

Real Hospital Português de Beneficência em Pernambuco

Real Instituto de Oncologia

Real Instituto de Neurocirurgia

Real Instituto de Radioterapia

PROCOLOS DE NEURO-ONCOLOGIA

Recife

2020

Sumário

GLIOMAS DE BAIXO GRAU	01
GLIOMAS DE ALTO GRAU	08
LINFOMA PRIMÁRIO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL	15
METÁSTASES CEREBRAIS	25
CARCINOMATOSE MENÍNGEA SECUNDÁRIA A TUMORES SÓLIDOS	33
COMPRESSÃO MEDULAR METASTÁTICA	42
NEUROTOXICIDADE INDUZIDA POR AGENTES ANTINEOPLÁSICOS	57

Autores:

Real Hospital Português de Beneficência em Pernambuco
Real Instituto de Oncologia
Real Instituto de Neurocirurgia
Real Instituto de Radioterapia

GLIOMAS DE BAIXO GRAU

CLASSIFICAÇÃO – OMS, 2016

- Os gliomas de baixo grau podem ser classificados histologicamente em astrocitomas e oligodendrogliomas.
- A classificação molecular depende do status de mutação da isocitrato desidrogenase (IDH) e de outras alterações genéticas.
- O diagnóstico de oligoastrocitoma não existe mais para tumores totalmente caracterizados.
- Tumores com histologia mista são classificados de acordo com a sua assinatura molecular.
- Aqueles que não se encaixam em nenhuma entidade devido à ausência de uma mutação diagnóstica ou de acesso aos testes moleculares passaram a ser denominados SOE (sem outra especificação).

O fluxograma abaixo resume essa nova classificação:

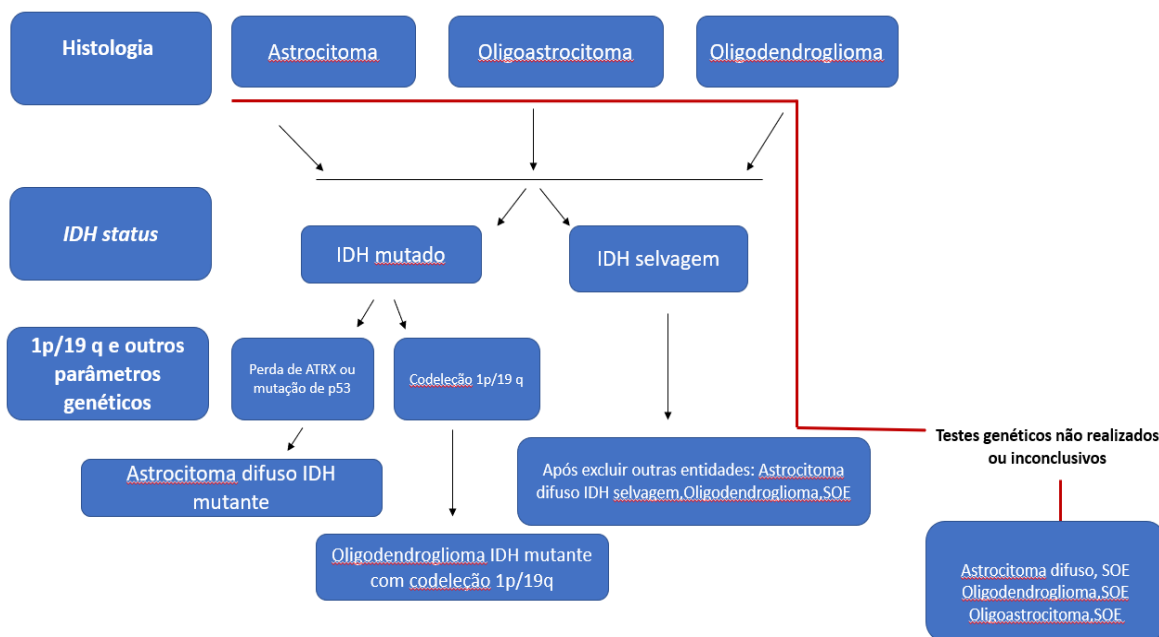


Fig 1. Fluxograma de diagnóstico histológico de molecular dos gliomas (adaptado da Ref 1)

EPIDEMIOLOGIA

- A incidência prevista de astrocitomas grau II, oligodendrogliomas e gliomas mistos nos Estados Unidos é de 0,51, 0,25 e 0,20, respectivamente, por 100.000 pessoas/ano.
- Acomete mais a raça branca e o sexo masculino.
- Faixa etária: 20- 60 anos.

FATORES DE RISCO

- São pouco compreendidos.
- História remota de exposição à radiação ionizante.
- Uma pequena parcela dos casos está associada a síndromes genéticas (neurofibromatose tipo 1, Li-Fraumeni, Síndrome de Lynch, doença de Ollier, síndrome de Maffuc e síndrome dos tumores melanômicos).
- A variante genética - alelo g de CCDC26 no cromossomo 8 - aumenta o risco de desenvolver um oligodendroglioma ou glioma IDH-mutante em seis vezes.

FATORES PROGNÓSTICOS

- **Mau prognóstico:**
 - Idade > 40 anos.
 - Crises epilépticas.
 - KPS < ou igual 80.
 - Localização em área eloquente.
 - Tamanho do tumor > 4 cm.
 - Presença de déficit neurológico.
 - Desvio de linha média.
- **Bom prognóstico:**
 - Presença de codeleção 1p/19q.
 - Presença de mutação de IDH 1 e 2.
 - Localização no lobo frontal.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

- É variável de acordo com a localização e o tamanho do tumor, bem como do efeito sobre o cérebro adjacente.
- Aproximadamente 0,2% dos pacientes com gliomas de baixo grau são assintomáticos.
- Cerca de 80% dos pacientes apresentam crises convulsivas, mais comuns nos oligodendrogliomas.
- A presença de déficits focais e distúrbios cognitivos e comportamentais é menos comum.
- Sinais e sintomas de hipertensão intracraniana, como cefaléia e papiledema ocorrem em até 30% e 44% dos pacientes, respectivamente.

DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

- Mais de 95% destes tumores são supratentoriais, aproximadamente divididos igualmente entre localizações frontais e temporais, com poucos tumores no lobo occipital.
- Na tomografia computadorizada (TC) de crânio revelam baixa atenuação e 20% demonstram calcificação, particularmente nos oligodendrogliomas. Um quarto dos gliomas de baixo grau tem algum realce de contraste na TC.
- A ressonância magnética (RM) tipicamente evidencia lesão hipointensa em T1 e hiperintensa nas sequências T2 e FLAIR. A RM pode ser mais sensível a pequenas quantidades de realce do que a TC. As sequências de imagens ponderadas por susceptibilidade (SWI) podem mostrar calcificação ou, menos comumente, hemorragia; ambos são mais comuns nos oligodendrogliomas.
- O sinal “T2-FLAIR mismatch” evidenciado em RM de crânio é altamente específico para o astrocitoma IDH mutado sem codeleção 1p19q.
- Tomografia por emissão de pósitrons (PET), RM com difusão e perfusão e espectroscopia podem ser utilizados para a diferenciação de gliomas de baixo grau de lesões não neoplásicas e gliomas de alto grau.

DIAGNÓSTICO MOLECULAR

- Mutação de IDH por imunohistoquímica (IHQ): definidora da maioria dos tumores astrocíticos e oligodendrogliais difusos grau II e III, principalmente mutações de IDH1, cuja forma mutante mais comum é a R132H e confere melhor prognóstico.
- Se a IHQ para o mutante IDH1 R132H for negativa, o sequenciamento de *IDH1* (códon 132) e *IDH2* (códon 172) deve ser priorizado em pacientes com gliomas difusos de graus II e III.

- Codeleção 1p/19q (por FISH): definidora dos tumores oligodendrogiais. Deve ser realizada em todos os tumores com diferenciação oligodendroglial, não sendo mais necessário em astrocitomas IDH mutados que tenham clara evidência de mutações em *TP53* ou *ATRX*.
- Mutações no gene regulador da síndrome de retardo mental ligada ao X (*ATRX*) por IHQ: comumente encontradas em gliomas astrocíticos difusos e estão correlacionadas com as mutações *IDH1/2* e *TP53*; são mutuamente exclusivas com a codeleção 1p / 19q. A mutação do *ATRX* confere perda de função, ficando a expressão negativa na IHQ.
- Mutações *TP53*: estão presentes na grande maioria dos astrocitomas IDH-mutantes e são mutuamente exclusivas com a codeleção 1p/19q.
- Mutações H3 K27M: estão presentes na maioria dos gliomas difusos na ponte e em outros locais da linha média (tálamo, medula espinhal), mais comumente em crianças.

TRATAMENTO CIRÚRGICO

- A ressecção máxima segura no momento do diagnóstico aumenta a sobrevida e deve ser idealmente guiada por neuronavegação, com planejamento cauteloso para aumentar as chances de ressecção total com a menor morbidade possível.
- Exames de RM funcional, assim como a técnica de tractografia, são recomendados para a localização pré-operatória de áreas corticais e subcorticais eloquentes relacionadas à lesão, o que pode auxiliar o neurocirurgião a determinar a melhor via de abordagem.
- Estes achados pré-operatórios devem ser confirmados durante o procedimento cirúrgico por meio de técnicas de monitorização eletroneurofisiológica intraoperatória e mapeamento cerebral (eletrocorticografia e estimulação cortical e subcortical direta).
- Tumores localizados em áreas de linguagem devem ser ressecados através de cirurgia com o paciente acordado.
- A realização de biópsia nestes pacientes é considerada desnecessária devido ao alto risco de imprecisão diagnóstica atribuída à heterogeneidade destas neoplasias.
- Em casos selecionados tem sido discutida a ressecção supratotal, na qual a margem cirúrgica é estendida além das bordas detectadas na sequência FLAIR. Quando indicada não está associada a complicações neurológicas pós-operatórias e parece conferir um melhor controle de crises convulsivas.
- Em pacientes assintomáticos com menos de 40 anos, pode-se optar por observação com RM seriada.

- O benefício da cirurgia máxima pode ser atenuado em pacientes com oligodendroglioma devido à natureza quimiossensível e indolente.
- O tratamento de lesões residuais ou recidivadas deve ser individualizado.

TRATAMENTO ADJUVANTE

- Radioterapia

- Pacientes elegíveis:
 - Entre 18 e 39 anos com ressecção subtotal ou biópsia.
 - Acima de 40 anos com qualquer ressecção.
 - Dose: 54 Gy em 30 frações conforme estudo do RTOG 9802/ EORTC 22844.
- Planejamento radioterápico:
 - Técnica:
 - IMRT com ou sem extereotáxica.
 - Fusão de imagem: TC de crânio com RMN de crânio com contraste.
 - GTV: RMN Flair e/ou T2.
 - CTV : GTV + margem entre 1 a 2,0 cm (depende da ressecção e do grau histológico).
 - PTV: CTV + 0,5 cm.

- Quimioterapia:

- Seguida da radioterapia:
 - PCV: procarbazona 60 mg/m² VO, do D8 ao D21 (diariamente por 2 semanas), lomustina 110 mg/m² VO, no D1 e vincristina 1,4 mg/m² EV, nos D8 e D29, a cada 6 a 8 semanas por 6 ciclos.
 - O benefício de sobrevida conferido pelo PCV está presente em todos os subtipos histológicos, sendo maior em pacientes com oligodendroglioma, codeleção 1p19q.
 - Temozolomida: 75 mg/m²/dia durante todo o período da radioterapia (dias consecutivos), seguida de 150 a 200 mg/m²/dia, do dia 1 a 5, a cada 28 dias por 6-12 ciclos.

- Tratamento com protocolo semelhante ao de gliomas anaplásicos e GBM nos pacientes sem acesso ao PCV ou com alto risco de toxicidade a este esquema.
- Deve ser realizada profilaxia para infecção por *Pneumocystis jirovecii*.
- Em pacientes com fatores de alto risco (idade > 40 anos, doença progressiva, tumor > 5 cm ou desvio da linha média, sintomas neurológicos, aumento da pressão intracraniana ou convulsões intratáveis) e não candidatos ao tratamento multimodal quimiorradioterápico, pode-se considerar o uso de radioterapia ou quimioterapia com TMZ isoladamente a depender do subtipo molecular. Nos pacientes IDH mutados com codeleção 1p/19 q (oligodendrogliomas) pode-se considerar quimioterapia com PCV ou TMZ isoladamente; nos sem codeleção, radioterapia exclusiva.
- Está em andamento estudo randomizado fase III comparando temozolomida associado a radioterapia x radioterapia seguido de PCV para gliomas de baixo grau.
- Pacientes IDH selvagem devem ser conduzidos de modo semelhante aos gliomas de alto grau.

SEGUIMENTO

- RM de crânio a cada 3- 6 meses nos primeiros 5 anos. Posteriormente, anualmente.

REFERÊNCIAS

1. LOUIS, David N. et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathologica*, [s.l.], v. 131, n. 6, p.803-820, 9 maio 2016. Springer Science and Business Media LLC.
2. SHAH, Ashish H. et al. The management of incidental low-grade gliomas using magnetic resonance imaging: systematic review and optimal treatment paradigm. *Neurosurgical Focus*, [s.l.], v. 31, n. 6, p.1-8, dez. 2011. Journal of Neurosurgery Publishing Group (JNSPG).
3. GRIER, J. T.. Low-Grade Gliomas in Adults. *The Oncologist*, [s.l.], v. 11, n. 6, p.681-693, 1 jun. 2006. Alphamed Press.
4. GORLIA, Thierry et al. New clinical, pathological and molecular prognostic models and calculators in patients with locally diagnosed anaplastic oligodendroglioma or

- oligoastrocytoma. A prognostic factor analysis of European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour Group Study 26951. *European Journal Of Cancer*, [s.l.], v. 49, n. 16, p.3477-3485, nov. 2013.
5. Patel SH, Poisson LM, Brat DJ, et al. T2-FLAIR mismatch, an imaging biomarker for IDH and 1p/19q status in lower-grade gliomas: a TCGA/TCIA project. *Clin Cancer Res*. 2017;23:6078-6085.
 6. GILBERT, Mark R. et al. Dose-Dense Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma: A Randomized Phase III Clinical Trial. *Journal Of Clinical Oncology*, [s.l.], v. 31, n. 32, p.4085-4091, 10 nov. 2013. American Society of Clinical Oncology (ASCO)
 7. Bell EH, Zhang P, Shaw EG, et al. Predictive significance of IDH1/2 mutation and 1p/19q co-deletion status in a post-hoc analysis of NRG Oncology/RTOG 9802: a phase III trial of RT vs RT + PCV in high risk low-grade gliomas. *Neuro Oncol*. 2017;19(suppl 6):vi8. Abstract ACTR-37.
 8. Ding X, Wang Z, Chen D, et al. The prognostic value of maximal surgical resection is attenuated in oligodendroglioma subgroups of adult diffuse glioma: a multicenter retrospective study. *J Neurooncol*. 2018;140:591-603.
 9. VILLANUEVA-MEYER, Javier E.; MABRAY, Marc C.; CHA, Soonmee. *Current Clinical Brain Tumor Imaging. Neurosurgery*, [s.l.], v. 81, n. 3, p.397-415, 9 maio 2017. Oxford University Press (OUP).
 10. JIANG, Bowen et al. Biopsy versus resection for the management of low-grade gliomas. *Cochrane Database Of Systematic Reviews*, [s.l.], p.1-26, 27 abr. 2017.
 11. ROSSI, Marco et al. Resection of tumors within the primary motor cortex using high-frequency stimulation: oncological and functional efficiency of this versatile approach based on clinical conditions. *Journal Of Neurosurgery*, [s.l.], p.1-13, ago. 2019. Journal of Neurosurgery Publishing Group (JNSPG).

