurofisiológica intraoperatória dos nervos facial e coclear.

A experiência recente de centros especializados no tratamento cirúrgico dos neurinomas tem confirmado a eficácia deste tratamento no entanto com uma morbilidade (fistulas de LCR de 9.2% a 15%; meningite de 0.8 a 3%; neuropatias cranianas de 1.6 a 2%) e mortalidade (0.8 a 1.1%) não menosprezáveis<sup>70-72</sup>. Estes, representam os resultados óptimos obtidos em centros especializados com considerável experiência em microcirurgia acústica, garantindo uma preservação da audição em apenas 24 a 40%.

A Radioterapia convencional não tem sido usada extensivamente no tratamento do neurinoma acústico, apesar de existir alguma evidência para a sua eficácia. Wallner e colaboradores relataram numa série de 33 doentes com neurinomas acústicos um controlo local aos 15 anos de 41% após ressecção subtotal comparado a 94% após cirurgia e RTE com doses acima de 45 Gy<sup>73</sup>. Outra série administrando RTE fraccionada como terapêutica única em 25 neurinomas acústicos obteve um controlo local aos seis anos de 82%<sup>74</sup>.

A RCE tem vindo a evoluir na última década como uma terapêutica alternativa não invasiva, ideal para estes tumores por várias razões. Estudos *in vitro* demonstraram que uma fracção única de radiação de 30 Gy desvitaliza as células de Schwann. Por outro lado o neurinoma do VIII nervo é um tumor tipicamente bem demarcado dos tecidos adjacentes, tornando-o um alvo ideal para o tratamento radiocirúrgico, dada a possibilidade de evitar as estruturas críticas vizinhas. Estes tumores ocorrem geralmente em doentes com idade avançada, e assim com menor aptidão para intervenções cirúrgicas sob anestesia geral. Por último, a localização destas lesões na base do crânio em estreita proximidade com múltiplas estruturas neurológicas críticas (tronco cerebral, nervos cranianos) potencia uma elevada morbilidade cirúrgica promovendo a RCE como uma terapêutica alternativa igualmente eficaz, me-

nos invasiva e menos mórbida.

A acção da RCE é limitada pela sua incapacidade de promover uma resposta rápida em termos de alívio do efeito de massa assim como nos tumores volumosos onde é crucial a administração de doses mais baixas potencialmente menos eficazes de forma a evitar complicações. No entanto, apesar destas limitações tem vindo a ser incrementada nos anos mais recentes uma lista cada vez maior de publicações sugerindo o papel da RCE como uma alternativa terapêutica segura e eficaz nos neurinomas vestibulares (Quadro VII).

O controlo local com volume tumoral estável ou redu-

**Quadro VII- Resultados de séries de RCE em doentes com Neurinomas do VIII nervo**

	Flickinger (75)	Lunsford (76)	Norén (77)	Foote (63)	Valentino (78)	Martens (79)
Nº doentes	273	402	254	101	23	14
Cirurgia prévia %	-	24	-	27	30	-
Dose marginal média Gy	14	14	13.6	14	*30	19.4
Controlo tumoral %	91	93	93	93	96	100
Complicações %						
Neuropatia facial	27	28	17	14	4	21
Neuropatia trigémio	36	34	19	11	4	14
Preservação audição%	39	39	22	-	100	50

\*1 a 5 fracções

zido é reportado entre os 90% e 100%, com uma preservação da audição comparável ou mesmo superior à referenciada após microcirurgia. As percentagens de complicações descritas são variáveis, no entanto a probabilidade de paralisia do facial e do trigémeo tem vindo a ser francamente reduzida nos últimos anos com a instituição de meios imagéticos mais sofisticados com maior definição, planeamentos baseados em fusão das imagens de TAC e de RM e pela administração de doses de radiação mais baixas.

### Neurinomas não acústicos

Os neurinomas não acústicos podem-se originar das bainhas dos V, VII, IX, X, e XI nervos cranianos. São tumores raros de crescimento lento e não invasivo mas que são frequentemente problemáticos devido à sintomatologia e deficits desenvolvidos pela extensão para a base do crânio e comprometimento dos nervos cranianos.

O tratamento de eleição é a ressecção com microcirurgia, que consegue um excelente controlo local, no entanto em alguns casos com probabilidade elevada de deficits dos nervos cranianos, mais frequentemente nos tumores do foramen jugular do que nos tumores do trigémeo. Por outro lado, tem sido necessário desenvolver estratégias terapêuticas alternativas para doentes idosos e com contra-indicações cirúrgicas que assegurem igual probabilidade de controlo local mas com morbidade diminuída.

