

# IRRADIAÇÃO DE CORPO INTEIRO ANTES DO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

LEONOR JORGE, M. EMÍLIA PEREIRA, HORÁCIO DE MATOS, M. BRITES PATRÍCIO

Departamento de Radioterapia do Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil, Lisboa.

## RESUMO

Apresentam-se os resultados preliminares da aplicação, em onze doentes com leucemias agudas (com idade média de 11,4 anos) de irradiação hiperfraccionada de corpo inteiro (TBI) como condicionante a transplante alogéneo de medula óssea. Em todos os casos foi utilizado o acelerador linear de partículas, para irradiação com fótons em fracções diárias de 120 cGy, no total de 1320 cGy em 4 dias. Fez-se um follow-up entre 3 e 24 meses, que revelou bons resultados com a técnica. De facto, o tempo médio do enxerto foi de 22 dias e apenas dois doentes faleceram, um 1 mês após o enxerto e outro cerca de 4 meses depois, por doença hepática veno-oclusiva. Não houve nenhum caso de pneumonite intersticial. Atendendo aos resultados obtidos, não obstante o reduzido número de doentes e o curto follow-up, os autores propõem-se continuar o protocolo actual, até Novembro de 1990.

## SUMMARY

### Total body irradiation as conditioning to bone marrow transplantation

Preliminary results of hiperfraccionated total body irradiation (TBI) in eleven patients with acute leukemia (mean age 11.4 years) as conditioning for allogeneic bone marrow transplantation are presented. The linear accelerator was always used for photon irradiation in 3 daily fractions of 120 cGy, to a total dose of 1320 cGy in 4 days. With a follow-up of 3-24 months we obtained good results. The average time for durable engraftment was 22 days and only 2 patients died; one early after the engraftment and another with hepatic veno-occlusive disease 4 months later. There were no cases of interstitial pneumonitis. Due to the good results, although the number of the patients was small, and the follow-up short, the authors propose to continue this protocol until November 1990.

## INTRODUÇÃO

A irradiação do corpo inteiro (TBI) tem sido aplicada com sucesso no tratamento das hemopatias malignas desde o início deste século e, ultimamente, no tratamento de leucemias agudas como condicionante ao transplante de medula óssea.

Desde o início dos transplantes de medula em Portugal, a TBI significou um desafio aos físicos e aos médicos radioterapeutas do Departamento de Radioterapia do IPOFG. Baseando-se em técnicas existentes noutros centros da Europa e dos E.U.A., criaram uma técnica própria, condicionada pela sala de tratamentos e tirando partido da utilização combinada de feixes de fótons de 25 Mv e de electrões produzidos por um acelerador linear Sagittaire.

O objectivo da irradiação de corpo inteiro é, em primeiro lugar, baixar o número de linfócitos, o que diminuirá a reacção imunológica do doente e minimizará o risco de rejeição ao enxerto. Ao mesmo tempo, a irradiação permitirá a erradicação de células leucémicas residuais<sup>1-3</sup>.

A técnica do TBI alcança o seu objectivo quando administra uma dose elevada efectiva homogénea a todas as células leucémicas, discriminando ao mesmo tempo os tecidos e órgãos normais.

O princípio para o uso de dose hiperfraccionada e/ou irradiação de baixo débito é a diminuição dos efeitos tóxicos sobre órgãos críticos, como o pulmão. Simultaneamente pode reduzir a sobrecarga tumoral, por actuar mais eficazmente sobre as células leucémicas, em que a cinética de reparação celular é mínima<sup>4,5</sup>.

Em relação à diminuição dos efeitos tóxicos sobre os órgãos críticos, todos os esquemas do hiperfraccionamento, de acordo com Shank<sup>6,7</sup>, confirmam uma dose efectiva ao pulmão reduzida e uma incidência menor de pneumonites intersticiais.

## MATERIAIS E MÉTODOS

A irradiação de corpo inteiro como preparação para o transplante de medula óssea, começou a ser realizada no Departamento de Radioterapia do IPOFG em 1 de Novembro de 1987. Desde esse dia até 30 de Setembro de 1989 foram tratados no Departamento de Radioterapia do IPOFG — Lisboa, 11 doentes com TBI condicionante de transplante alogéneo de medula óssea.

Os doentes apresentavam as características expostas no Quadro 1.

O único doente com leucemia mieloblástica aguda encontrava-se em primeira remissão e dos doentes com leucemia linfoblástica, dois estavam em primeira remissão e quatro em segunda. O último estava em segunda recaída. Todos esses dados foram comprovados por mielograma efectuado antes do início da TBI.