Real Hospital Português de Beneficência em Pernambuco

Real Instituto de Oncologia

Real Instituto de Neurocirurgia

Real Instituto de Radioterapia

GLIOMAS DE ALTO GRAU

EPIDEMIOLOGIA

- Os gliomas correspondem a 30% de todos os tumores de SNC.
- O glioblastoma é o tumor maligno mais frequente, correspondendo a 55% dos gliomas nos adultos.
- Mais comuns no sexo masculino e a partir da 6ª década de vida. O glioblastoma multiforme apresenta um pico de incidência em pacientes mais velhos (53 anos) do que o astrocitoma anaplásico (40 anos).

CLASSIFICAÇÃO

- Os gliomas de alto grau dividem-se em gliomas anaplásicos (astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico e oligoastrocitoma anaplásico) e glioblastomas de acordo com seus achados histopatológicos e moleculares conforme tabela abaixo:

Classificação OMS	Grau	Achados moleculares
Astrocitoma anaplásico IDH mutado	III	IDH mutado, ATRX mutado (neg na IHQ), TP53 mutado
Astrocitoma anaplásico IDH selvagem	III	IDH selvagem
Astrocitoma anaplásico SOE	III	Testes inconclusivos ou não realizados
Glioblastoma IDH mutado	IV	IDH mutado, ATRX mutado (neg na IHQ), TP53 mutado
Glioblastoma IDH selvagem	IV	IDH selvagem, TERT mutado
Glioblastoma SOE	IV	Testes inconclusivos ou não realizados

Glioma difuso de linha média, H3K27M	IV	H3K27M mutado
Oligodendroglioma anaplásico IDH mutado 1p19q deletado	III	IDH mutado, codeleção 1p19q, ATRX preservado (pos na IHQ), TERT mutado
Oligodendroglioma SOE	III	Testes inconclusivos ou não realizados

DIAGNÓSTICO / FATORES PROGNÓSTICOS E PREDITIVOS

- RM do crânio com contraste.
- Histopatológico e IHQ de peça cirúrgica (pesquisa de IDH, TP53, ATRX, ki67).
- Pesquisa de metilação MGMT nos glioblastomas.
- Pesquisa de codeleção 1p19q em oligodendrogliomas anaplásicos.
- Avaliação de *performance status* e comorbidades. Considerar avaliação geriátrica ampla em idosos.

TRATAMENTO

- O manejo destes tumores é multidisciplinar, incorporando radioterapia e quimioterapia no cenário pós operatório. Além das características do tumor, deverá levar em consideração Idade, *status* neurológico e *performance status* (KPS ou ECOG) .

- Manejo cirúrgico

- Ressecção tumoral máxima possível, com preservação de funcionalidade neurológica, nos pacientes em que a ressecção possível (na avaliação pré-operatória) for maior que 50%. Os melhores resultados em sobrevida são observados com ressecção > 98%.
- Biópsia estereotáxica ou guiada por neuronavegação, nos pacientes em que a ressecção estimada for menor que 50%.
- Se a lesão estiver próxima a área motora, a monitorização eletroneurofisiológica intraoperatória é fundamental para maximizar a ressecção e minimizar o risco de sequela pós operatória.
- Se a lesão estiver próxima a área de linguagem, considerar a cirurgia com paciente acordado e mapeamento da área da linguagem, para aumentar o grau de ressecção.
- O uso de neuronavegação, sempre que disponível, é importante para: localizar a lesão

(superficial ou profunda) de forma precisa, minimizar o tamanho da craniotomia, avaliar extensão da ressecção no transoperatório (em casos selecionados, devido ao *shift* observado durante cirurgia).

- O uso da ressonância intraoperatória sempre que disponível, pode ser utilizado para aumento da ressecção da lesão.

TRATAMENTO PÓS OPERATÓRIO

- Tratamento de Glioblastoma em pacientes jovens e com bom *performance status*:

- Deve ser iniciado de preferência até 30 dias após a cirurgia.
- Radioterapia de campo envolvido 60Gy em 30 frações, associado a quimioterapia oral com Temozolomida 75mg/m² por dia (durante radioterapia, todos os dias da semana).
- Temozolomida 150 a 200mg/m² por dia D1 a D5 a cada 28 dias por 6 ciclos. Considerar manutenção do tratamento até progressão de doença em pacientes com excelente tolerância e muita doença residual na imagem pós operatória.
- Considerar combinação de Temozolomida com Lomustina, em pacientes MGMT metilados: 1 ciclo a cada 6 semanas de lomustina 100mg/m² VO no D1 e temozolomida 100mg/m²/dia (1º ciclo) no D2 a D6, sendo o primeiro ciclo iniciado na primeira semana de radioterapia e 6 ciclos no total. As doses de QT nos ciclos subsequentes dependem da toxicidade hematológica conforme abaixo:

Para lomustina:

- Nadir leucócitos < 1500/mm³ ou nadir de plaquetas < 50.000/mm³ no D25 – reduzir lomustina 1 nível (75% seguido de 50% da dose inicial).
- Nadir leucócitos < 1500/mm³ ou nadir de plaquetas < 50.000/mm³ com dose de 50% da inicial – descontinuar lomustina.

Para temozolomida:

- Nadir leucócitos 1500/mm³ ou nadir de plaquetas < 50.000/mm³ no D25 – reduzir temozolomida para 75mg/m²;
- Nadir leucócitos < 1000/mm³ ou nadir de plaquetas < 25.000/mm³ no D25 – reduzir temozolomida para 50mg/m²;
- Se ausência de toxicidade hematológica, aumentar dose de temozolomida nos ciclos subsequentes para 120mg/m²/d, depois 150mg/m²/d, depois para 200mg/m²/d (D2 a D6 de cada ciclo de 6 semanas).

- Monitorar toxicidade hematológica e enzimas hepáticas quinzenalmente durante radioterapia e depois ao início de cada ciclo da QT após término da radiação.
- Profilaxia de infecção por *Pneumocystis Jirovesci* com sulfametoxazol - trimetoprim durante toda a radioterapia e até recuperação da linfopenia (Linfócitos > 1500).
- Profilaxia de náuseas e vômitos com ondansetrona oral antes da Temozolomida.
- Uso de corticosteroides: procurar menor dose eficaz, pelo menor período de tempo possível, para evitar efeitos adversos.

- Tratamento de glioblastoma em pacientes idosos (> 65 anos) ou com baixo performance status:

- Considerar avaliação geriátrica ampla em pacientes idosos para melhor definição de tratamento pós operatório, bem como acompanhamento de equipe em cuidados paliativos para pacientes com baixo PS.
- Modalidade única (radioterapia ou temozolomida) pode ser considerada em pacientes com baixo status funcional ou idosos frágeis. Nestes casos, o status de metilação do MGMT pode auxiliar na escolha de radioterapia ou quimioterapia isolados. Se MGMT metilado, preferir quimioterapia isolada.
- Para idosos > 65 anos com bom PS, optamos por radioterapia hipofracionada (45Gy em 15 frações com temozolomida concomitante e adjuvante (vide doses acima).

- Tratamento dos astrocitomas anaplásicos

- Recomendações semelhantes ao tratamento de Glioblastoma – favorecemos 12 ciclos (e não 6 ciclos) de temozolomida adjuvante pós radioterapia.
- A adição de temozolamida concomitante ao tratamento radioterápico sugere benefício exclusivamente nos pacientes com mutação do IDH, assim como o tratamento adjuvante com temozolamida promoveu benefício em sobrevida global nos pacientes com IDH mutado.
- A presença de mutação do MGMT também foi associado a benefício em sobrevida global para o tratamento concomitante e adjuvante com temozolamida.

- Tratamento de oligodendrogliomas anaplásicos

- Radioterapia de campo envolvido 60Gy em 30 frações, seguido de quimioterapia com esquema PCV por 6 ciclos. Caso PCV não disponível ou contraindicado, optar por

Temozolomida 75mg/m² por dia concomitante a radioterapia, seguido de Temozolomida por 6-12 ciclos, em pacientes com codeleção 1p19q ou mutação de IDH.

- Esquema PCV consiste de procarbazina 60mg/m² VO D8 a D21 + lomustina 110mg/m² VO no D1 + vincristina 1,4mmg/m² EV no D8 e D19 a cada 6-8 semanas.
- Radioterapia isolada nos pacientes sem codeleção 1p19q, seguido de Temozolomida adjuvante por 12 ciclos.

AVALIAÇÃO DE RESPOSTA

- RM de crânio com contraste 4 semanas após término da radioterapia e a cada 3 meses por 3 anos.
- Usamos os critérios RANO para avaliação de resposta nos gliomas de alto grau.

TRATAMENTO DA RECIDIVA OU PROGRESSÃO DE DOENÇA APÓS TRATAMENTO INICIAL

- Apesar da evidência de benefício em sobrevida com o tratamento trimodal, a maioria dos pacientes com gliomas de alto grau progridem ou recidivam após a terapia inicial e o prognóstico destes pacientes é ruim.
- Distinguir pseudoprogessão de verdadeira progressão, principalmente nas primeiras 12 semanas do tratamento com radioterapia. Apesar de nenhum achado por imagem poder ter diagnóstico de certeza da pseudoprogessão, os seguintes achados podem ser úteis: ausência de piora dos sintomas neurológicos, MGMT metilado, pico de lactato na espectroscopia, baixa perfusão na RNM (mais associados com pseudoprogessão). Nestes casos sugerimos seguir o tratamento e repetir imagem em 4 semanas. Biópsia pode ser necessária em alguns casos. PET com FDG ou aminoácidos encontra-se em validação em diversos estudos.
- Acompanhamento com equipe de cuidados paliativos em conjunto. Considerar suporte paliativo exclusivo para pacientes com baixo status funcional (ECOG 3-4).
- Considerar participação em ensaio clínico, quando disponível.
- Ressecção cirúrgica pode ser indicada em doença unifocal em casos selecionados – bom *performance status*, ausência de envolvimento de áreas eloquentes, intervalo grande da primeira cirurgia para recidiva/progressão.
- Caso o paciente na programação pré-operatória possa ter uma ressecção maior que 50%, a escala da recorrência do GBM do NIH pode ser utilizada para decisão sobre a reabordagem. Nesta escala 3 variáveis são levadas em consideração: escore MSM ≥ 2 (escore baseado em

localização do tumor em áreas eloquentes), $KPS \leq 80$ e volume tumoral $> 50\text{cm}^3$. A sobrevida dos pacientes varia de 1 mês (3 variáveis presentes) a 10,8 meses (nenhuma das variáveis presente).

- Re-irradiação (ou SRS) pode ser considerada em pacientes selecionados, com tumores pequenos e bom PS. O risco de radionecrose aumenta significativamente com doses cumulativas.

- Tratamento sistêmico:

- Temozolomida $200\text{mg}/\text{m}^2$ D1 a D5, a cada 28 dias, em pacientes que não utilizaram esta medicação no tratamento inicial.
- Caso intervalo superior a 6 meses entre o último ciclo de temozolomida e o momento da nova recidiva, considerar, especialmente se MGMT metilado, temozolomida em esquema dose-densa: $50\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$ continuamente, até progressão.
- Bevacizumab $10\text{mg}/\text{kg}$ + irinotecano $125\text{mg}/\text{m}^2$ a cada 2 semanas (ou $340\text{mg}/\text{m}^2$ para pacientes em uso de anticonvulsivantes indutores de enzima CYP3A4, como fenitoína, carbamazepina e fenobarbital).
- Bevacizumab $10\text{mg}/\text{kg}$ a cada 2 semanas + lomustina $90\text{mg}/\text{m}^2$ a cada 6 semanas.
- Considerar risco x benefício de anti-angiogênico em pacientes em anticoagulação, pelo maior risco de sangramento intracerebral.

PERSPECTIVAS FUTURAS

- NovoTTF – dispositivo portátil que emite campos elétricos com baixa intensidade e frequência intermediária com transdutores fixados ao couro cabeludo. Estudo fase III mostrou ganho de Sobrevida Global para adição do dispositivo em pacientes tratados com Radioterapia e Temozolomida 20,5 meses 15,6 meses. Também tem papel na doença recorrente, já tratada com bevacizumab. Ainda não se encontra disponível no Brasil.
- Estudos iniciais com Terapias locais virais, como o poliovírus oncolítico recombinante tem mostrado número considerável de respostas duradouras.
- Dados iniciais - Fase 1 - sobre uso de Nivolumab com ou sem ipilimumab mostraram 3 respostas parciais e 12 doenças estáveis em 40 pacientes, sem correlação com expressão de PDL1.

REFERÊNCIAS

1. Wesseling P, Capper D. WHO 2016 Classification of gliomas. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 44(2):139-150, 2018.
2. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 1-;352:987-96, 2005.
3. Perry JR, Laperriere N, O`Callaghan CJ. Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. *N Engl J Med* 376:1027, 2017.
4. Wick W, Platten M, Meisner C. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13: 707,2012.
5. Gilbert MR. Antiangiogenic Therapy for Glioblastoma: Complex Biology and Complicated Results. *Antiangiogenic Therapy for Glioblastoma: Complex Biology and Complicated Results.* *J Clin Oncol.* 2016;34
6. Van der Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *J Clin Oncol.* 2013;31(3):344
7. Cairncross G, Wang M, Shaw E. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol.* 2013 Jan 20; 31(3): 337–343
8. Wick A, Felsberg J, Steinbach JP. Efficacy and tolerability of temozolomide in an alternating weekly regimen in patients with recurrent glioma. *J Clin Oncol* 25:3357,2007
9. Herrlinger U, Tzaridis T, Mack F. Lomustine-temozolomide combination therapy versus standard temozolomide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CeTeG/NOA-09): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 393:678-688, 2019.
10. Van den Bent MJ, Erridge S, Vogelbaum MA, et al: Second interim and first molecular analysis of the EORTC randomized phase III intergroup CATNON trial on concurrent and adjuvant temozolomide in anaplastic glioma without 1p/19q codeletion. 2019 ASCO Annual Meeting. Abstract 2000. Presented June 3, 2019.