Existem poucos dados na literatura suportando o uso da RT convencional nos schwannomas ou neurinomas não acústicos. Numa pequena série de doentes submetidos a

RTE adjuvante após ressecção incompleta é descrita uma recorrência local em quase 50% dos doentes<sup>80</sup>.

A RCE parece integrar as características acima enunciadas havendo já referências na literatura quanto ao seu sucesso<sup>81-83</sup>. Pollock e colaboradores relataram 82% de controlo local sem complicações numa série de 11 doentes tratados com *gamma knife*, cinco com tumores da região do foramen jugular e seis com schwannomas do nervo trigémeo<sup>81</sup>.

Mabanta *et al* da Universidade da Florida relataram recentemente 100% de controlo local em 19 doentes tratados com RCE baseada em acelerador linear, nove com schwannomas da região do foramen jugular, sete com schwannomas do trigémeo e dois do facial<sup>83</sup>.

A RCE é efectivamente considerada uma alternativa à cirurgia no tratamento dos neurinomas não acústicos particularmente nos doentes idosos, medicamente inoperáveis, com tumores recorrentes ou parcialmente ressecados sendo a sua eficácia suportada pelo excelente controlo local e baixo perfil de complicações.

### Meningiomas

São relativamente comuns representando 20% dos tumores cerebrais primários e afectam predominantemente indivíduos de idade média, com maior proporção o sexo feminino. Estes resultam de uma proliferação das células meningoteliais e são geralmente não invasivos, histologicamente benignos com um curso indolente podendo contudo estar estreitamente adjacente a estruturas críticas vasculares, nervosas ou parenquimatosas cerebrais condicionando o desfecho da atitude terapêutica tal como a ressecção completa. Deste modo, no que respeita á sua história natural a evolução de qualquer caso é sempre imprevisível.

A ressecção cirúrgica do meningioma e da sua base dural é o tratamento de escolha para todos os candidatos operatórios e o seu desfecho depende da localização dos tumores. Os mais acessíveis e ressecáveis são os da convexidade, parasagittais e da asa do esfenoide enquanto que os da base do crânio, especialmente seios cavernoso e petroclival e os tentoriais continuam a ser os que maiores riscos impõem apesar das modernas técnicas de microcirurgia<sup>84</sup>. As complicações cirúrgicas mais frequentes são as hemorragias, significativas perdas de sangue, deficits corticais e dos nervos cranianos, fistulas do líquido cefaloraquidiano e subsequentes infecções. A mortalidade e morbidade cirúrgicas são díspares entre as instituições. Numa revisão da literatura sobre o tratamento dos meningiomas é referida uma mortalidade cirúrgica variando dos 7% a 14%<sup>85</sup>. Progressos na área da microcirurgia

tem vindo a contribuir para uma redução da mortalidade para menos de 10%, mantendo-se ainda uma elevada a morbidade operatória<sup>84</sup>.

A Cleveland Clinic apresentou numa casuística de 75 doentes com mais de 60 anos uma percentagem de mortalidade operatória e morbidade respectivamente de 6% e 46% em doentes dos 60 aos 70 anos e de 8% e 52% nos indivíduos acima de 70 anos<sup>86</sup>. Numa outra série de 45 doentes submetidos a ressecção cirúrgica de meningiomas do seio cavernoso é descrita uma morbidade de 44%<sup>87</sup>. Também em outra série de doentes com meningiomas petroclivais submetidos a cirurgia foi conseguida uma ressecção completa em 85% dos casos mas com 70% de novos deficits cranianos ou outras complicações<sup>88</sup>.

Apesar dos avanços com a microcirurgia as possibilidades de ressecção completa dos meningiomas supratentoriais sem ocorrência de morbidade são muitas vezes escassas, o mesmo ocorrendo com os meningiomas da base do crânio e os deficits neurológicos por lesões dos nervos cranianos são frequentes. Numa recente série de longo termo englobando 55 doentes submetidos a ressecção subtotal foi descrita uma progressão tumoral em 70% dos casos<sup>89</sup>.

Actualmente é acordado pela unanimidade dos autores que uma ressecção subtotal de um meningioma num doente jovem ou de idade média é um tratamento incompleto, pelo que deverão ser consideradas terapêuticas adjuvantes<sup>89-91</sup>. A probabilidade de recorrência de um meningioma está claramente dependente da extensão da ressecção do tumor. Esta tendência tem-se confirmado nas séries mais recentes em que meningiomas de determinadas localizações apenas poderão ser submetidos a ressecções subtotais, correlacionados com os mais elevados índices de recidiva<sup>89-91</sup>.