O protocolo de irradiação de corpo inteiro hiperfraccionada por que optámos é o do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, de Nova Iorque (Quadro 2).

Conforme esse protocolo, prescrevemos uma dose total de 1320 cGy, distribuída por onze fracções de 120 cGy cada, a um débito médio de 7,5 cGy/mn, sendo esses valores referenciados para o plano sagital do doente. A duração média de cada tratamento foi de três dias e meio. Realizaram-se três

QUADRO 1 — Características dos doentes (n = 11)

Idade média	11,4 (6-22 anos)
Sexo masculino	9
feminino	2
Leucemia linfoblástica aguda	10
mieloblástica aguda	1

QUADRO 2—Protocolo de TBI

	4.º F	5.º F	6.º F	SAB	DOM	2.º F	3.º F	4.º F
Procedimento	TBI	TBI	TBI	TBI	QT	QT	—	TMO
Dose (cGy)	120	120	120	120				
Fracções	3	3	3	2				
Observações	*	**	**	**				

Dose total: 1320 cGy  
 Dose por fracção: 120 cGy com intervalo de 5 horas  
 Dose total nos pulmões: 800-900 cGy  
 Débito Pulmão: 4,4 cGy/mn  
 Restantes áreas: 7,4 cGy/mn

TBI—Irradiação de corpo inteiro

QT—Quimioterapia (Ciclofosfamida)

TMO—Transplante de medula óssea

\*—Sobreimpressão testicular com electrões 7 Mev (fracção de 400 cGy)

\*\*—Sobreimpressão sobre a coluna dorsal e grelha costal com electrões 10-16 Mev (fracções variáveis)

sessões diárias, nos três primeiros dias, e duas no último. O intervalo entre cada sessão foi de cinco horas. Após a irradiação seguiu-se a administração de Ciclofosfamida (60 mg/kg) durante 2 dias.

Para minimizar o risco de pneumonite, estabeleceu-se uma dose máxima para os pulmões de 850-900 cGy, a um débito de 4,5 cGy/mn.

O doente foi deitado em decúbito dorsal numa mesa móvel (Fig. 1). Aplicámos a técnica da irradiação bilateral pela incidência do feixe horizontalmente em relação ao corpo do doente. A distância foco-pele foi de 343,5 cm, afastamento máximo que a sala permitia.

Em cada fracção, metade da dose foi aplicada de um lado, sendo a restante aplicada do outro lado, após rotação da mesa de 180°. O corpo foi posicionado de modo a que o plano sagital fosse normal ao eixo central do feixe, centrado pela secção umbilical. Dois traços vermelhos perpendiculares

emitidos por lasers, permitiram realizar esta operação com rigor<sup>8,9</sup>.

Os braços foram cruzados sobre a região diafragmática e as pernas foram colocadas flectidas de maneira a que todo o corpo ficasse contido na área útil do campo (isodose de 90%). Os colimadores do aparelho foram rodados de 45° para que a maior dimensão do campo de irradiação, a diagonal, alinhasse pelo eixo longitudinal do doente (Fig. 2).

As pernas apoiaram-se num suporte de madeira em forma de cunha, afastadas entre si o suficiente para ficarem no prolongamento do tronco. O espaço entre elas foi preenchido por bolus constituídos por pequenos sacos de farinha de arroz (Fig. 1 e 3).

Uma placa difusora de acrílico com 3 cm de espessura, interposta perpendicularmente ao feixe e encostada lateralmente ao longo do corpo, permitiu modificar as característi-