Real Hospital Português de Beneficência em Pernambuco
Real Instituto de Oncologia
Real Instituto de Neurocirurgia
Real Instituto de Radioterapia

LINFOMA PRIMÁRIO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

DEFINIÇÃO

- O linfoma primário do sistema nervoso central (LPSNC) é um subtipo incomum de linfoma não-Hodgkin (LNH) extranodal que envolve cérebro, leptomeninges, olhos e/ou medula espinhal, sem evidência de doença sistêmica.
- A maior parte dos LPSNC pertence aos subtipos difusos de grandes células altamente agressivas, geralmente de origem fenotípica de células B.

EPIDEMIOLOGIA

- Representa cerca de 4% dos tumores recém-diagnosticados do sistema nervoso central (SNC).
- Incidência global: 0,47 por 100.000 pessoas-ano.
- Idade mediana: 55 anos em pacientes imunocompetentes e 31 anos em imunocomprometidos.
- A maioria dos casos ocorre em pacientes idosos imunocompetentes.

FATORES DE RISCO

- O principal fator de risco para LPSNC é a imunodeficiência.
- A incidência de LPSNC em pacientes com síndrome da imunodeficiência humana adquirida (SIDA) aumentou durante 1980-1990, contudo reduziu desde então devido aos avanços no controle do agente etiológico.
- Indivíduos com distúrbios de imunodeficiência hereditária e pacientes transplantados também possuem maior risco de desenvolvimento de LPSNC.

QUADRO CLÍNICO

- É variável de acordo com o local de envolvimento.
- As lesões podem ser únicas ou múltiplas, sendo lesão intracraniana única a apresentação mais comum em imunocompetentes.
- Sintomas neurológicos predominam em relação aos sintomas B (febre, perda de peso ou sudorese).
- Os sinais e sintomas podem incluir: déficits neurológicos focais, convulsão, alterações oftalmológicas, cefaleia, disfunção neurocognitiva, sinais de hipertensão intracraniana.

DIAGNÓSTICO E FATORES PROGNÓSTICOS

- Anamnese e exame físico minucioso, com determinação, inclusive, do status performance do paciente e avaliação cognitiva pelo mini-exame do estado mental.
- O diagnóstico de LPSNC requer estudo histopatológico da lesão suspeita, preferencialmente, por biópsia estereotáxica das áreas de maior captação de contraste.
- Devem ser obtidos entre 6 e 12 fragmentos e realizado estudo de congelação no transoperatório.
- Entretanto, biópsia da massa primária pode ser dispensada naqueles pacientes em cuja análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) ou vítreo é encontrada presença de células do linfoma.
- Idealmente, não devem ser administrados corticosteroides até a efetuação da biópsia. Caso contrário, poderá dificultar o diagnóstico.
- Na suspeita do diagnóstico de LPSNC, os pacientes devem ser submetidos à ressonância magnética (RM) encefálica, avaliação oftalmológica completa, além de punção lombar, caso não haja contra-indicação, para obtenção e posterior análise de LCR (citologia, bioquímica, pesquisa de células neoplásicas e citometria de fluxo). RM de neuroeixo se paciente sintomático ou LCR positivo.
- Outros exames pré-tratamento: hemograma, desidrogenase láctica (DHL), função renal e hepática, eletrólitos, sorologia para HIV, biópsia de medula óssea unilateral, tomografia computadorizada (TC) de tórax, abdome e pelve (ou PET-CT se disponível) e ultrassonografia (USG) testicular (para pacientes com mais de 60 anos, e não há necessidade de ser realizado se PET negativo).

FATORES PROGNÓSTICOS ADVERSOS

- Idade > 60 anos.
- *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) > 1.
- DHL sérico aumentado.
- Concentração elevada de proteína no LCR.
- Acometimento de regiões profundas do encéfalo.

TRATAMENTO

- Cirurgia

- Ressecção cirúrgica desempenha papel limitado, dada a natureza infiltrativa do LPSNC.
- Na maioria dos casos, a ressecção extensa da(s) lesão (ões) não é possível devido à:
 - Localização profunda das lesões.
 - Predisposição da doença para envolver múltiplas áreas cerebrais.
 - Alto índice de complicações da ressecção.
- No entanto, séries maiores e mais recentes parecem mostrar possível benefício da cirurgia citorrredutora no LPSNC. Estudos prospectivos futuros ajudarão a elucidar ainda mais o papel da ressecção no tratamento dessa patologia.

- Terapia de indução

- Quimioterapia baseada em altas doses de metotrexato (MTX), ou seja 3,5 a 8g/m², constitui a base do tratamento inicial do LPSNC, uma vez que está associada a importantes taxas de respostas.
- Embora a terapia de indução com MTX como agente único tenha atividade significativa, a terapia combinada mostra-se mais eficaz, às custas de maior toxicidade.
- As opções incluem:
 - MTX + citarabina: MTX 3,5g/m², EV, no D1 + citarabina 2g/m², EV, 12/12 horas no D2 e D3, a cada 21 dias por 4 ciclos – primeira opção.
 - MTX + temozolomida: MTX 8g/m², endovenoso (EV), no D1 + temozolomida 150mg/m², via oral (VO), do D7 ao D11 dos ciclos 1,3,5, e 7, por 8 ciclos a cada 14 dias.
 - MTX + procarbazina e vincristina (MPV): MTX 2,5g/m², EV, + vincristina 1,4mg/m²(não exceder 2,8mg), EV, + procarbazina 100mg/m²/dia, VO, por 7 dias nos

ciclos 1, 3 e 5, por 5 ciclos a cada 14 dias.

- Hidratação vigorosa com bicarbonato de sódio é de grande importância, a fim de evitar insuficiência renal que pode ser ocasionada pelo uso de MTX em altas doses.
- Leucovorin de resgate:
 - Deverá ser iniciado 24 horas após o término da infusão de MTX;
 - Dose: 100 mg/m² inicialmente, seguido de 15 mg EV ou VO, de 6/6 horas, até que o nível sérico de MTX seja < 0,1 µM.
- MTX em altas doses podem ser administrado a idosos com segurança, a depender da avaliação geriátrica ampla.
- Pacientes portadores de insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina inferior a 30ml/min/m²): não se recomenda MTX em altas doses.
- Em estudo recente, não foi observado benefício da adição de rituximabe à quimioterapia baseada em MTX com altas doses para tratamento do LPSNC em primeira linha.
- Doença leptomeníngea e ocular: tratamento semelhante à doença cerebral parenquimatosa, mas com adição de terapia específica (quimioterapia intratecal, MTX intraocular, radioterapia ocular).
- Radioterapia de crânio total (*whole brain radiotherapy* – WBRT) se paciente não é candidato à terapia sistêmica de indução.
- Se avaliação oftalmológica mostrar envolvimento da região do vítreo: radioterapia do globo ocular.
- Se sinais de comprometimento meníngeo difuso por LCR ou RM de neuroeixo: considerar quimioterapia intratecal e radioterapia focal em coluna.

AVALIAÇÃO DE RESPOSTA

- Deve acontecer, no máximo, após dois meses do término da terapia planejada.

	Resposta completa - RC	RC não confirmada	Resposta parcial - RP	Progressão de doença - PD
RM	Desaparecimento total das anormalidades	Pode persistir uma pequena anormalidade	Redução de, pelo menos, 50% da lesão identificada. Sem novos locais de doença	Aumento de mais de 25% da lesão ou qualquer novo sítio de doença (SNC ou sistêmico)
Corticoide	Sem nenhuma dose há duas semanas	Sim	Irrelevante	Irrelevante
Exame oftalmológico	Normal	Normal	Normal/mínima alteração/decréscimo na contagem de células vítreas ou do infiltrado retiniano	Doença nova ou recorrente
Citologia do LCR	Negativa	Pode persistir uma pequena anormalidade	Negativa ou persistência/suspeita de células neoplásicas	Positiva

Tabela: Avaliação de resposta em LPSNC

- Obs.1.: Repetição da avaliação ocular e nova análise de LCR não são necessárias, desde que não tenham sido evidenciadas alterações significativas previamente e o paciente continue sem sinais/sintomas de acometimento oftalmológico e de disseminação leptomeníngea.
- Obs.2: Apenas um dos critérios listados acima já define PD.

TERAPIA DE CONSOLIDAÇÃO

- RC é obtida em 30 a 60% dos pacientes após terapia de indução, porém pelo menos metade destes pacientes recairão em 5 anos, caso não recebam terapia de consolidação.
- Constituem opções para terapia de consolidação: quimioterapia não-mieloablativa (etoposídeo e citarabina), quimioterapia em altas doses (carmustina/tiotepa) seguida de transplante autólogo de células hematopoiéticas (TCH) e radioterapia (RT) de crânio total.
- A decisão por uma das modalidades da terapia de consolidação depende de vários fatores.

Importante considerar idade do paciente, suas preferências, ECOG e comorbidades.

- Em pacientes abaixo de 60 anos, a preferência em nosso serviço é pela consolidação com RT de crânio total.
- Em pacientes acima de 60 anos, favorecemos quimioterapia de consolidação, conforme esquema: três a cinco semanas depois da indução: etoposídeo 40mg/kg, EV, contínuo por 96 horas (D1 ao D4) + citarabina 2g/m², EV, 12/12 horas por 8 doses (D1 ao D4).
- Quimioterapia mieloablativa é considerada em casos selecionados e após discussão multidisciplinar.

RADIOTERAPIA

- Historicamente foi a primeira estratégia de tratamento utilizada para LPSNC.
- Trata-se de uma patologia bastante sensível à RT, no entanto seu uso foi diminuído ao longo do tempo por causa da otimização dos esquemas de quimioterapia e da neurotoxicidade associada.
- Indicações da RT de crânio total em LPSNC:
 - Terapia de consolidação após RC para quimioterapia baseada em MTX em pacientes com menos de 60 anos.
 - Doença refratária ou recidivante: terapia de resgate.
 - Possibilidade de tratamento para pacientes que não toleram quimioterapia.
 - Terapia paliativa: controle sintomatológico.
- Dose:
 - Se resposta completa à terapia de indução com quimioterapia: WBRT em baixa dose (23,4Gy com fração de 1,8Gy/dia).
 - Para RP, considerar WBRT com dose de 30 a 36 Gy seguida de boost com campo limitado até 45Gy em doença residual ou radioterapia focal em doença residual apenas.
 - Para pacientes não candidatos à quimioterapia: WBRT com doses variando de 24 a 36 Gy seguido de boost em região tumoral até 45Gy.
- Fracionamento padrão de 1,8 – 2,0 Gy (dose total: 24 a 36 Gy).
- Neurotoxicidade: mais comum entre indivíduos expostos a uma dose total de radiação > 36 Gy, pacientes tratados dentro de seis meses após receberem MTX e aqueles com idade > 60 anos.
- Radiocirurgia pode ser utilizada em casos de recidiva em pacientes previamente irradiados.

TERAPIA DE DOENÇA REFRATÁRIA E RECIDIVA

- O tratamento desses pacientes é limitado.
- Opções terapêuticas nos casos de recidiva:
 - Retratamento com MTX em altas doses associado à quimioterapia ou MTX isolado, desde que tenha ocorrido RC previamente. MTR (MTX + rituximabe) para pacientes com mais de um ano de resposta.
 - Procarbazina 60 mg/m², VO, do D8 ao D21, lomustina 110 mg/m² VO, no D1 e vincristina 2 mg, EV, nos D8 e D29.
 - Temozolomida 150 mg/m² VO, do D1 ao D5, a cada 28 dias.
 - Rituximabe + temozolomida:
 - Indução: 4 ciclos a cada 28 dias com rituximabe 375mg/m² no D1 + temozolomida 150mg/m² do D1 ao D5. Manutenção: 8 ciclos a cada 28 dias de temozolomida isolado do D1 ao D5.
 - Rituximabe desempenha papel eficaz no tratamento da doença recidivada. Aumenta a eficácia da quimioterapia quando usado de forma concomitante, mas também pode ser utilizado isoladamente.
 - Lenalidomida 25mg/dia, VO, do D1 ao D21 em ciclos de duração de 28 dias.
 - RT de crânio total desde que não haja irradiação prévia.
- Outros regimes de quimioterapia de resgate:
 - Quimioterapia (citarabina em altas doses com ou sem etoposídeo, tiotepa, temozolomida) seguida de transplante autólogo. Se não tiver sido utilizada citarabina em primeira linha.
 - Esquema CYVE (citarabina + etoposídeo): 2 ciclos a cada 28 dias - citarabina 50 mg/m²/dia, EV, do D1 ao D5 e 2 g/m²/dia, EV, do D2 ao D5 + etoposídeo 200 mg/m²/dia EV, do D2 ao D5.
 - Adaptação para pacientes com 60 anos ou mais – citarabina 50 mg/m²/dia, EV, do D1 ao D5 e 2 g/m²/dia, EV, do D2 ao D4 + etoposídeo 150 mg/m²/dia, EV, do D2 ao D5.
- Consolidar com transplante autólogo sempre que possível.

SEGUIMENTO

- RM encefálica a cada 3 meses durante 2 anos. Após esse período, a cada 6 meses durante 3 anos e, posteriormente, anualmente até 5 anos.

- Exame oftalmológico concomitante.
- RM de coluna para aqueles pacientes que apresentaram comprometimento prévio da medula espinhal.
- Considerar coleta de LCR em pacientes que tiveram acometimento leptomeníngeo.
- Exame neurocognitivo.