Apesar da implicação das radiações como factor etiológico dos meningiomas e o conceito da sua radiorresistência devido á relativamente comum ausência de regressão tumoral, tem vindo a ser demonstrada a eficácia da RTE na prevenção da recorrência tumoral após uma ressecção subtotal. Numa série de 252 doentes foram referidas sobrevidas relativas ao tumor aos 15 anos de 51% após ressecção subtotal *versus* 86% após cirurgia seguida de RT, levando a considerar que a recorrência local estará associada a uma menor sobrevida<sup>89</sup>. Uma outra série suportada por novas técnicas de planeamento de RTE e abordando uma análise retrospectiva de 140 doentes veio igualmente a demonstrar este benefício em termos de sobrevida, associado a uma ocorrência praticamente nula de complicações e ausência de segundos tumores malignos<sup>92</sup>.

O papel da RCE nos meningiomas está sendo definido. No entanto a experiência de vários centros tem vindo a identificar esta modalidade como uma atractiva opção terapêutica nos doentes em quem a ressecção completa não é conseguida. Por outro lado nas lesões que implicam um alto risco de morbidade e portanto consideradas irressecáveis na totalidade, como são a maioria dos meningiomas da base do crânio e os parassagitais, a RCE parece ser um excelente tratamento adjuvante ou alternativo. A multi-modalidade terapêutica pode potenciar o controlo tumoral a longo termo, reduzir a necessidade de múltiplas ressecções e manter o estado funcional e a qualidade de vida dos doentes.

O Quadro VIII apresenta os resultados de vários centros incluindo a casuística do HSM com RCE nos meningiomas como terapêutica primária ou após cirurgia e/ou RT convencional com referência ás percentagens de controlo local e de complicações<sup>93-98</sup>. Os resultados são de facto muito animadores confirmando a RCE como uma opção atractiva em doentes seleccionados não susceptíveis de cirurgia sem morbidade aceitável ou que tenham sido submetidos a ressecção subtotal.

#### Paragangliomas ou tumores do glomus jugular

**Quadro VIII-** Resultados de séries de RCE em doentes com Meningiomas

Instituição/Técnica	Nº dts	Tratamento Prévio	Dose Marg. média(Gy)	Vol.Tum. médio(cc)	Controlo Tum.(%)	Estado Neurológico	Complicações (%)
Japão/GK (93)	17	Cirurgia-15	17	6,7	86	m/e: 65% agrav: 35%	Transitórias: 29 Permanentes: 6
Univ. Pittsburgh/GK (94)	14	Cirurgia-84 RTE-14	-	-	95	-	-
Karolinska Inst./GK (95)	15	Cirurgia-104	14	-	89	agrav: nr	0
Univ. Standford/AL (96)	55	Cirurgia-38 RTE-5	18,3	7,3 (0,5-28)	98	m/e: 89% agrav: 5%	Transitórias:18 Permanentes:4
Univ. Harvard/AL (97)	12	Cirurgia-105 RTE-15	15	4,1 (0,2-51)	89	-	Transitórias:3 Permanentes:1,6
Univ. Florida/AL (98)	70	Cirurgia-32 RTE-1	12,7	10 (0,6-28,6)	100	m/e: 98% agrav: 2%	Transitórias:3 Permanentes:0
Lisboa/AL	6	Cirurgia-5 RTE-1	14	7,3 (2,4-14,8)	83 (5/6)	m/e: 5 dts agrav: 1 die	Transitórias: 16,7 Permanentes:0

RTE- Radioterapia externa; m/e: melhor estável; agrav: agravamento; nr: não referenciado

Os tumores do glomus jugular desenvolvem-se dos paraganglia do sistema quimiorreceptor na parede do bulbo jugular e ao longo do nervo de Jacobson. Eles são também denominados paragangliomas ou quemodectomas.

As modalidades terapêuticas habitualmente usadas no controlo dos tumores do glomus jugular são a ressecção cirúrgica total combinada ou não com a embolização endovascular e a RT externa convencional.

Estes tumores de desenvolvimento lento, progressivo e insidioso provocam sintomas por invasão local de estruturas adjacentes ou devido ao efeito de massa após terem atingido volumes significativos. A ressecção completa destes tumores está habitualmente associada a lesões graves de estruturas críticas, vasos e nervos craniana-

nos, a diminuição da qualidade de vida e a alta mortalidade. Nas séries recentes relativo às técnicas de microcirurgia, são descritos elevados índices de controlo local mas com uma morbidade global não menosprezável<sup>99-101</sup> e uma taxa de mortalidade de 4%<sup>102</sup>.