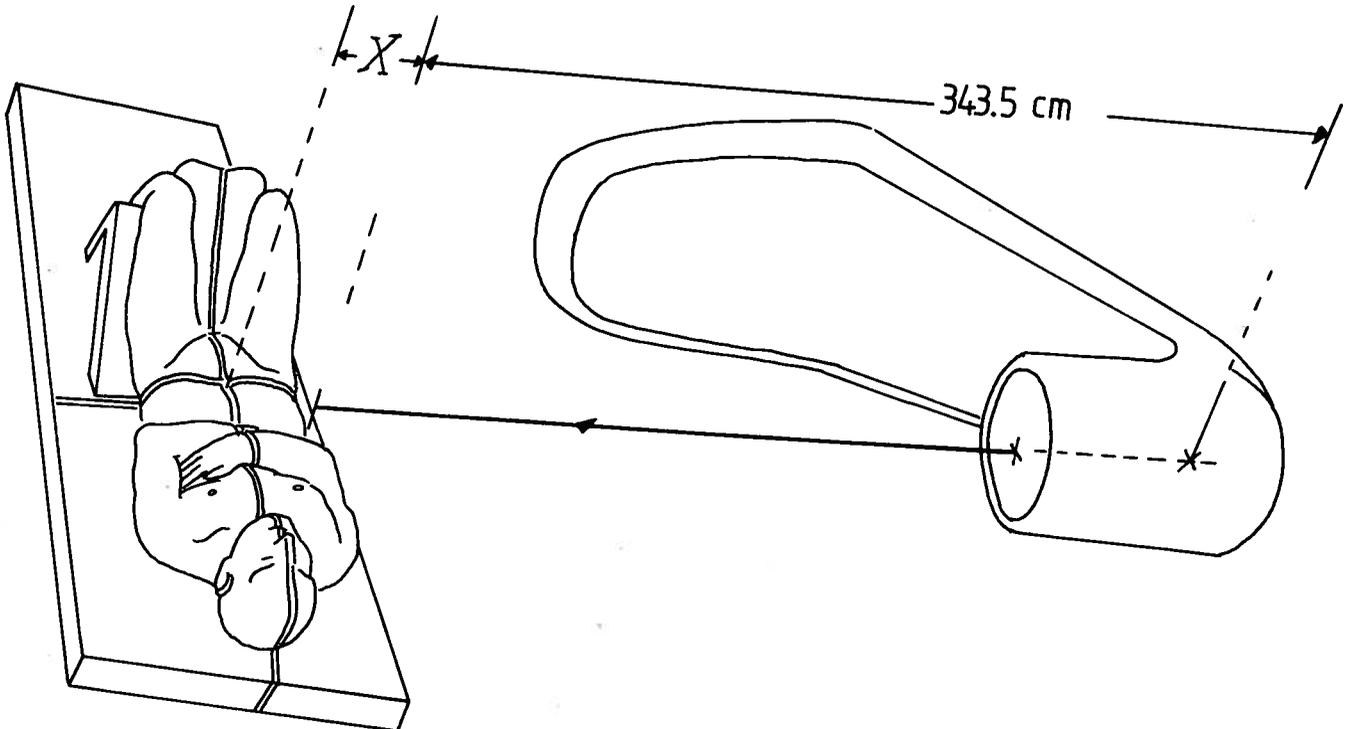


Fig. 1—Posicionamento do doente em relação à fonte de irradiação.

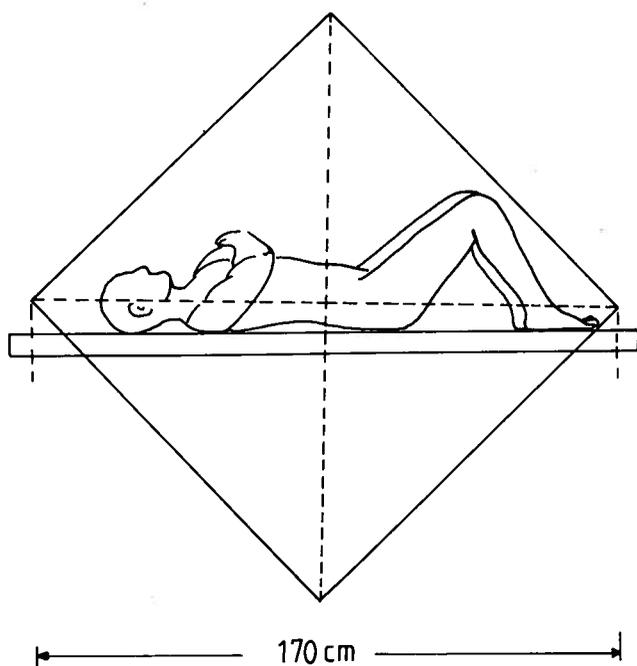


Fig. 2—Ajuste do campo de irradiação segundo a diagonal.