REFERÊNCIAS

1. Villano JL, Koshy M, Shaikh H, et al. Age, gender, and racial differences in incidence and survival in primary CNS lymphoma. *Br J Cancer*. 2011;105:1414.
2. Hansen EK, Roach III M. Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology. 3 ed. Springer; 2018.
3. Chang EL, Brown PD, Lo SS, et al. Adult CNS Radiation Oncology: principles and practice. Springer; 2018
4. Bellesso M, Bizzetto R, Pereira J, et al. Linfoma primário do sistema nervoso central. *Rev. Bras. de Hematol. e Hemoter*. 2008; 30(1): 54-60.
5. Batchelor T, Loeffler JS. Clinical presentation, pathologic features, and diagnosis of primary central nervous system lymphoma. Disponível em:<www.uptodate.com>. Acesso em 02 jan. 2019.
6. Batchelor T. Treatment and prognosis of primary central nervous system lymphoma. Disponível em:<www.uptodate.com>. Acesso em 02 jan. 2019.
7. Herrlinger U, Küker W, Uhl M, et al. NOA 3 Trial of high-dose methotrexate in primary central nervous system lymphoma: final report. *Ann Neurol* 2005; 57: 843-847.
8. Bergner N, Monsef I, Illerhaus G, et al. Role of chemotherapy additional to high-dose methotrexate for primary central nervous system lymphoma (PCNSL). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012.
9. Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL, et al. Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202). *J Clin Oncol* 2013; 31: 3061-3068.

10. DeAngelis LM, Seiferheld W, Schold SC, et al. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. *J Clin Oncol* 2002; 20:4643-4648.
11. Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M, et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet* 2009; 374:1512-1520.
12. Alencar A, Scheinberg P. Linfoma primário do sistema nervoso central. Disponível em: <mocbrasil.com/moc-hemato/neoplasias-malignas/26-linfoma-primario-do-sistema-nervoso-central/>. Acesso em 02 jan. 2019.
13. Bromberg JEC, Issa S, Bakunina K, et al. Rituximab in patients with primary CNS lymphoma (HOVON 105/ALLG NHL 24): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol* 2019; 20:216.
14. Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJ, et al. Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23:5034-5043.
15. Soussain C, Hoang-Xuan K, Taillandier L, et al. Intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue for refractory and recurrent primary CNS and intraocular lymphoma: Société Française de Greffe de Moëlle Osseuse-Thérapie Cellulaire. *J Clin Oncol* 2008; 26:2512-2518.
16. Wong ET, Tishler R, Barron L, Wu JK. Immunochemotherapy with rituximab and temozolomide for central nervous system lymphomas. *Cancer* 2004; 101:139-145.
17. Houillier C, Choquet S, Touitou V, et al. Lenalidomide monotherapy as salvage treatment for recurrent primary CNS lymphoma. *Neurology* 2015; 84:325-326.
18. Soussain C, Suzan F, Hoang-Xuan K, et al. Results of intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue in 22 patients with refractory or recurrent primary CNS lymphoma or intraocular lymphoma. *J Clin Oncol* 2001; 19:742.
19. Soussain C, Hoang-Xuan K, Levy V. [Results of intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue in 22 patients with refractory or recurrent primary CNS lymphoma or intraocular lymphoma]. *Bull Cancer* 2004; 91:189.

20. Nguyen PL, Chakravarti A, Finkelstein DM, et al. Results of whole-brain radiation as salvage of methotrexate failure for immunocompetent patients with primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23:1507.
21. Hottinger AF, DeAngelis LM, Yahalom J, Abrey LE. Salvage whole brain radiotherapy for recurrent or refractory primary CNS lymphoma. *Neurology* 2007; 69:1178.
22. Labak CM, Holdhoff M, Bettgowda C, et al. Surgical resection for primary central nervous system lymphoma: a systematic review. *World Neurosurg.* 2019: 1-13.
23. Kumar R, Laack N, Pollock BE, et al. Stereotactic radiosurgery in the treatment of recurrent CNS Lymphoma. *World Neurosurg.* 2015; 84: 390-397.

Real Hospital Português de Beneficência em Pernambuco

Real Instituto de Oncologia

Real Instituto de Neurocirurgia

Real Instituto de Radioterapia

METÁSTASES CEREBRAIS

EPIDEMIOLOGIA

- Tumor intracraniano mais comum em adultos, corresponde a mais da metade dos tumores cerebrais. A incidência nos EUA é 170.000 casos / ano.
- Dentre os pacientes com neoplasias malignas, 10-40% desenvolverão metástases cerebrais em algum momento.
- Os seguintes fatores podem estar relacionados ao aumento da incidência:
 - Maior detecção por avanços nos exames de imagem.
 - Melhor controle de doença extracerebral com terapias sistêmicas com consequente aumento da sobrevida dos pacientes.
 - Uso de quimioterápicos que não atravessam ou enfraquecem a BHE.
- Cerca de 30-50% apresentam-se com lesão metastática única, enquanto 50-70% apresentarão lesões múltiplas.
- Os sítios primários mais comuns são: pulmão, mama, melanoma, colorretal e rim.

PATOGÊNESE

- O principal mecanismo para o surgimento de metástases cerebrais é a disseminação hematogênica, seguido por extensão local (contiguidade).

CONSIDERAÇÕES ANATÔMICAS

- Cerca de 80% das lesões são supratentoriais, enquanto 15% localizam-se no cerebelo e 5% no tronco cerebral. O local mais comum no cérebro é a junção temporo-parieto-occipital (ramos finais da artéria cerebral média), seguido da fossa posterior (plexo de Batson e veias cerebrais).

QUADRO CLÍNICO

- Sintomas neurológicos relacionados às metástases cerebrais podem ser a apresentação inicial da doença.
- Variam de acordo com o local de envolvimento, podendo ser decorrentes de edema cerebral associado ao crescimento tumoral. Mais raramente, pode haver hemorragia intratumoral, hidrocefalia obstrutiva ou embolização neoplásica.
- Cefaleia (40 -50%): pode ser bilateral ou ipsilateral e tende a piorar com manobras de aumento de pressão intratorácica. A cefaleia matinal clássica é rara.
- Náuseas e vômitos (40%).
- Déficit focal (20-40%): mais comum é o déficit motor.
- Disfunção cognitiva (30-35%): pode ser a primeira manifestação. Encefalopatia metabólica é um importante diagnóstico a ser excluído antes de atribuir quadro à doença metastática.
- Convulsão (10-20%): associada à doença supratentorial.
- Hemorragia intracraniana (5-10%): os tumores mais propensos a sangramento são melanoma, carcinoma de tireoide e carcinoma renal.

DIAGNÓSTICO

- Ressonância magnética (RM) do encéfalo é o exame preferível, com melhor sensibilidade em relação à tomografia computadorizada (TC). A variação de lesões visualizadas em TC e RM varia em torno de 20%.
- Cerca de 90-95% das metástases cerebrais serão sólidas.
- Diagnóstico diferencial: tumores primários, processos infecciosos, leucoencefalopatia multifocal progressiva, desmielinização e infarto cerebral. Cerca de 11 % dos pacientes com câncer e lesão encefálica apresentam outro diagnóstico.
- Favorecem o diagnóstico de doença metastática a presença de múltiplas lesões, localização na junção da substância cinzenta e branca, margens circunscritas, edema vasogênico.

FATORES PROGNÓSTICOS

- Uma análise do grupo RTOG (RadiationTherapy Oncology Group) conseguiu estratificar os pacientes em 3 grupos prognósticos, de acordo com Performance Status, idade e doença extracraniana:

- Classe 1: KPS \geq 70, < 65 anos e controle do tumor primário/ausência de metástases extracranianas.
- Classe 2: KPS \geq 70, > ou igual 65 anos ou doença fora de controle.
- Classe 3: KPS < 70.

TRATAMENTO

- Individualizado conforme neoplasia de base e disponibilidade de medicações com ação em sistema nervoso central, controle de doença sistêmica, status performance, presença de sintomas neurológicos, quantidade e localização das lesões.
- É fundamental a discussão multidisciplinar em todos os casos.

- Cirurgia

- Cerca de 1/3 dos pacientes com metástases cerebrais serão candidatos cirúrgicos.
- As modalidades cirúrgicas são ressecção e biópsia.
- As características que favorecem indicação cirúrgica são:
 - Lesão sintomática.
 - Lesão maior que 3cm.
 - Lesão acessível.
 - Lesão única ou quantidade \leq 3 lesões.
 - Necessidade de confirmação diagnóstica.
 - Doença sistêmica controlada.
 - Bom estado de performance (ECOG 0-1/ KPS \geq 70).
 - Idade menos avançada /ausência de comorbidades.
- Cirurgia seguida por radioterapia apresenta resultados superiores em relação a radioterapia isolada em pacientes com bom estado e doença limitada (nível 1)

- Radioterapia de crânio total (RT)

- Tratamento de escolha em pacientes com grande volume de doença.
- Discutível em pacientes com performance ruim (ECOG 3-4).
- Em pacientes com boa performance, porém não elegíveis a radiocirurgia ou cirurgia, o objetivo é a melhora de sintomas neurológicos e evitar deterioração clínica.

- O regime mais utilizado consiste numa dose total de 30 Gy em 10 frações de 3 Gy. Pacientes com prognóstico desfavorável podem ser expostos a menos frações (5 frações de 4 Gy).
- A fim de evitar piora neurológica aguda, pacientes com edema ou lesões com efeitos de massa devem fazer uso de corticoterapia pelo menos 48h antes do início do tratamento, com desmame conforme a tolerância.
- Para reduzir o déficit cognitivo recomenda-se a realização de radioterapia com proteção de hipocampo em associação com memantina (padrão para os pacientes com expectativa de vida acima de 4 meses, sem opção de tratamento sistêmico, que não apresentarem metástase próxima ao hipocampo e nem disseminação leptomeníngea).
- Atualmente, há uma tendência a adiar a radioterapia de crânio total enquanto for possível oferecer radiocirurgia

- Radiocirurgia (RC)

- É recomendada como uma alternativa ao tratamento cirúrgico em metástases únicas quando a ressecção cirúrgica tem chance de induzir novos déficits neurológicos, levando em consideração também que o volume tumoral e localização tenham baixa probabilidade de efeito adverso à radiação. Preferencialmente indicado para lesões menores que 3cm e sem efeito de massa.
- Cirurgia apresenta resultados melhores que RC em lesões maiores que 3 cm e com efeito de massa (nível 2).
- Cirurgia seguido de RT apresenta resultados de sobrevida semelhantes a RC (quando elegível) seguido de RT (nível 2).
- Casos elegíveis para RC isolada necessitam de rigoroso controle à distância com imagens a cada 2 a 3 meses.
- Cirurgia seguida de RT em casos de metástase única apresenta sobrevida semelhante a RC isolada (quando elegível), se realizado rigoroso controle à distância.
- Apesar de menor controle em crânio em relação a radioterapia de crânio total, não há diferença em sobrevida, com a vantagem de menos efeitos sobre a cognição e melhor qualidade de vida.
- Após ressecção cirúrgica de metástase única, RC pode ser utilizada em leito cirúrgico para diminuir as taxas de recorrência local (nível 3).
- Em pacientes com 2-4 metástases encefálicas, RC pode ser recomendada para controle

tumoral local ao invés da RT, quando o volume cumulativo for menor do que 7 ml.

- RC pode ser utilizada para aumentar a sobrevida global em pacientes com mais de 4 metástases e um volume cumulativo menor do que 7 ml.
- Ao contrário da RT, a eficácia parece ser independente do tipo histológico, com boas taxas de controle mesmo em tumores radiorresistentes.
- Entre as complicações agudas estão: cefaleia, náuseas, vertigem, convulsões. O uso de corticoide pode prevenir ou minimizar os sintomas.
- A radionecrose (complicação crônica) pode ocorrer em 10% dos pacientes, sendo o risco maior quando RT prévia (16%), e quanto maior a lesão. O tratamento é baseado no uso de corticoide, sendo o Bevacizumab reservado para casos graves.

- Corticosteroides

- Utilizados para controle de edema, sendo de escolha a Dexametasona.
- No paciente assintomático e sem efeito de massa, não há evidência suficiente para seu uso.
- Paciente com sintomas leves por efeito de massa: dose recomendada de 4-8 mg/dia.
- Paciente com sintomas moderados a graves: utilizar dose de 16mg ou mais.

- Uso de anticonvulsivantes

- Não é recomendado o uso rotineiro de anticonvulsivantes profiláticos em pacientes com metástases cerebrais (nível 3).

TRATAMENTO SISTÊMICO - PECULIARIDADES

- **Metástases em CA de pulmão**
 - Nos pacientes com Câncer de pulmão de pequenas células, a doença cerebral costuma ser quimiossensível inicialmente, com taxas de resposta que variam entre 27 e 85%, semelhante a resposta sistêmica, com os melhores índices nos esquemas baseados em platina.
 - Entre os pacientes com Ca de pulmão não pequenas células, até 20% desenvolverão metástases cerebrais ao longo da doença, sendo maior nos pacientes com mutação em EGFR ou rearranjo de ALK, com índices de até 50%.
 - Nestes pacientes com mutações oncogênicas e sem sintomas atribuíveis a

metástases cerebrais, pode ser considerado tratamento sistêmico inicial, sem necessariamente tratar lesões localmente, já que medicações de gerações mais modernas tem mostrado melhor atividade em sistema nervoso central.

- Em casos de mutações EGFR, há preferência ao Osimertinibe, que atinge resposta de até 91% no sistema nervoso central, enquanto medicações de 1ª geração, como Erlotinib, tem resposta de 68%.
 - Alectinibe apresentou-se superior ao Crizotinibe em taxa de resposta de controle cerebral, com taxas de resposta de até 81%, com duração de 17,3 meses, sendo a opção de escolha nos pacientes com rearranjo de ALK.
 - Nos pacientes com progressão neurológica isolada após Alectinib, pode-se considerar tratamento local ou aumento da dose, antes de se considerar mudança para tratamento citotóxico.
 - O uso de inibidores de BRAF durante a radioterapia de crânio total pode aumentar toxicidades cutâneas, devendo ser suspenso durante o tratamento. É recomendada a suspensão pelo menos 1 dia antes de RC e pelo menos 3 dias antes de RT.
 - Em pacientes tratados com imunoterapia e RC, é possível continuar o tratamento sistêmico durante a radioterapia, mas ainda há necessidade de estudos prospectivos para confirmar a segurança desta abordagem.
- **Metástases em CA de mama**
 - Cerca de 55% dos pacientes com tumores de mama HER2+ metastáticos tem chance de desenvolver doença em sistema nervoso cerebral, índice maior quando comparado aos demais subtipos.
 - O uso de trastuzumab–emtansina (TDM1) nestes casos atinge 24,5% de taxa de resposta nas metástases cerebrais e até 30 % de estabilidade das lesões.
 - O uso de TDM1 está associado ao aumento de incidência de radionecrose como complicação tardia e de edema cerebral durante a radioterapia. Deve, portanto, ser suspenso 7 dias antes e reiniciado 7 dias após a radioterapia e sendo essencial um follow-up próximo com esses pacientes.
 - **Metástases em Melanoma**
 - O uso de Inibidores de BRAF deve ser suspenso durante a radioterapia de crânio total, para evitar aumento de toxicidade, principalmente cutânea. A taxa de

resposta em lesões cerebrais é de 15%, aumentando para 58% quando combinado a Inibidor de MEK.