A RT externa convencional tem sido usada nos tumores primários, residuais ou recorrentes com excelente controlo local<sup>99,103,104</sup>. No entanto, são descritas recorrências não controláveis e efeitos secundários de gravidade variável nomeadamente alopecia, dermatite, mucosite, otite externa e otite serosa média, mastoidite, osteoradionecrose do osso temporal, encefalopatia radiogena, necrose cerebral, tumores malignos radioinduzidos e outras lesões dos tecidos normais<sup>99,103-106</sup>.

O menor volume de tecidos normais irradiados e a relativa radiosensibilidade dos tumores glómicos tem levado nos últimos anos algumas instituições a administrar RCE nos quemodectomas jugulares com excelentes taxas de controlo local e ausência de complicações<sup>107-110</sup>.

A radiocirurgia estereotáxica tem vindo cada vez mais a ser considerada como uma opção terapêutica nos tumores do glomus jugular cujas dificuldades de ressecção impliquem uma alta probabilidade de *deficits* neurológicos, nos tumores parcialmente ressecados e nas lesões recorrentes.

Para além dos casos já previamente referenciados foram ainda tratados com RCE cinco doentes com malformações arteriovenosas, cujos resultados serão apresentados brevemente num artigo dedicado.

## CONCLUSÕES

A RCE é uma modalidade terapêutica cada vez mais bem consolidada face aos resultados que tem vindo a garantir como tratamento alternativo ou complementar fazendo hoje parte das modernas abordagens conservadoras usadas no tratamento de doenças e tumores benignos e malignos do cérebro e estruturas da base do crânio. A morbidade inerente a esta técnica é diminuta se efectuada em condições de extremo rigôr e com os conhecimentos básicos fundamentais de neuroanatomia, neuroradiologia e das tolerâncias dos tecidos cerebrais normais a alta dose de irradiação administrada através de uma única fracção.

## BIBLIOGRAFIA

- HORSLEY V, CLARKE RH: The structure and functions of the cerebellum examined by a new method. *Brain* 1908; 31:45-124.
- LEKSSELL L: Stereotactic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand* 1951; 102: 316-319.
- KJELLBERG RN, PRESTON WN: The use of the Bragg peak of a proton beam for intracerebral lesion. *Second International Congress of neurological Surgery*, Washington DC, 1961. Oct 14-20. Amsterdam: Excerpta Medica, Int Congr Ser; 36:E103
- BARCIA SALORIO JL: Special stereotactic techniques: single beam photon radiotherapy. In Heilburn M(ed): *Stereotactic Neurosurgery*, Vol.2, pp 211-217. Baltimore, Williams & Wilkins, 1988
- BETTI OO, DERECHINSKY VE: Hyperselective encephalic irradiation with a linear accelerator. *Acta Neurochir (Wien)* 1984; 33: Suppl 385-390.
- COLOMBO F, BENEDETTI A, POZZA F, et al: Stereotactic radiosurgery utilizing a linear accelerator. *Appl Neurophysiol* 1985;48:133-145.
- HARTMANN GH, SCHLEGEL W, STURM V et al: Cerebral radiation surgery using moving field irradiation at linear accelerator facility. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 1185-1192.
- PODGORSAK EB, OLIVIER A, PLA M, LEFEBVRE PY, HAZEL J: Dynamic stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 32: 334-342.
- WISTON KR, LUTZ W: Linear accelerator as neurosurgical tool for stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery*.1988; 22: 454-464.
- FRIEDMAN WA, BOVA FJ: The University of Florida radiosurgery system. *Surg Neurol* 1989; 32: 334-342.
- LARSON DA, BOVA F, EISERT D et al: Current radiosurgery practice: results of an ASTRO survey. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28: 523-526.
- KANTOR G: La radiochirurgie en France: les enquêtes SFRO. *Cancer Radiother* 1998; 2: 168-172.
- HODGONSON DC, GOUNNEROVA LC, LOEFFLER JS et al: Radiosurgery in the management of pediatric brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 929-935.
- BENK V; CLARK BG; SOUHAMI L et al: Stereotactic radiation in primary brain tumors in children and adolescents. *Pediatr Neurosurg* 1999; 31: 59-64.
- SUH JH, BARNETT GH. Stereotactic radiosurgery for brain tumors in pediatric patients. *Technol Cancer Res Treat* 2003; 2: 141-146.
- SHIN M; KAWAMOTO S; KURITA H et al. Retrospective analysis of a 10-year experience of stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations in children and adolescents. *J Neurosurgery* 2002; 97 :779-784.
- SMYTH MD; SNEED PK; CIRICILLO SF et al. Stereotactic radiosurgery for pediatric intracranial arteriovenous malformations: the University of California at San Francisco experience. *J Neurosurgery* 2002; 97: 48-55.
- FLICKINGER JC, LUNSFORD LD, KONDZIOLKA D: Radiosurgical Dosimetry: Principles and clinical implications. In De Salles AF, Goetsch S (eds): *Stereotactic Surgery and Radiosurgery*. Madison, WI, Medical Physics Publishing, 1993, pp 293-306.
- FLICKINGER JC, KONDZIOLKA D, LUNSFORD LD: Dose selection in stereotactic radiosurgery. *Neurosurg Clin North Amer* 1999; 10: 271-280.