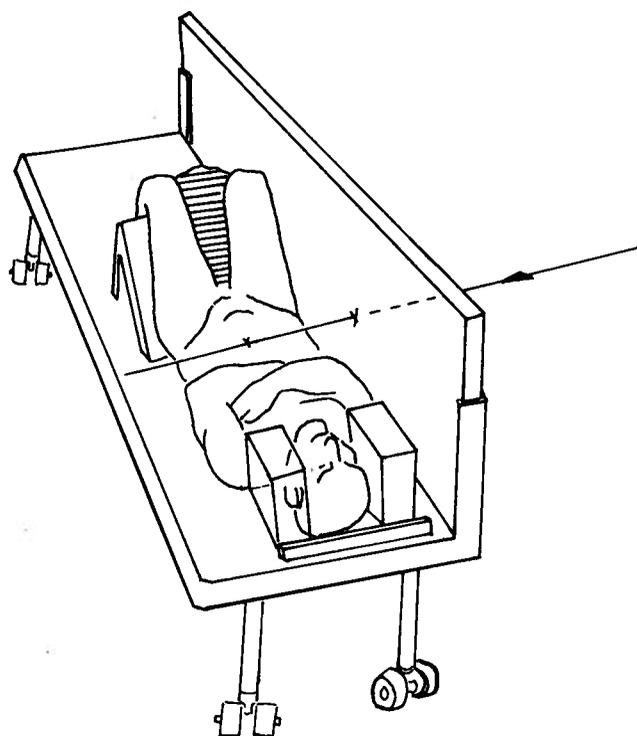


Fig. 3—Doente em posição de tratamento.

cas do *build-up*, aumentando a dose na pele e diminuindo a taxa de dose.

Para uniformizar a dose na cabeça e pescoço, foi inicialmente utilizado um sistema compensador constituído por duas caixas de acrílico com  $30 \times 30 \times 6$  cm, que eram cheias com água (Fig. 4). Recentemente essas caixas foram substituídas por placas de poliestireno com espessuras equivalentes à da água, mais fáceis de manipular e com a vantagem de poderem ser revestidas interiormente com uma plasticina especial, moldada de acordo com a configuração lateral do pescoço do doente.

Os pulmões foram sempre protegidos com uma placa de chumbo colocada na face exterior da placa difusora e utilizada tanto para a irradiação lateral direita como para a esquerda. O recorte da placa de chumbo tapava a zona correspondente ao pulmão mas permitia a irradiação do esterno. A espessura do chumbo foi calculada de modo a permitir uma dose por fracção na zona a proteger, igual a aproximadamente a 1/11 da dose total prevista.

Para completar a dose nas regiões assim protegidas, especialmente a coluna dorsal e a grelha costal, fizeram-se irradiações complementares com feixes de electrões incidindo na vertical e obliquamente, com o doente deitado em decúbito ventral e à distância de foco-pele de 100 cm. Utilizaram-se energias de 10 a 16 Mev, conforme a respectiva configuração anatómica, sendo sempre os pulmões protegidos com bolus de plasticina, recortados a partir das suas imagens obtidas por simulador.

No 1.º dia de tratamento e só nos doentes com leucemias linfoblásticas agudas, os testículos são irradiados com uma dose única de 400 cGy através de um campo directo com electrões, a fim de prevenir recaídas a partir desses santuários.

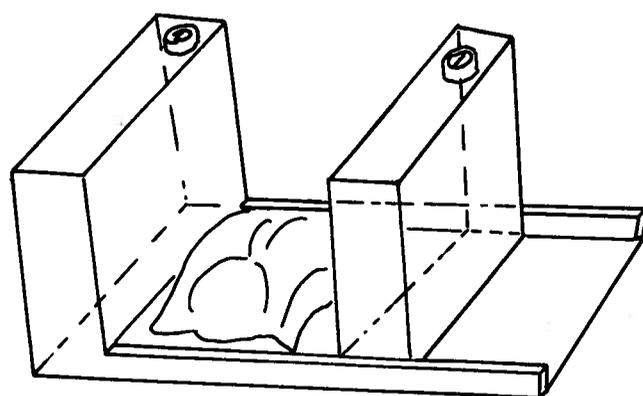


Fig. 4—Sistema compensador e de fixação da cabeça.

QUADRO 3—Situação dos doentes (n=11)

	LLA (n=10)	LMA (n=1)
Vivos (NED)	9**	0
Falecidos	1	1

\*\* Um doente teve recaída ao 78.º dia após o transplante. Teve remissão após quimioterapia de reindução.

## RESULTADOS

Registámos dois óbitos, um precoce por choque séptico um mês após o transplante de medula óssea, e outro, aos quatro meses, por doença veno-oclusiva do fígado.