- O uso de pembrolizumab, nivolumab e ipilimumab demonstrou taxa de resposta em lesões cerebrais em torno de 20%, em pequenos estudos.
- A combinação ipilimumab + nivolumab, apesar de tóxica, é boa opção nos pacientes com doença cerebral, com taxas de resposta de 56%. Caso haja necessidade de combinar tratamento com radioterapia ou radiocirurgia, é recomendado intervalo de pelo menos 7 dias entre as modalidades.

RECORRÊNCIA

- Casos de recorrência devem ser tratados de forma individualizada (nível 3).
- Características a serem levadas em consideração são: estado funcional, extensão da doença, volume e número de lesões, sítio de recorrência (local versus distante), tratamento prévio e tipo histológico.

REFERÊNCIAS

1. Johnson JD, Young B. Demographics of brain metastasis. *Neurosurg Clin N Am.* 1996 Jul; 7(3):337-44.
2. Sundermeyer ML, Meropol NJ, Rogatko A, Wang H, Cohen SJ. Changing patterns of bone and brain metastases in patients with colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2005;5(2):108.
3. Lassman AB, DeAngelis LM. Brain Metastases. *NeurolClin.* 2003;21(1):1.
4. Gavrilovic IT, Posner JB. Brain metástases: Epidemiology and phisiopathology. *J Neurooncol.* 2005;75(1):5.
5. Delattre JY, Krol G. Distribution of brain metastasis. *Arch Neurol.* 1988;45(7):741.
6. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J RadiatOncolBiol Phys.* 1997;37(4):745.
7. Roy A. Patchell, M.D., Phillip A. Tibbs, M.D. A Randomized Trial of Surgery in the Treatment of Single Metastases to the Brain. *N Engl J Med.* 1990;322(8):494.
8. Patchell RA¹, Tibbs PA, Regine WF. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA.* 1998;280(17):1485.

9. Yamamoto M¹, Serizawa T² Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2014 Apr;15(4):387-95. Epub 2014 Mar 10.
10. Sneed PK, Mendez J. Adverse radiation effect after stereotactic radiosurgery for brain metastases: incidence, time course, and risk factors *J Neurosurg.* 2015 Aug;123(2):373-86. Epub 2015 May 15.
11. Colaco RJ¹, Martin P² Does immunotherapy increase the rate of radiation necrosis after radiosurgical treatment of brain metastases? *J Neurosurg.* 2016 Jul;125(1):17-23. Epub 2015 Nov 6.
12. Geraud A, Xu HP. Preliminary experience of the concurrent use of radiosurgery and T-DM1 for brain metastases in HER2-positive metastatic breast cancer. *J Neurooncol.* 2017;131(1):69. Epub 2016 Dec 1.
13. Anker CJ¹, Grossmann KF² Avoiding Severe Toxicity From Combined BRAF Inhibitor and Radiation Treatment: Consensus Guidelines from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016; 95(2): 632-646.
14. Kowalczyk L., Bartsch R. Adverse Events of Trastuzumab- Emtansine (T-DM1) in the treatment of HER-2 positive Breast Cancer. *J Neurooncol.* 2017;131:69–72.
15. Le Rhun E, Dhermain F. Radionecrosis after stereotactic radiotherapy for brain metastases. *Expert Rev Neurother.* 2016;16:903–914.
16. Solange Peters, D.Ross Camidge. Alectinib versus Crizotinib in untreated ALK positive Non-Small Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(9):829. Epub 2017 Jun 6.
17. Jean-Charles Soria, Yuichiro Ore. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(2):113. Epub 2017 Nov 18.
18. Kluger HM¹, Chiang V¹, Long-Term Survival of Patients With Melanoma With Active Brain Metastases Treated With Pembrolizumab on a Phase II Trial *J Clin Oncol.* 2019;37(1):52. Epub 2018 Nov 8.
19. Hussein A, Tawbi, Peter A. Forsyth. Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *N Engl J Med* 2018; 379:722-730.
20. Davies MA¹, Saiag P², Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF^{V600}-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(7):863. Epub 2017 Jun 4.
21. Brown PD, Gondi V, Pugh S, Tome WA, Wefel JS, Armstrong TS, et al. Hippocampal Avoidance During Whole-Brain Radiotherapy Plus

Real Hospital Português de Beneficência em Pernambuco

Real Instituto de Oncologia

Real Instituto de Neurocirurgia

Real Instituto de Radioterapia

CARCINOMATOSE MENÍNGEA SECUNDÁRIA A TUMORES SÓLIDOS

DEFINIÇÃO

- Carcinomatose Meníngica (CM) é a disseminação de células cancerígenas para as leptomeninges (pia-mater e aracnóide) e para o compartimento cerebrospinal composto por líquido.

EPIDEMIOLOGIA

- Pode ser secundária a neoplasias sólidas e hematológicas.
- Ocorre em 4-15% dos pacientes com tumores sólidos.
- A dificuldade diagnóstica pode fazer com que o número de casos seja subestimado.
- Neoplasia de Mama responde por 30% dos casos, seguido câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) e Melanoma, 20% e 11%, respectivamente.
- Em mais de 70% dos casos a CM coexiste com doença sistêmica fora de controle.
- É a terceira forma de manifestação de metástase no sistema nervoso central (SNC).
- A maioria dos casos está associada a metástase intraparenquimatosa cerebral.

FATORES DE RISCO

- Gerais:

- Neurocirurgia para metástases cerebrais com abertura do ventrículo.
- Ressecção de lesões cerebelares, principalmente em casos nos quais não é possível ressecção em bloco.

- Específicos:

- Câncer de Mama:
 - Presença de metástases parenquimatosas.
 - Paciente jovem (<40 anos).
 - Tratamento cirúrgico de metástases cerebrais.

- Presença de metástases pulmonares.
- Subtipo triplo negativo.
- Histologia lobular.
- Câncer de pulmão:
 - Subtipo adenocarcinoma.
 - Mutação no EGFR - principalmente mutação no  xon L858R em relação   deleção do  xon 19.
 - Translocação do ALK.

FISIOPATOLOGIA

- A disseminação das células neoplásicas ocorre via circulação sanguínea (arterial ou venosa), por contiguidade ou através de progressão no espaço perivascular e perineural.
- Através da circulação liquórica, as células podem se espalhar por todos os compartimentos, com predominância nas áreas de menor fluxo como a fossa posterior, cisternas da base e cauda equina.
- As células tumorais podem formar nódulos ao longo do compartimento cerebral, causando obstrução liquórica e hidrocefalia.

QUADRO CLÍNICO

- Envolve amplo espectro de manifestações clínicas, com comprometimento de funções relacionadas aos vários domínios cerebrais, desde alterações cognitivas a envolvimento de pares cranianos e raízes nervosas do sistema nervoso periférico (SNP).
- Nenhum sintoma   específico, sendo necessário elevado grau de suspeição diagnóstica.
- Comprometimento multifocal do SNC em paciente com neoplasia maligna deve suscitar a possibilidade diagnóstica.
- Sinais clínicos:
 - Comprometimento dos hemisférios cerebrais:
 - Cefaleia, alteração do estado mental, confusão, demência, convulsões, hemiparesias.
 - Comprometimento dos nervos cranianos:
 - Diplopia é o sintoma mais comum, por acometimento do abducente.
 - Comprometimento do sistema nervoso periférico:
 - Fraqueza muscular.
 - Dificuldade de marcha.

- Perda sensorial.
- Dor cervical e lombar, padrão de radiculopatia.
- Rigidez de nuca.
- Sintomas menos comuns:
 - Perda de consciência súbita por elevação transitória da pressão intracraniana.
 - Transtorno do Sistema Nervoso Autônomo – taquicardia, hiperidrose, hipertensão, taquipneia, entre outros.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Metástases cerebrais.
- Efeitos colaterais de quimioterapia e radioterapia.
- Síndromes paraneoplásicas.
- Meningites infecciosas.
- Encefalite metabólica.
- Uso de drogas.

AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA

- Dificuldade de diagnóstico pela ausência de exame específico e sensível.

- LCR (Líquor Cefalorraquidiano):

- A presença de células neoplásicas no líquido é o padrão ouro (sensibilidade < 50%). A positividade varia de acordo com a presença de sintomas e com o local de punção.
- Anormalidades:
 - Aumento da pressão de abertura (>200mmH₂O).
 - Aumento do número leucócitos (>4-5 células/campo).
 - Elevação de proteínas (>50mg/dl).
 - Redução de glicose (<60mg/dl).
- Marcadores tumorais – faltam estudos validando o uso rotineiro. Não há padronização de ponto de corte.
- Como aumentar sensibilidade do exame:
 - Coletar amostra do local correspondente ao sintoma ou guiado por Ressonância Magnética (RM) sem contaminação sanguínea.
 - Aumentar volume de coleta (>10ml, mínimo 5ml).

- Coletar no mínimo 2 amostras em diferentes tempos (sensibilidade 80%).
- Minimizar o tempo para análise das amostras (50% células viáveis em 30 min e apenas 10% das células viáveis após 90 min).
- Utilizar tubos de coleta apropriados.

- Biópsia de meninges:

- Casos de diagnóstico inconclusivo.
- Investigação de sítio primário.
- Local de biópsia conforme RM.

- Ressonância Magnética (RM):

- RM do neuroeixo com contraste.
- Sensibilidade de 66-98% e especificidade 77-97,5%.
- Paciente com quadro clínico sugestivo e RM positiva, confirma o diagnóstico.
- Achados:
 - Aumento ou obliteração dos sulcos.
 - Realce ependimal.
 - Realce da raiz dos nervos cranianos.
 - Nódulos na leptomeninge.
 - Hidrocefalia -11-17% dos casos – ocasionada pela obstrução ao fluxo.
- É importante que a RM seja realizada antes da punção do LCR para evitar falso positivo (captação aumentada no local da punção).
- Uso da tomografia computadorizada para substituir a RM de encéfalo tem aplicabilidade reduzida (sensibilidade <40%), ficando restrito aos pacientes com contraindicação à RM.

- Estudo do fluxo liquórico:

- É recomendado nos pacientes que farão tratamento com quimioterapia intratecal para evitar falha de tratamento e toxicidade pelo acúmulo de quimioterápicos ou ausência de penetração em outros locais.
- Deve ser realizado por meio da Cisternografia com Radionuclídeo (Índio ou Tecnécio).
- Estudo anormal em 30-70% dos pacientes.
- Principais sítios de obstrução – base do crânio, cauda equina e nas áreas de convexidade cerebral.
- Menor sobrevida nos pacientes que possuem obstrução.

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

- Citologia positiva ou Clínica sugestiva e neuroimagem positiva.
- Classificação proposta pela ESMO (*European Society of Medical Oncology*).
 - Tipo 1 – diagnóstico confirmado por citologia ou biópsia.
 - Tipo 2 – citologia negativa mas com suspeição clínica e achados de RM.
 - Tipo A- Doença linear em leptomeninge.
 - Tipo B – Nódulos em leptomeninge.
 - Tipo C – ambos (com no mínimo 20% do fenótipo menos prevalente).
 - Tipo D – nenhum achado dos citados, mas com possível hidrocefalia.

		Citologia/Biópsia	RM	Confirmado	Provável	Possível	Sem evidência
Tipo I: citologia ou biópsia positiva	IA	Positivo	Linear	Sim	N/A	N/A	N/A
	IB	Positivo	Nodular	Sim	N/A	N/A	N/A
	IC	Positivo	Linear + nodular	Sim	N/A	N/A	N/A
	ID	Positivo	Normal	Sim	N/A	N/A	N/A
Tipo II: Clínica compatível e neuroimagem	IIA	negativo ou dúvida	Linear	N/A	Com sinais clínicos compatíveis	Sem sinais clínicos compatíveis	N/A
	IIB	negativo ou dúvida	Nodular	N/A	Com sinais clínicos compatíveis	Sem sinais clínicos compatíveis	N/A
	IIC	negativo ou dúvida	Linear + nodular	N/A	Com sinais clínicos compatíveis	Sem sinais clínicos compatíveis	N/A
	IID	negativo ou dúvida	Normal	N/A	N/A	Com sinais clínicos compatíveis	Sem sinais clínicos típicos

TRATAMENTO

- Objetivos: controle de sintomas, melhorar qualidade de vida, impedir a deterioração neurológica, aumento de sobrevida.
- Avaliação global do paciente e da doença sistêmica, status neurológico, tumor primário (perfil histológico e molecular), opções terapêuticas, apresentação clínica e imagem, presença de metástases concomitante.
- Ausência de estudos clínicos randomizados para guiar a conduta.
- Pacientes com *performance status* ruim, doença sistêmica fora de controle e sem proposta terapêutica e com déficits neurológicos importantes devem ser elegíveis para cuidados paliativos.

OPÇÕES TERAPÊUTICAS

- Cirurgia:

- Implante de derivações para alívio hidrocefalia.
- Implante de Cateter para infusão de quimioterapia intra-tecal – Reservatório de Ommaya.

- Quimioterapia intratecal:

- Não há estudo prospectivo e randomizado que demonstre impacto em sobrevida global.
- Considerada principalmente nos casos de CM tipo IA e IC não bulky.
- É ineficiente em situações onde há bloqueio ao fluxo liquórico.
- Deve ser evitada em paciente com hidrocefalia e com cateter de DVP (derivação ventrículo-peritoneal) sem válvula que permita o fechamento do cateter distal.
- Formas de administração: punção lombar de repetição ou cateter ventricular (Reservatório de Ommaya).
- Administração de quimioterápicos:
 - Não há benefício da combinação de agentes sobre agente único.
 - Agentes utilizados:
 - Metrotrexato – é o agente mais estudado.
 - Dose: 10-15mg intra-tecal 2x semana por 4semanas/ 1x semana por 4 semanas e após 1x por mês.
 - Ácido folínico 25mg por via oral 6/6h (04 doses). Iniciar 6h após aplicação do MTX intra-tecal.
 - Citarabina convencional
 - Dose: 10-15mg intra-tecal 2x semana por 4semanas/ 1x semana por 4 semanas e após 1x por mês.
 - Duração de tratamento – guiar por tolerância e reposta clínica – 06 meses a um ano.

- Radioterapia:

- Não há estudos clínicos randomizados.
- Radioterapia focal ou RCE está indicada:
 - Tratamento de lesões nodulares e sintomáticas.
 - Lesões obstrutivas no neuroeixo para restaurar fluxo cerebral antes da terapia intratecal.