20. SÁ da COSTA M, MASCARENHAS F, FERREIRA S, VIEIRA S, SILVA MH: Quality assurance in radiosurgery using a linear accelerator. *Radioth Oncol* 1999;51:S67.
21. GASPAR L, SCOTT C, ROTMAN M et al: Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group(RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:745-751.
22. PICKREN JW, LOPEZ G, TZUKADA Y, LANE WW: Brain metastases: na autopsy study. *Cancer Treatment Symptoms* 1983;2:295-313.
23. PATCHELL RA, TIBBS PA, WALSH JW, et al: A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990;322:494-500.
24. NOORDIJK EM, VECHT CJ, HAAXMA-REICHE H, et al: The choice of treatment of single brain metastases should be made based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29:711-717.
25. AUCHTER RM, LAMOND JP, ALEXANDER E, et al: A multiinstitutional outcome and prognostic factor analysis of radiosurgery for resectable single brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:27-35.
26. KONDZIOLKA D, PATEL A, LUNSFORD LD, KASSAM A, FLICKINGER JC: Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:427-434.
27. YAN ES, SNEED PK, McDERMOTT MW, et al: Number of brain metastases is not an important prognostic factor for survival following radiosurgery for newly-diagnosed nonmelanoma brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:S131-S132.
28. ALEXANDER E III, MORIARTY TM, DAVIS MB, et al: Stereotactic radiosurgery for the definitive noninvasive treatment of brain metastases. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:34-40.
29. JOSEPH J, ADLER JR, COX RS, HANCOCK SL: Linear accelerator-based stereotaxic radiosurgery for brain metastases: The influence of number of lesions on survival. *J Clin Oncol* 1996;14:1085-1092.
30. PIRZKALL A, DEBUS J, FUSS M, RHEIN B, ENGENHART-CABILLIC R, WANNENMACHER M: Radiosurgery alone or in combination with whole-brain radiotherapy for brain metastases. *J Clin Oncol* 1998;16:3563-3569.
31. BECKER G, JEREMIC B, KORTMANN RD, BAMBERG M: Modern management of brain metastases: prognostic factors in radiosurgery. In: Feldmann HJ, Kneschaurek P, Molls M (eds): *Three-dimensional radiation treatment. Technological innovations and clinical results. Front Radiat Ther Oncol. Basel, Karger, 2000;34, pp130-144.*
32. SNEED PK, SUH JH, GOETSCH SJ, et al: A multi-institutional review of radiosurgery alone vs radiosurgery with whole brain radiotherapy as the initial management of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:519-526.
33. KIHLLSTROM L, KARLSSON B, LINDQUIST C: Gamma knife surgery for cerebral metastases. Implications for survival based on 16 years of experience. *Stereotact Funct Neurosurg* 1993;61(Suppl):45-50.
34. FLICKINGER JC, KONDZIOLKA D, LUNSFORD LD, et al: A multi-institutional experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28:797-802.
35. MORI Y, KONDZIOLKA D, FLICKINGER JC, et al: Stereotactic radiosurgery for brain metastases from renal cell carcinoma. *Cancer* 1998;83:344-353.
36. LAVINE SD, PETROVICH Z, COHEN-GADOL AA, et al: Gamma knife radiosurgery for metastatic melanoma: An analysis of survival, outcome and complications. *Neurosurgery* 1999;44:59-66.
37. BOYD TS, MEHTA MP: Radiosurgery for brain metastases. *Neurosurg Cl North Amer* 1999;10:337-350.
38. MEHTA MP, NOYES WR, CRAIG B, et al: A cost-effectiveness and cost utility analysis of radiosurgery versus resection for single brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:445-454.
39. BUATTI JM, FRIEDMAN WA, BOVA FJ, et al: Treatment selection factors for stereotactic radiosurgery of intracranial metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:1161-1166.
40. HARRIS AO, ADLER JR: Analysis of the proliferative potential of residual tumor after radiosurgery for intraparenchymal brain metastases. *J Neurosurg* 1996;85:667-671.
41. MATSUO T, SHIBATA S, YASUNAGA A, et al: Dose optimization and indication of linac radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;4:931-939.
42. NIEDER C, NESTLE U, MOTAREF B, WALTER K, NIEWALD M, SCHNABEL K: Prognostic factors in brain metastases: should patients be selected for aggressive treatment according to recursive partitioning analysis (RPA) classes? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:297-302.
43. CHEN JCT, PETROVICH Z, O'DAY S, et al: Stereotactic radiosurgery in the treatment of metastatic disease to the brain. *J Neurosurgery* 2000;47:268-281.
44. DAVIS FG, FREELS S, GRUTSCH J, et al: Survival rates in patients with primary malignant brain tumors stratified by patient age and tumor histological type: an analysis based on Surveillance, Epidemiology, and End results.1988;88:1-10.
45. SALCMAN M: Survival in glioblastoma: Historical perspective. *Neurosurgery* 1980;7:435-439.
46. MEHTA MP: Radiosurgery of malignant brain tumors. *In De Salles AAF, Lufkin RB (eds) : Minimally Invasive Therapy of the Brain. New York, Thieme, 1997, pp213-224.*
47. WALLNER KE, GALICICH JH, KROL G, et al.: Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and ana-