Os nove doentes sobreviventes, com follow-ups variáveis de 3 a 24 meses, encontram-se todos em remissão completa. Apenas um doente teve recaída pós-transplante, ao 78.º dia, ficando em remissão completa após quimioterapia de reindução. A situação actual dos doentes está sintetizada no Quadro 3.

Directa ou indirectamente relacionado com a TBI, não registámos qualquer complicação severa imediata. Apenas observámos, em todos os doentes, náuseas e vómitos, que surgiram logo após as 2 primeiras sessões e que diminuíram ou desapareceram com a medicação anti-emética; diarreia transitória, de intensidade variável, apareceu em praticamente todos os doentes entre o 4.º e o 7.º dia.

A pele tornou-se de aspecto seco e descamativo, principalmente nos membros inferiores e nos cotovelos, a partir do 3.º-4.º dia. Já terminada a TBI e já durante a quimioterapia surgiram alterações das mucosas, afectando principalmente a cavidade oral e a orofaringe, indo desde uma hiperemia marcada até ao aparecimento de placas esbranquiçadas dolorosas que podiam dificultar ou mesmo impossibilitar a alimentação oral. Essas alterações regrediram completamente ao fim de algumas semanas.

Quanto a complicações tardias, não registámos nenhum caso de pneumonite intersticial ou de catarata.

Em relação a previsíveis alterações endócrinas, nomeadamente do eixo hipotalamo-hipofisário e das hormonas sexuais masculinas ou femininas, foram detectadas importantes diminuições da FSH e das hormonas sexuais, masculinas ou femininas, alterações que poderão ser atribuídas não só à irradiação de corpo inteiro como também a corticotomia e quimioterapia realizadas previamente aos transplantes medulares.

## CONCLUSÃO

O regime hiperfraccionado da TBI com baixo débito de dose tem possibilitado o transplante de medula óssea com bons resultados, em doentes com hemopatias malignas, sem produzir efeitos colaterais graves, com um alto sucesso terapêutico que é, afinal, o objectivo mais importante.

Em trabalhos recentemente publicados na literatura internacional, propõem-se doses totais de TBI hiperfraccionada

superiores às que usamos. No entanto, em virtude dos bons resultados obtidos até ao momento, consideramos dever continuar o protocolo actual até Novembro de 1990, altura em que o mesmo será revisto e eventualmente modificado.

## BIBLIOGRAFIA

- SEROTA M.D., BURKEY E.D., AUGUST C., D'ANGIO C.: Total body irradiation as preparation for bone marrow transplantation in treatment of acute leukemia and aplastic anemia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9: 1941-1949.
- SHANK B., SIMPSON L.: The role of total body irradiation in bone marrow transplantation for leukemia. *Bull N Y Acad Med* 1982; 58: 763-777.
- MARTINENGGHI C., VILLA E., FOSSATI V., BEATRICE S.: Irradiazione corporea totale e trapianto di midollo osseo. *Radiol Med* 1986; 72: 705-714.
- KOMEKI R., MTTINGLY R., HOFFMAN R., BARBER S., SATRE R., GREENBERG M.: Irradiation of paraortic lymph node metastases from carcinoma of the cervix or endometrium. Preliminary results. *Radiology* 1983; 147: 245-248.
- LAGASSE L., CREASMAN W., SLIMGLETON H., FORD J., BLESSING J.: Results and complications of operative staging in cervical cancer: experience of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 1980; 9: 90-98.
- PAUNIER J.P., DELCLOS L., FLETCHER G.: Causes, time of death and sites of failure in squamous cell carcinoma of the uterine cervix on intact uterus. *Radiology* 1967; 88: 555-562.
- PETO R., PIKE M.C., ARMITAGE P., BRESLOW N.E., COX D.R., HOWARD S.V., MANTEL N., MC PHERSON K., PETO J., SMITH P.G.: Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient, II. Analysis and examples. *Br J Cancer* 1977; 35: 1-39.
- ALETTI P., NOEL A., BEY P., HOLSTETTER S.: Total body irradiation technique at Nancy. *J Eur Radiother* 1982; 4: 202-203.
- ALETTI P., BEY, NOEL A., HOLSTETTER S., BORDIGONI P.: Les irradiations corporelles totales. Enquête sur les protocoles d'irradiation, XXIV Congrès de la Société Française des Physiciens d'Hospital, Tours, June 1986.

Pedido de Separatas:

Leonor Jorge

Departamento de Radioterapia

Instituto Português de Oncologia

Rua Prof. Lima Basto

1093 Lisboa Codex