- Tratamento de Síndrome da Cauda-equina e paralisia de pares cranianos, mesmo sem correspondência com a RM.
- Campos que deve ser irradiados:
 - Síndromes de pares cranianos: base do crânio, cisterna interpedicular e C1-C2.
 - Cauda equina: vértebras lombossacrais.
- Radioterapia de crânio total:
 - Empregada em casos doença nodular extensa, captação linear em leptomeninge sintomática e coexistência de metástases cerebrais.
 - Envolve espaços meníngeos até segunda vértebra cervical.
 - Dose: 10 frações de 3 Gy.
- Radioterapia de neuroeixo:
 - Deve ser evitada pelo risco excessivo de mielossupressão, mucosite grave e enterite.
 - Radioterapia associada a quimioterapia sistêmica ou QT intratecal – risco mielossupressão > 20%.

- Tratamento sistêmico:

- Deve ser considerado na maioria dos casos por tratar o tumor primário e prolongar a sobrevida.
- A combinação com quimioterapia IT não mostrou benefício e aumentou toxicidade SNC.
- A escolha do tratamento sistêmico depende do tipo de neoplasia, do tratamento previamente utilizado e das características moleculares do tumor.

SITUAÇÃO ESPECIAL

- **Mama**
 - **HER-2 positivo (18-25%):**
 - O trastuzumabe administrado de forma sistêmica tem baixa penetração em SNC. Dados preliminares de estudos fase I e séries de casos sugerem que a administração do trastuzumab intra-tecal é bem tolerada, média de SG 13,5m e de SLP SNC de 7,5m. Sugestão de dose: 20-100mg semanal ou 100-150mg a cada 2 semanas. Administração concomitante com quimioterápico IT (MTX e Thiotepa) melhora os resultados, além da radioterapia concomitante.

▪ **Tumores Luminais:**

- Resposta com uso de hormonioterapia, porém tumores são frequentemente resistentes à hormônio no momento do diagnóstico de CM.

CUIDADOS PALITIVOS

- Controle de dor neuropática, antidepressivos, anticonvulsivantes.
- Corticoesteróides para alívio de sintomas.
- Anti-convulsivantes – em caso de crises epiléticas.

PROGNÓSTICO

- Prognóstico limitado, com mediana de sobrevida de 2-3 meses e taxa de sobrevida em um ano 10%.

SEGUIMENTO CLÍNICO

- Avaliação de resposta com critérios clínicos, imagem e avaliação do LCR.
- O parâmetro do LCR é presença/ausência de células neoplásicas.
- Resposta completa no LCR é a conversão de LCR positivo em negativo sustentando por 4 semanas.
- RM a cada 2-3 meses ou na suspeita de progressão.
- Considerar resposta apenas se houver mudança no tamanho e não na captação.
- Exame neurológico detalhado a cada 2-3 meses.

REFERÊNCIAS

1. Le Rhun E, Weller M, Brandsma D, Van den Bent M, de Azambuja E, Henriksson R, et al. EANO–ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with leptomeningeal metastasis from solid tumours†. Ann Oncol. 2017;
2. Taillibert S, Chamberlain MC. Leptomeningeal metastasis. In: Handbook of Clinical Neurology. 2018.
3. Clinical features and diagnosis of leptomeningeal metastases from solid ... <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-le...> Official reprint from UpToDate® www.uptodate.com ©2019 UpToDate, Inc. and/or its affiliates.

All Rights Reserved. 2019;2019.

4. Pan Z, Yang G, He H, Yuan T, Wang Y, Li Y, et al. Leptomeningeal metastasis from solid tumors: clinical features and its diagnostic implication. *Sci Rep*. 2018 Jul 11;8(1):10445.
5. Chamberlain M, Soffietti R, Raizer J, Rudà R, Brandsma D, Boogerd W, et al. Leptomeningeal metastasis: A Response Assessment in Neuro-Oncology critical review of endpoints and response criteria of published randomized clinical trials. *Neuro Oncol*. 2014;16(9):1176–85.
6. Cheng H, Perez-Soler R. Leptomeningeal metastases in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol*. 2018;19(1):e43–55.
7. Assi HI, Mahmoud T, Saadeh FS, El Darsa H. Management of leptomeningeal metastasis in breast cancer. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018;172:151–9.
8. Treatment of leptomeningeal metastases (carcinomatous meningitis) - <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-leptomeningeal-metastases-carcinomatous>. Uptodate, 2019.

Real Hospital Português de Beneficência em Pernambuco
Real Instituto de Oncologia
Real Instituto de Neurocirurgia
Real Instituto de Radioterapia

COMPRESSÃO MEDULAR METASTÁTICA

INTRODUÇÃO

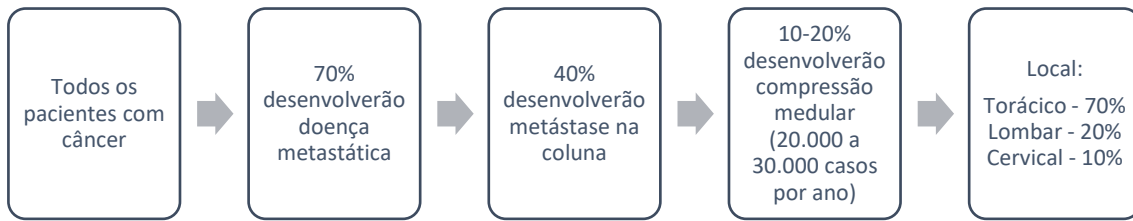
- É uma emergência oncológica que necessita de rápido diagnóstico e tratamento.
- Representa um fator de mau prognóstico (a maioria dos pacientes com compressão medular metastática morrerão dentro de 1 ano do diagnóstico).
- A idade média do diagnóstico é de 65 anos.

DEFINIÇÃO

- É definida como compressão da medula espinhal, saco dural ou da cauda equina por metástase (do corpo vertebral ou intrarraquiana) que podem causar sinais e/ou sintomas neurológicos.

EPIDEMIOLOGIA

- São diagnosticados mais de 20.000 novos casos por ano nos EUA. No Brasil não existem dados precisos sobre esta urgência oncológica.
- A incidência nos EUA é de 3 a 5 casos por 100 pacientes que morrem por câncer ao ano e tende a crescer com o aumento da sobrevida dos pacientes oncológicos.
- Ocorre em aproximadamente 5-14% dos pacientes com tumores sólidos, sendo os mais comumente envolvidos os cânceres de pulmão, mama, próstata e rins.
- Nas malignidades hematológicas é mais comum no mieloma múltiplo e linfoma não Hodgkin.



FISIOPATOLOGIA

- A coluna torácica é o local mais envolvido e mais clinicamente sintomático, seguidos pelos segmentos lombar e cervical.
- A principal via de disseminação metastática para o corpo vertebral é a hematogênica.
- Se a compressão é de início recente com alguma preservação da função neurológica, os efeitos são frequentemente reversíveis.
- A recuperação é improvável quando a lesão causa infarto da medula espinhal após compressão prolongada, principalmente com mais de 48 horas de plegia completa.

SINAIS E SINTOMAS

- Dor na coluna vertebral (90%) e/ou radicular.
- Déficit motor em membros.
- Distúrbios de sensibilidade.
- Disfunções esfincterianas (retenção urinária ou constipação).

DIAGNÓSTICO

- História.
- Exame físico.
- Exame de imagem: a ressonância magnética (RM) com contraste de toda a coluna é a modalidade de escolha.
- Baseado nas imagens de RM a compressão medular pode ser graduada conforme abaixo:
 - **Grau 0** - Tumor confinado ao osso (não considerado compressão medular). Figura 1 (A).
 - **Grau 1** - Tumor com extensão epidural sem contato com a medula espinhal ou apenas contato com o pilar medular sem deslocamento. Figura 1 (B).
 - **Grau 2** - Tumor que desloca ou comprime a medula espinhal, sem extensão circunferencial do tumor ou obliteração do espaço do líquido cefalorraquidiano (LCR). Figura 1 (C2).

- **Grau 3** - Tumor com extensão peridural circunferencial e / ou que causa compressão grave da medula espinhal com obliteração do espaço do LCR. Figura 1 (C3).

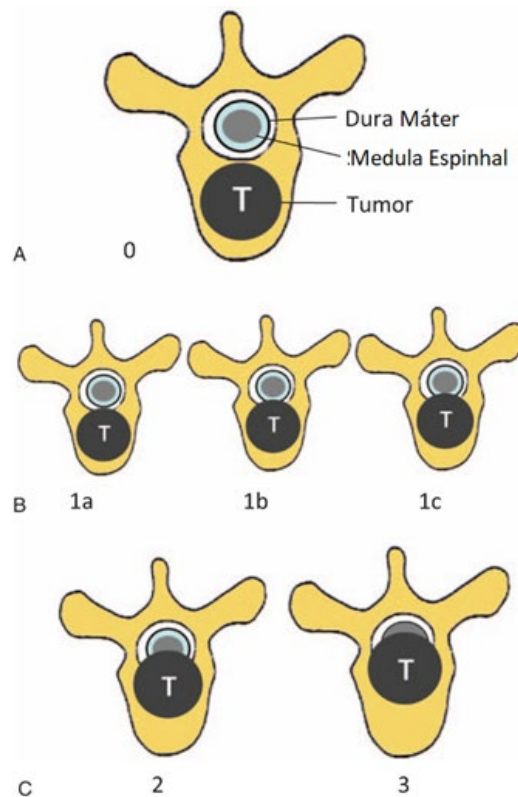


Figura 1 - Escore de compressão medular (Bilsky et al. 2010)

- A mielografia por tomografia computadorizada (TC) é uma alternativa em pacientes que não podem ser submetidos à ressonância magnética.

TRATAMENTO

- As opções de tratamento incluem corticosteroides, neurocirurgia, radioterapia, bisfosfonatos e tratamento sistêmico.

- Corticoterapia

- Iniciar no momento do diagnóstico.
- Recomendação: dexametasona 10-20mg, seguida por 16mg ao dia (4mg 6/6h, oral ou IV).

- Não foi observada diferença em taxa de deambulação quando realizada altas doses de ataque.
- Deve-se iniciar a redução da dose tão logo sejam minorados os sintomas com o tratamento cirúrgico ou radioterápico e manter por menor tempo possível (preferencialmente 14 a 21 dias).

- Medidas Gerais

- Profilaxia para trombose venosa profunda.
- Controle analgésico.
- Atenção para disfunção esfínteriana.
- Medidas de reabilitação para alívio da dor, prevenção de disfunções, independência funcional e melhora da qualidade de vida.

- Tratamento definitivo

- Avaliação urgente da radioterapia e neurocirurgia para definição de conduta.
- A radiosensibilidade do tumor e a presença de instabilidade mecânica são fatores importantes para definição de conduta (tabela 1).

Tumores radiosensíveis	Tumores Radiorresistentes
Linfoma	Melanoma
Mieloma	Câncer Renal
Tumor de pulmão de pequenas células	Tumor de pulmão de células não pequenas
Tumor de células germinativas	
Tumor de próstata	Tumores gastrointestinais
Tumor de mama	Sarcomas
Tumor de ovário	

Tabela 1. Radiossensibilidade (extraído do NOMS)

- O escore SINS (Spinal Instability Neoplastic Score) auxilia o diagnóstico de instabilidade da coluna.

Componente para achados clínicos e radiográficos	Escore
Localização	
Juncional (occipito-C2, C7-T2, L5-S1)	3
Coluna móvel (C3-C6 L2-L4)	2
Semi rígida (T3-T10)	1
Rígida (S2-S5)	0
Alívio da dor ao deitar ou dor ao movimento ou carga	
Sim	3
Não (ocasional mas não mecânica)	1
Sem dor	0
Natureza da lesão óssea	
Lítica	2
Lítica e blástica	1
Blástica	0
Alinhamento da coluna	
Subluxação/translação	4
Deformidade nova	2
Alinhamento normal	0
Colapso do corpo vertebral	
Maior que 50%	3
Menor que 50%	2

Ausente com mais de 50% do corpo envolvido	1	
Nenhum dos acima	0	
Envolvimento de elementos posterolaterais		
Bilateral	3	
Unilateral	1	
Nenhum	0	
O escore é resultado da soma de cada componente (mínimo de 0 e máximo de 18)		
Escore	Classificação	Ação
0-6	Coluna estável	Nenhuma necessária
7-12	Indeterminada	Instabilidade iminente, consulta cirúrgica
13-18	Instabilidade	Consulta cirúrgica de urgência

Tabela 2. Escore SINS

- Cirurgia

- Deve ser considerada para a maioria dos pacientes com instabilidade da coluna, desde que possua condições clínicas. A estabilização pode ser realizada com cirurgia aberta convencional, parafusos percutâneos, vertebroplastia ou cifoplastia.
- Avaliação criteriosa da indicação para pacientes com menos de 3-6 meses de expectativa de vida.
- Cirurgia seguida de radioterapia tem melhor desfecho quando comparada a radioterapia isolada para um subgrupo de tumores.

- Radioterapia

- O estado neurológico antes da radioterapia é o principal e mais importante fator preditivo de boa resposta. Outros fatores incluem: *performance status* (KPS), tipo do tumor primário (radiossensibilidade), extensão da compressão sobre o saco dural, carga

tumoral sistêmica, duração do déficit motor e intervalo entre o diagnóstico do tumor e a compressão.

- Radioterapia convencional: doses variando de 30Gy em 10 frações, 20Gy em 5 frações ou dose única de 8Gy, a depender do estado geral do paciente, prognóstico estimado e urgência para início de terapia sistêmica.
- SBRT (Stereotactic Body Radiation Therapy)
 - As principais indicações são em tumores radiorresistentes e retratamento após radioterapia.
 - As doses variam de aplicação única (15 a 24Gy) ou hipofracionadas (3x 9 a 10Gy, 5x6-8Gy).
 - A SBRT permite abordar metástases múltiplas ou única na coluna de diferentes formas, como observado na figura 2.