- plastic astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16:1405-1409.
48. GREEN SB, SHAPIRO WR, BURGER PC, et al: A randomized trial of interstitial radiotherapy boost for newly diagnosed malignant glioma: Brain Tumor Cooperative Group Trial 8701. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 1994;13:174.
49. NAKAJIMA S, KIKINIS R, BLACK PM, et al: Image-guided neurosurgery at Brigham and Women's Hospital. In Tamaka N Ehara K (eds): *Computer-Assisted Surgery*. Tokyo, Springer-Verlag, 1997, pp 147-162.
50. MEHTA MP: Radiosurgery of malignant brain tumors. In: De Salles AAF, Lufkin RB (eds): *Minimally Invasive Therapy of the Brain*. New York, Thieme, 1997, pp 213-224.
51. SARKARIA JN, MEHTA MP, LOEFFLER JS, et al.: Radiosurgery in the initial management of malignant gliomas: Survival comparison with the RTOG recursive partitioning analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:931-941.
52. CURRAN WJ; SCOTT CB; HORTON J, et al: Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:704-710.
53. LARSON DA, GUTIN PH, McDERMOTT M et al.: Gamma knife for glioma: selection factors and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:1045-1053.
54. SHRIEVE DC, ALEXANDER E 3<sup>rd</sup>, BLACK PM, et al: Treatment of patients with primary glioblastoma multiforme with standard postoperative radiotherapy and radiosurgical boost: prognostic factors and long-term outcome. *J Neurosurg* 1999;90:2-77.
55. LOEFFLER JS, SHRIEVE DC, WEN PY et al: Radiosurgery for intracranial malignancies. *Semin Radiat Oncol* 1995;5:225-234.
56. MASCIOPIANTO JE, LEVIN AB, MEHTA MP et al: Stereotactic radiosurgery for glioblastoma: A final report of 31 patients. *J Neurosurg* 1995;82:530-535.
57. LOEFFLER JS, ALEXANDER E, SHEA WM et al: Radiosurgery as part of the initial management of patients with malignant gliomas. *J Clin Oncol* 1992;10:1379-1385.
58. KONDZIOLKA D, FLICKINGER JC, BISSONETTE DJ et al: Survival benefit of stereotactic radiosurgery for patients with malignant glial neoplasms. *Neurosurgery* 1997;41:776-783.
59. PRISCO FE, WELTMAN E, DE HANRIOT RM et al: RM, et al: Radiosurgical boost for primary high-grade gliomas. *J Neurooncol* 2002;57:151-160.
60. HALL WA, DJALILIAN HR, SPERDUTO PW et al: Stereotactic radiosurgery for recurrent malignant gliomas. *J Clin Oncol* 1995;13:1642-1648.
61. GANNETT D, BALDASSARRE S, LULU B et al: Stereotactic radiosurgery as an adjunct to surgery and external beam radiotherapy in the treatment of patients with malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:461-468.
62. ALEXANDER E III, LOEFFLER JS: Radiosurgery for primary malignant brain tumors. *Semin Surg Oncol* 1998;14:43-52.
63. FOOTE KD, FRIEDMAN WA, BUATTI JM et al: Linear accelerator radiosurgery in the brain tumor management. *Neurosurg Clin North Am* 1999;10:203-242.
64. PATRICE SJ, TARBELL NJ, GOUNNEROVA LC et al : Results of radiosurgery in the management of recurrent or residual medulloblastoma. *Pediatr Neurosurg* 1995;22:197-203.
65. HODGSON DC, GOUNNEROVA LC, LOEFFLER JS et al: Radiosurgery in the management of pediatric brain tumors. *Int J Radiat Onc Biol Phys* 2001;50:929-935.
66. WOO C, STEA B, LULU B et al: The use of stereotactic radiosurgical boost in the treatment of medulloblastomas *Int J Radiat Onc Biol Phys* 1997;37:761-764.
67. GRABB PA, LUNSFORD LD, ALBRIGHT AL et al: Stereotactic radiosurgery for glial neoplasms of childhood. *Neurosurgery*, 1996;38:696-701.
68. FUCHS I, KREIL W, SUTTER B et al: Gamma knife radiosurgery of brainstem gliomas. *Acta Neurochir Suppl*.2002;84:85-90.
69. KIDA Y, KOBAYASHI T, MORI Y: Gamma knife radiosurgery for low-grade astrocytomas: results of long-term follow-up. *J Neurosurg* 2000;93:suppl 3:42-46.
70. EBERSOLD MJ, HARNER SJ, BEATTY CW et al: Current results of the retrosigmoid approach to acoustic neurinoma. *J Neurosurg* 1992;76:901-909.
71. SAMII M, MATHIES C: Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas): surgical management and results with an emphasis on complications and how to avoid them. *Neurosurgery*1997;40:11-23.
72. GORMLEY WB, SEKHAR LN, WRIGHT DC et al: Acoustic neuromas: Results of current surgical management. *Neurosurgery* 1997;41:50-60.
73. WALLNER KE, SHELINE GE, PITTS LH et al: Efficacy of irradiation for incompletely excised acoustic neurilemmomas. *J Neurosurg* 1987;67:858-863.
74. MAIRE JP, CAUDRY M, DARROUZET V et al : Fractionated radiation therapy in the treatment of Stage III and IV cerebello-pontine angle neurinomas: long-term results in 24 cases. *Int J Radiat Onc Biol Phys* 1995;32:1137-1143.
75. FLICKINGER JC, KONDZIOLKA D, POLLOCK BE et al: Evolution in technique for vestibular schwannoma radiosurgery and effect on outcome. *Int J Radiat Onc Biol Phys* 1996;36:275-280.
76. LUNSFORD LD, KONDZIOLKA D, FLICKINGER JC et al: Acoustic neuroma management: Evolution and revolution. In Kondziolka D (ed): *Radiosurgery 1997*. Basel, Karger, 1998, pp 1-7.
77. NORÉN G, GREITZ D, HIRSCH A et al: Gamma knife surgery in acoustic tumors. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1993;58:104-107.

78. VALENTINO V, RAIMONDI AJ: Tumour response and morphological changes of acoustic neurinomas after radiosurgery. *Acta Neurochir (Wien)* 1995;133:157-163.
79. MARTENS F, VERBEKE L, PIESSENS M et al: Stereotactic radiosurgery of vestibular schwannomas with linear accelerator. *Acta Neurochir (Wien)* 1994;62:88-92.
80. WALLNER, KE, OITTS LH, DAVIS RL, SHELINE GE: Radiation therapy for the treatment of non-eighth nerve intracranial neurilemmoma. *Int J Radiat Onc Biol Phys* 1988;14:287-290.
81. POLLOCK BE, KONDZIOŁKA D, FLICKINGER JC et al: Preservation of cranial nerve function after radiosurgery for nonacoustic schwannomas. *Neurosurgery* 1993;33:597-601.
82. FLICKINGER JC, KONDZIOŁKA D, LUNSFORD LD: Radiosurgery of benign lesions. *Semin Radiat Oncol* 1995;5:220-224.
83. MABANTA SR, BUATTI JM, FRIEDMAN WA et al: Linear accelerator radiosurgery for nonacoustic schwannomas. *Int J Radiat Onc Biol Phys* 1999;43:545-548.
84. MCDERMOTT MW, WILSON CB: Meningiomas. In Youmans JR (ed): *Neurological Surgery: A Comprehensive Reference Guide to the Diagnosis and Management of Neurosurgical Problems*. Philadelphia, WB Saunders, 1996, 2782-2825.
85. BLACK PM: Meningiomas. *Neurosurgery* 1993;32:643-657.
86. AWAD IA, KALFAS I, HAHN JF: Intracranial meningiomas in the aged: Surgical outcome in the era of computed tomography. *Neurosurgery* 1989;24:557.
87. SEKHAR LN, ALTSCHULER EM: Meningiomas of the cavernous sinus. In Al-Mefty O (ed): *Meningiomas*. New York, Raven Press, 1991, 445-460.
88. AL-MEFTY O, FOX JL, SMITH RR: Petrosal approach for petroclival meningiomas. *Neurosurgery* 1988;22:510.
89. CONDRA KS, BUATTI JM, MENDENHALL WM et al: Benign meningiomas: Primary treatment selection affects survival. *Int J Radiat Onc Biol Phys* 1997;39:427-436.
90. MIRABELL R, LINGGOOD RM, de la MONTE S et al: The role of radiotherapy in the treatment of subtotally resected benign meningiomas. *J Neurooncol* 1992;13:157-164.
91. SIMPSON D: The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957;20:22-39.
92. GOLDSMITH BJ, WARA WM, WILSON CB et al: Postoperative irradiation for subtotally resected meningiomas: A retrospective analysis of 140 patients treated from 1967 to 1990. *J Neurosurg* 1994;80:195-201.
93. KURITA H, SASAKI T, KAWAMOTO S et al: Role of radiosurgery in the management of cavernous sinus meningiomas. *Acta Neurol Scand* 1997;96:297-304.
94. LUNSFORD LD, KONDZIOŁKA D, FLICKINGER JC: Deep brain surgery using the Gamma Knife. In Gildenberg PL, Tasker RR (eds): *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery*. New York, McGraw-Hill, 1998, pp 805-816.