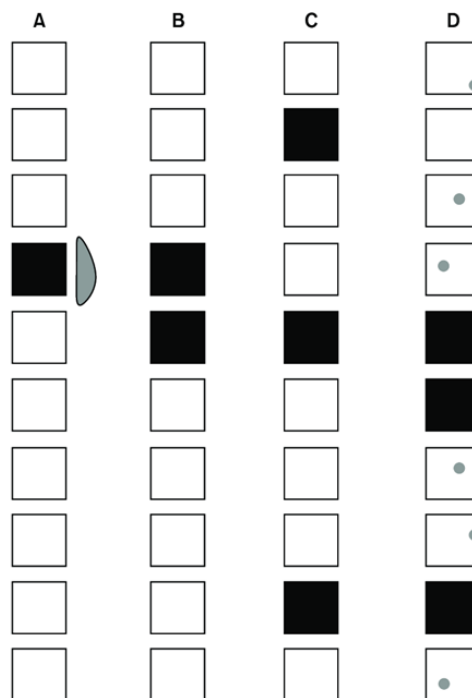
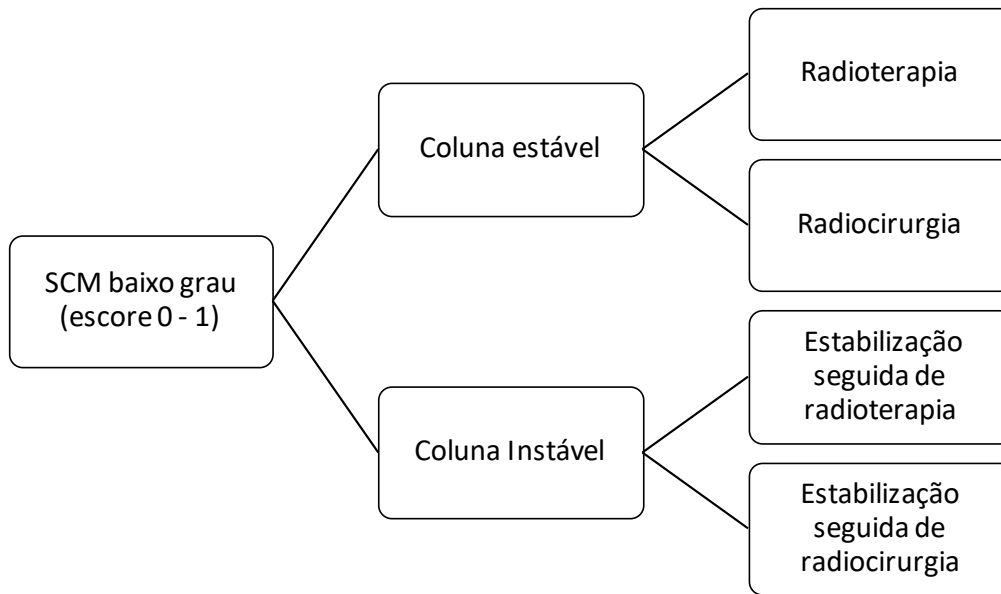


Figura 2. Metástase em única vertebra (A); Metástases em duas vertebrais contíguas (B); Metástases em vértebras não contíguas (C); Metástases vertebrais limitadas com pequenas metástases dispersas (D). (Modificado de RTOG 0631 trial).

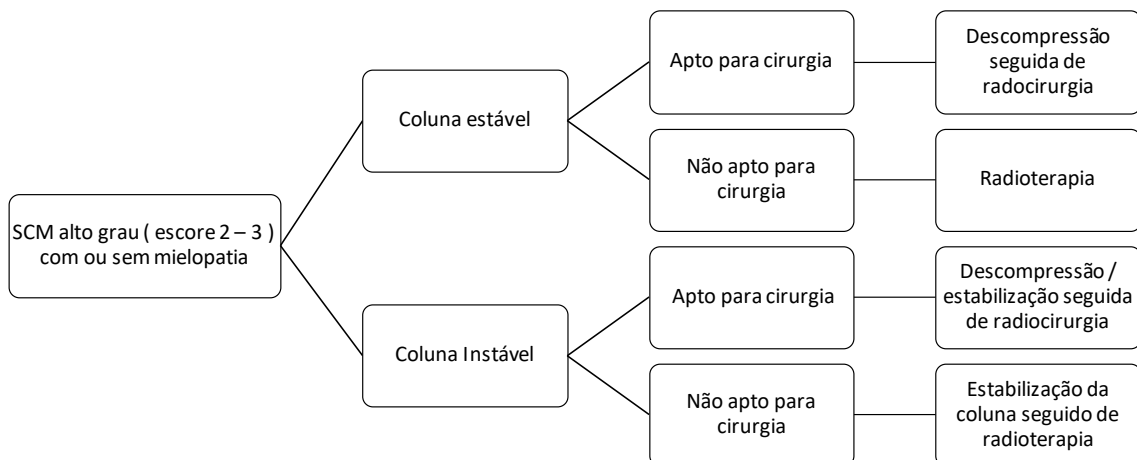
- Tratamento sistêmico

- Pacientes com tumores quimiossensíveis devem ser avaliados para início do tratamento sistêmico (por exemplo linfoma, mieloma, tumores de células germinativas, pulmão de pequenas células).
- Algoritmos de tratamento pelo escore de compressão medular, baseado no escore obtido pelas imagens de RM:

Algoritmo 1: SCM de baixo grau



Algoritmo 2: SCM de alto grau



PROGNÓSTICO

- Existem escores prognósticos para estimar a sobrevida e orientar a melhor abordagem terapêutica, sendo mais conhecido o escore de Tokuhashi. (Tabela 3).

Característica	Escore
Karnofsky performance status	
10-40%	0
50-70%	1
80-100%	2
Número de focos extraespinal	
Maior ou igual a 3	0
1-2	1
0	2
Número de metástases na coluna	
Maior ou igual a 3	0
2	1
1	2
Metástases para outros órgãos	
Irressecáveis	0
Ressecáveis	1
Ausentes	2
Sítio Primário	
Pulmão, osteossarcoma, estômago, bexiga, esôfago ou pâncreas	0
Fígado, vesícula, oculto	1

Outros	3
Útero e rim	4
Tireóide, mama, próstata, carcinoide	5
Paralisia	
Completa (Frankel A, B)	0
Incompleta (Frankel C, D)	1
Ausente	2
Escore Total	Meses de sobrevida / abordagem sugerida
0-8	6: tratamento conservador x cirurgia
9-11	6-12: cirurgia paliativa x cirurgia excisional para lesão única e doença sistêmica controlada
12-15	>12: cirurgia excisional

Tabela 3 - Escore de Tokuhashi.

- Recente revisão realizada pela AOSPINE identificou que a escala atual com melhor associação prognóstica é a Oswestry Spinal Risk Index (Tabela 4.1 e 4.2).

Características do tumor primário	Descrição	Escore*
Crescimento lento	Mama, tireóide, próstata, mieloma, hemangioma, endotelioma, linfoma não-hodgkin	1
Crescimento moderado	Rim, útero, tonsila, epifaringe, sarcoma de células sinoviais, timoma metastático	2

Crescimento rápido	Estômago, cólon, fígado, melanoma, teratoma, colon sigmoide, pâncreas, reto, origem desconhecida	4
Crescimento muito rápido	Pulmão	5
Condições Gerais (KPS)		
Bom	KPS 80% a 100%	0
Moderado	KPS 50% a 70%	1
Pobre	KPS 10% a 40%	2

Tabela 4.1. Oswestry Spinal Risk Index. *Escore total é a soma dos dois subescore

- Sobrevida mediana em cada categoria:

Índice de risco	N	Mediana de sobrevida em meses (95% CI)	Percentil 85 de tempo de sobrevida (meses)
1	47	23 (12 a 36)	69
2 ou 3	82	6 (4 a 9)	30
4 ou 5	43	4 (3 a 5)	12
6	16	2 (1 a 3)	6
7	11	1 (1 a 2)	2

Tabela 4.2. Sobrevida mediana de acordo com o escore obtido pelo Oswestry Spinal Risk Index

REFERÊNCIAS

1. Ahmed KA, Stauder MC, Miller RC, Bauer HJ, Rose PS, Olivier KR, Brown PD, Brinkmann DH and Laack NN: Stereotactic body radiation therapy in spinal metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82(5): e803-809, 2012.
2. Böhm P and Huber J: The surgical treatment of bony metastases of the spine and limbs. *J Bone Joint Surg Br* 84(4): 521-529, 2002.

3. Cole JS and Patchell RA: Metastatic epidural spinal cord compression. *Lancet Neurol* 7(5): 459-466, 2008.
4. Drudge-Coates L and Rajbabu K: Diagnosis and management of malignant spinal cord compression: part 1. *Int J Palliat Nurs* 14(3): 110-116, 2008.
5. Earle CC, Landrum MB, Souza JM, Neville BA, Weeks JC and Ayanian JZ: Aggressiveness of cancer care near the end of life: is it a quality-of-care issue? *J Clin Oncol* 26(23): 3860-3866, 2008.
6. Fisher CG, DiPaola CP, Ryken TC, Bilsky MH, Shaffrey CI, Berven SH, Harrop JS, Fehlings MG, Boriani S, Chou D, Schmidt MH, Polly DW, Biagini R, Burch S, Dekutoski MB, Ganju A, Gerszten PC, Gokaslan ZL, Groff MW, Liebsch NJ, Mendel E, Okuno SH, Patel S, Rhines LD, Rose PS, Sciubba DM, Sundaresan N, Tomita K, Varga PP, Vialle LR, Vrionis FD, Yamada Y, Fourney DR. A novel classification system for spinal instability in neoplastic disease: an evidence-based approach and expert consensus from the Spine Oncology Study Group. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010;35(22):E1221.
7. Garg AK, Shiu AS, Yang J, Wang XS, Allen P, Brown BW, Grossman P, Frijia EK, McAleer MF, Azeem S, Brown PD, Rhines LD and Chang EL: Phase 1/2 trial of single-session stereotactic body radiotherapy for previously unirradiated spinal metastases. *Cancer* 118(20): 5069-5077, 2012.
8. Hammack JE: Spinal cord disease in patients with cancer. *Continuum (Minneap Minn)* 18(2): 312-327, 2012.
9. Heimdal K, Hirschberg H, Slettebø H, Watne K and Nome O: High incidence of serious side effects of high-dose dexamethasone treatment in patients with epidural spinal cord compression. *J Neurooncol* 12(2): 141-144, 1992.
10. Helweg-Larsen S and Sørensen PS: Symptoms and signs in metastatic spinal cord compression: a study of progression from first symptom until diagnosis in 153 patients. *Eur J Cancer* 30A(3): 396-398, 1994.
11. Hoskin P, Misra V, Hopkins K, Holt T, Brown G, Arnott S, Sharon Shibu TS, Reczko K, Beare S, Lopes A and Forsyth S: SCORAD III: randomized non inferiority phase III trial of single dose radiotherapy (RT) compared to multifraction RT in patients (pts) with metastatic spinal canal compression (SCC). *J Clin Oncol* 35(18): LBA10004, 2017.
12. Kim DHCU: Neurological presentation of spinal tumors. In: *Tumors of the Spine* Kim S and Bilsky M (eds.). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, pp. 115-121, 2008.

13. Klimo P Jr., Thompson CJ, Kestle JR and Schmidt MH: A metaanalysis of surgery versus conventional radiotherapy for the treatment of metastatic spinal epidural disease. *NeuroOncol* 7(1): 64-76, 2005.
14. Kumar A, Weber MH, Gokaslan Z, Wolinsky JP, Schmidt M, Rhines L, Fehlings MG, Laufer I, Scibba DM, Clarke MJ, Sundaresan N, Verlaan JJ, Sahgal A, Chou D and Fisher CG: Metastatic spinal cord compression and steroid treatment: A systematic review. *Clin Spine Surg* 30(4): 156-163, 2017.
15. Kwok Y, Regine WF and Patchell RA: Radiation therapy alone for spinal cord compression: time to improve upon a relatively ineffective status quo. *J Clin Oncol* 23(15): 3308-3310, 2005.
16. L'Espérance S, Vincent F, Gaudreault M, Ouellet JA, Li M, Tosikyan A, Goulet S and Comité de l'évolution des pratiques en oncologie: Treatment of metastatic spinal cord compression: ceppo review and clinical recommendations. *Curr Oncol* 19(6): 3478-3490, 2012.
17. Laufer I, Iorgulescu JB, Chapman T, Lis E, Shi W, Zhang Z, Cox BW, Yamada Y, Bilsky MH. Local disease control for spinal metastases following "separation surgery" and adjuvant hypofractionated or high-dose single-fraction stereotactic radiosurgery: outcome analysis in 186 patients. *J Neurosurg Spine*. 2013 Mar;18(3):207-14.
18. Lawton A J, et al, Assessment and Management of Patients With Metastatic Spinal Cord Compression : A Multidisciplinary Review. *J Clin Oncol*, 2018; 37 :61-71.
19. Maranzano E, Bellavita R, Rossi R, De Angelis V, Frattegiani A, Bagnoli R, Mignogna M, Beneventi S, Lupattelli M, Ponticelli P, Biti GP and Latini P: Short-course versus split-course radiotherapy in metastatic spinal cord compression: results of a phase III, randomized, multicenter trial. *J Clin Oncol* 23(15): 3358-3365, 2005.
20. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Payne R, Saris S, Kryscio RJ, Mohiuddin M and Young B: Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomized trial. *Lancet* 366(9486): 643-648, 2005.
21. Perrin RG and Laxton AW: Metastatic spine disease: epidemiology, pathophysiology, and evaluation of patients. *Neurosurg Clin N Am* 15(4): 365-373, 2004.
22. Prasad D and Schiff D: Malignant spinal-cord compression. *Lancet Oncol* 6(1): 15-24, 2005.

23. Rades D, Lange M, Veninga T, Stalpers LJ, Bajrovic A, Adamietz IA, Rudat V and Schild SE: Final results of a prospective study comparing the local control of short-course and long-course radiotherapy for metastatic spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 79(2): 524-530, 2011.
24. Rades D, Šegedin B, Conde-Moreno AJ, Garcia R, Perpar A, Metz M, Badakhshi H, Schreiber A, Nitsche M, Hipp P, Schulze W, Adamietz IA, Norkus D, Rudat V, Cacicedo J and Schild SE: Radiotherapy with 4 Gy × 5 versus 3 Gy × 10 for metastatic epidural spinal cord compression: Final results of the SCORE-2 trial (ARO 2009/01). *J Clin Oncol* 34(6): 597-602, 2016.
25. Redmond KJ, Lo SS, Fisher C, Sahgal A. Postoperative Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for Spine Metastases: A Critical Review to Guide Practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016 Aug;95(5):1414-28.
26. Ribas ES, Schiff D. Spinal cord compression. *Curr Treat Options Neurol*. 2012;14(4):391–401.
27. Ropper AE and Ropper AH: Acute spinal cord compression. *N Engl J Med* 376(14): 1358-1369, 2017.
28. Schiff D, Laufer I, Bilsky M. Clinical features and diagnosis of neoplastic epidural spinal cord compression. *UptoDate*, outubro de 2019 – acessado online em 16/10/2019.
29. Schiff D: Spinal cord compression. *Neurol Clin* 21(1): 67-86, 2003.
30. Sciubba DM and Gokaslan ZL: Diagnosis and management of metastatic spine disease. *Surg Oncol* 15(3): 141-151, 2006.
31. Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Oda H, Oshima M and Ryu J: A revised scoring system for preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine (Phila Pa 1976)* 30(19): 2186-2191, 2005.
32. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, van Putten WL, de Visser M, Vries EP and Twijnstra A: Initial bolus of conventional versus high dose dexamethasone in metastatic spinal cord compression. *Neurology* 39(9): 1255-1257, 1989.
33. Wang XS, Rhines LD, Shiu AS, Yang JN, Selek U, Gning I, Liu P, Allen PK, Azeem SS, Brown PD, Sharp HJ, Weksberg DC, Cleeland CS and Chang EL: Stereotactic body radiation therapy for management of spinal metastases in patients without spinal cord compression: a phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 13(4): 395-402, 2012.