95. STEINER L, PRASAD D, LINDQUIST C et al: Clinical aspects of Gamma Knife stereotactic radiosurgery. In Gildenberg PL, Tasker RR (eds): *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery*. New York, McGraw-Hill, 1998, pp 763-803.
96. CHANG SD, ADLER JR: Treatment of cranial base meningiomas with linear accelerator radiosurgery. *Neurosurgery* 1997;41:1019-1027.
97. HAKIM R, ALEXANDER E III, LOEFFLER JS et al: Results of linear accelerator-based radiosurgery for intracranial meningiomas. *Neurosurgery* 1998;42:446-454.
98. SHAFRON DH, FRIEDMAN WA, BUATTI JM et al: Linac radiosurgery for benign meningiomas. *Int J Radiat Onc Biol Phys* 1999;43:321-327.
99. COLE JM, BEITLER B: Long-term results of treatment for glomus jugulare and glomus vagale tumors with radiotherapy. *Laryngoscope* 1994;104:1461-1465.
100. NETTERVILLE JL, CIVANTOS FJ: Rehabilitation of cranial nerve deficits after neurotologic skull base surgery. *Laryngoscope* 1993; 103(Suppl) 60:45-54.
101. VAN DER MEY AGL, FRIJNS JHM, CORNELISSE CJ et al: Does intervention improve the natural course of glomus tumors? A series of 108 patients seen in a 32-year period. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992;101:635-642.
102. WATKINS LD, MENDOZA N, CHEESMAN AD, SYMON L: Glomus jugulare tumors: A review of 61 cases. *Acta Neurochir (Wien)* 1994;130:66-70.
103. POWELL S, PETERS N, HARMER C: Chemodectoma of the head and neck: results of treatment in 84 patients. *Int J Radiat Onc Biol Phys* 1992;22:919-924.
104. WAN ML, HUSSEY DH, DOORNBOSJF et al: Chemodectoma of the temporal bone: a comparison of surgical and radiotherapeutic results. *Int J Radiat Onc Biol Phys* 1988;14:643-648.
105. LARNER JM, HAHN SS, SPAULDING CA, CONSTABLE WC: Glomus jugulare tumors. Long-term control by radiation therapy. *Cancer* 1992;62:1813-1817.
106. SPRINGATE SC, HARAF D, WEICHELBAUM RR: Temporal bone chemodectomas – comparing surgery and radiation therapy. *Oncology (Huntington)* 1991;5:131-137.
107. FOOTE RL, POLLOCK BE, GORMAN DA et al: Glomus jugulare tumors: tumor control and complications after stereotactic radiosurgery. *Head and Neck* 2002;24:332-338.
108. EUSTACCHIO S, TRUMMER M, UNGER F et al: The role of gamma knife radiosurgery in the management of glomus jugulare tumors. *Acta Neurochir (Wien)* 2002;84:91-97.
109. LIM M, GIBBS IC, ADLER JM Jr et al: The efficacy of linear accelerator stereotactic radiosurgery in treating glomus jugulare tumors. *Technol Cancer Res Treat* 2003;2:261-265.
110. MAAROUF M, VOGES J, LANDWEHR P et al: Stereotactic linear accelerator based-radiosurgery for the treatment of patients with glomus jugulare tumors. *Cancer* 2003;97:1093-1098.