34. White BD, Stirling AJ, Paterson E, Asquith-Coe K, Melder A and Guideline Development Group: Diagnosis and management of patients at risk of or with metastatic spinal cord compression: summary of NICE guidance. *BMJ* 337: a2538, 2008.

Real Hospital Português de Beneficência em Pernambuco

Real Instituto de Oncologia

Real Instituto de Neurocirurgia

Real Instituto de Radioterapia

NEUROTOXICIDADE INDUZIDA POR AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

INTRODUÇÃO

- Eventos adversos neurológicos relacionados à quimioterapia antineoplásica são frequentes e podem acometer o sistema nervoso central ou periférico.
- Em adição à clássica tríade de cirurgia, quimioterapia (QT) e radioterapia, novos tratamentos como anticorpos monoclonais, inibidores de tirosina quinases e inibidores de *checkpoint* imunes estão cada vez mais sendo utilizados na prática clínica e também podem provocar alterações neurológicas.

ALTERAÇÕES NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC)

- Cefaleia

- Uma das complicações neurológicas mais comuns relacionadas ao tratamento do câncer.
- Maior susceptibilidade em pacientes com histórico de enxaqueca.
- O mecanismo de ação não é bem elucidado, porém sabe-se que esse sintoma ocorre mais frequentemente com uso de agentes que penetram a barreira hematoencefálica, como temozolomida e metotrexate em altas doses por infusão intravenosa.
- Ocorre também com uso de terapias biológicas como rituximabe, trastuzumabe, cetuximabe e inibidores de ALK.

- Convulsões

- Ocorrem com uma ampla variedade de agentes quimioterápicos (Tabela 1). Em agentes como bussulfano em altas doses, o risco de convulsão é tão alto que é necessário o uso de anticonvulsivante profilático.

- Podem estar relacionadas com o uso das medicações ou com a mudança do microambiente causada pela terapia. Por exemplo, a vincristina pode causar SIADH (Síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético) que pode ocasionar hiponatremia e, assim, convulsão.
- Os antagonistas do receptor de andrógeno como enzalutamida aumentam o risco de convulsões em pacientes com antecedente de epilepsia.

Tabela 1: agentes associados à cefaleia e convulsões

Agentes associados à cefaleia	Agentes associados à convulsão
Etoposídeo	Asparaginase
Fludarabina	Bussulfano (altas doses)
Temozolomida	Carmustina
Ixabepilona	Cisplatina
Metotrexate	Citarabina
Quimioterapia intratecal: qualquer droga	Asparaginase
Tamoxifeno	Dacarbazina
Anticorpos monoclonais: rituximabe, trastuzumabe, cetuximabe.	Etoposídeo
Inibidores de TKI: imatinibe, crizotinibe, alectinibe.	5-Fluoracil
	Fludarabina
	Quimioterapia intratecal: qualquer droga
	Ifosfamida
	Metotrexate
	Paclitaxel
	Vincristina
	Gencitabina
	Enzalutamida

- Meningite Asséptica

- Efeito colateral comum com o uso de QT intratecal. Os pacientes manifestam, após horas de administração da substância, cefaleia, náuseas, rigidez de nuca, febre e letargia.
- Achado do LCR: pleocitose com cultura bacteriana negativa.
- Os quimioterápicos que mais causam esse efeito são: citarabina, metotrexato, tiotepa e topotecano.
- Os inibidores de *checkpoint* imune como o ipilimumabe também podem ocasionar meningite asséptica e a maioria dos pacientes melhora com o uso de corticosteroides.

- Déficit cognitivo

- O “*chemobrain*” ou “nevoeiro quimioterápico” é um achado frequente e geralmente pouco abordado no espectro das sequelas da quimioterapia.
- Caracteriza-se por um déficit cognitivo, principalmente com prejuízo da memória de curto prazo e capacidade de concentração, que costuma ocorrer durante ou após o término do tratamento.
- Os possíveis mecanismos de ação não são bem esclarecidos, entretanto existem algumas hipóteses, sendo elas relacionadas à quebra da barreira hematoencefálica, danos ao DNA, regulação das citocinas, reparo neural, neurotransmissores e níveis de estrógeno e testosterona.
- Muitos fatores podem influenciar no declínio cognitivo como o próprio envelhecimento, condições cognitivas prévias e alterações hormonais entre outras.
- O diagnóstico pode ser feito através de testes neuropsicológicos.
- Alguns tratamentos causam esse efeito mais frequentemente, como a ciclofosfamida, adriamicina, o paclitaxel e o 5-fluorouracil.

- Encefalopatia

- Alteração aguda do estado mental pode acontecer após uso de diversos agentes (tabela 2) e pode variar de discreta redução na atenção até ao coma.
- Geralmente apresenta melhora após descontinuação da droga.
- No caso da encefalopatia induzida pela ifosfamida, pode ser necessário uso de antídoto azul de metileno, em solução aquosa, 2 %, na dose de 50 mg, EV lento, até 6x dia.
- A Síndrome da Encefalopatia Reversível Posterior (PRES, do inglês Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome) é uma entidade clinico-radiológica caracterizada por

cefaleia, alteração do nível de consciência, crises convulsivas e alteração visual, a qual está associada a um edema provavelmente vasogênico na substância branca encefálica, predominantemente acometendo os lobos occipitais e parietais. Pode ser reversível em um período médio de duas semanas.

- Alguns autores levantam a possibilidade de existir relação entre drogas que bloqueiam a angiogênese (exemplo, bevacizumabe) e a quebra da barreira hematoencefálica (BHE).
- A leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) é uma doença oportunista, subaguda e desmielinizante do sistema nervoso central (SNC) que acomete indivíduos imunossuprimidos. É causada por infecção dos oligodendrócitos pelo vírus JC. Acomete a substância branca, assim como a região de transição com a substância cinzenta, preferencialmente nas regiões parieto-occipitais. A RM de encéfalo revela áreas de hipossinal em T1 e hipersinal em T2. Tais lesões têm, geralmente, caráter assimétrico.

Tabela 2: agentes associados à encefalopatia

Quimioterápicos	Terapia alvo	Imunoterapia
L-asparaginase	Bortezomibe	Ipilimumabe (PRES)
Azacitidina	Bevacizumabe (PRES ou LMP)	
Ciclofosfamida (PRES)	Sunitinibe	
Ifosfamida	Sorafenibe	
Fludarabina (LMP)	Rituximabe (PRES ou LMP)	
Citarabina	Alemtuzumabe (LMP)	
5-Fluorouracil	Cetuximabe (LMP)	
Gencitabina (PRES)	Crizotinibe (PRES)	
Metotrexato	Brentuximabe (LMP)	
Vincristina		

- Hipofisite

- Pode ocorrer de duas maneiras:
 - Hipofisite aguda, marcada por náuseas, vertigem, alterações visuais/diplopia acompanhadas de alterações hormonais.
 - Hipopituitarismo, com fadiga inespecífica ou apenas alterações hormonais.

- A ressonância magnética (RM) de encéfalo é mandatória para descartar metástase cerebral, e evidencia aumento da captação de contraste e edema da hipófise.
- É um efeito colateral dos inibidores de *checkpoint* imune, como nivolumabe, pembrolizumabe, ipilimumabe e os inibidores de EGFR.
- Pacientes com cefaleia recorrente ou sintomas resultantes de efeito de massa (hipofisite aguda) devem ser tratados com altas doses de corticoide (1-2 mg/kg/dia de metilprednisolona por 3-5 dias seguido de 1 mg/kg/dia de prednisona por 4 semanas com redução gradual).

- Neuropatia de pares cranianos

- É ocasionada, de modo agudo, por oxaliplatina e, de modo crônico, por taxanos, platinas, alcaloides da vinca, bortezomibe, talidomida, entre outros. Abaixo (tabela 3), apresentaremos efeitos colaterais com terapia associadas.
- A neurite óptica, ou neurite retrobulbar, é causada por uma inflamação primária do nervo óptico. Pode ser consequência de mecanismos infecciosos, desmielinizantes, inflamatórios ou mediados pelo sistema imune. É um efeito colateral raro em inibidores da tirosina quinase, como dasatinibe e de inibidores de *checkpoint* imune.

Tabela 3: agentes associados a alterações de pares cranianos

Sintoma	Causas
Anosmia	Qualquer Quimioterapia
Perda visual	Carmustina Cisplatina Citarabina Fludarabina Oxaliplatina Tamoxifeno Bevacizumabe
Paralisia extraocular	Citarabina Vincristina Interferon alfa
Ptose	Vincristina
Paralisia facial	Vincristina Vemurafenibe

Perda auditiva	Carmustina Cisplatina Vincristina Oxaliplatina
Disfunção vestibular	Cisplatina
Rouquidão	Citarabina Vincristina Bevacizumabe
Disartria	Irinotecano Metotrexate
Disfunção bulbar	Citarabina
Neurite óptica	Dasatinibe, taxanos, inibidores de <i>checkpoint</i>

- Aumento do risco de doenças cerebrovasculares

- As complicações arteriais oclusivas podem ocorrer por vários mecanismos, incluindo embolização do tumor, estados de hipercoagulabilidade, endocardite trombótica não-bacteriana, estimulação do sistema nervoso simpático decorrente da infiltração de plexos nervosos pelo tumor (levando a conseqüente vasoespasmo), precipitação intra-arterial de crioglobulinas e outras proteínas ou diretamente relacionadas com a terapia antineoplásica.
- Efeitos cerebrovasculares foram relatados em inibidores do VEGF, VEGFR, EGFR, mTOR, ALK , BRAF, BTK, BCR-ABL, além de agentes platinantes.

ALTERAÇÕES DO SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO

- A neuropatia periférica induzida por quimioterapia (NPIQ) é um efeito adverso cada vez mais frequente da terapia antineoplásica, tendo impacto na qualidade de vida do paciente, além de afetar adversamente os resultados oncológicos, levando a modificações de dose e/ou descontinuação prematura do tratamento.
- Ocorre mais comumente como uma neuropatia sensitiva pura com sintomas simétricos de parestesias, redução da propriocepção, hiperalgesia ou alodínea nas mãos e pés (distribuição em bota e luva).

- Ocasionalmente pode haver dano nas fibras motoras resultando em neuropatia motora associada.
- Neuropatia autonômica é mais observada com alcaloides da vinca e pode levar a hipotensão ortostática, constipação e disfunção erétil.
- Os principais fatores de risco são: idade avançada, dose cumulativa e algum grau de neuropatia prévia (ex.: diabetes mellitus).
- Os mecanismos fisiopatológicos do desenvolvimento da NPIQ incluem alterações mitocondriais, estresse oxidativo e apoptose de neurônios induzidos pelos agentes antineoplásicos.
- O diagnóstico é estabelecido pela história e exame físico. A eletroneuromiografia pode ser utilizada quando é necessária confirmação diagnóstica. A escala de avaliação clínica e graduação de sintomas mais comumente utilizada incluem os critérios de terminologia comum do Instituto Nacional do Câncer para eventos adversos (NCI-CTCAE), descritos na tabela 4.
- Segue na tabela 5 os principais agentes associados à NPIQ e suas principais características.

Tabela 4: critérios NCI-CTCAE de graduação da NPIQ

Evento adverso	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Grau 5
Parestesia	Sintomas leves	Sintomas moderados impedindo realização de atividades instrumentais de vida diária	Sintomas graves impedindo atividades básicas de vida		
Neuropatia periférica motora	Assintomático. Achado no exame físico ou ENMG.	Sintomas moderados impedindo realização de atividades instrumentais de vida diária	Sintomas graves impedindo atividades básicas de vida	Alterações que ameaçam a vida.	Morte

Neuropatia periférica sensitiva	Assintomático. Achado na ENMG.	Sintomas moderados impedindo realização de atividades instrumentais de vida diária	Sintomas graves impedindo atividades básicas de vida	Alterações que ameaçam a vida.	
---------------------------------	--------------------------------	--	--	--------------------------------	--

Obs.: atividades instrumentais: dirigir, preparar refeição, usar o telefone, etc. Atividades básicas: auto cuidado.

Tabela 5: agentes associados à neuropatia periférica

Agente	Características
Platinantes	
Cisplatina	Neuropatia periférica sensorial cumulativa e potencialmente reversível. Incidência de 20- 40%, após dose cumulativa de 400mg/m ² .
Carboplatina	Neuropatia Periférica Sensorial – reversível com interrupção da droga. Menos frequente e de menor intensidade em comparação às outras platinas.
Oxaliplatina	Neuropatia Periférica Sensorial: 85%- 95% dos pacientes – dose dependente e cumulativa. Geralmente reversível em 6 meses a 2 anos, pode ser irreversível. Em 1 a 2%, disestesia faringolaríngea aguda- ingestão de líquidos ou alimentos frios – resolve espontaneamente após algumas horas.
Alcaloides da vinca	
Vincristina, vimblastina, vinorelbina	Afeta mais comumente membros inferiores. Pode ocasionar mononeuropatias. Pode ter neuropatia autonômica isolada ou associada.

Taxanos	
Paclitaxel, docetaxel	Neuropatia sensitivo-motora comum. Parestesias dolorosas. Um ano após término do tratamento 50% dos pacientes ainda apresentam sintomas. Mialgia e miopatia podem ocorrer.
Bortezomibe	Neuropatia sensitivo-motora comum. Parestesias dolorosas. Geralmente resolve em 3 meses após descontinuação do tratamento.
Ixabepilona	Neuropatia sensitiva. 10-16% tem sintomas motores.
Talidomida, lenalidomida	Neuropatia sensitiva muito comum (talidomida > lenalidomida). 30-40% apresentam alterações motoras ou tremores. Comum câimbras e fasciculações. Parcialmente reversível.
Trastuzumabe entamsina	Raro neuropatia sensitiva grau 3 ou mais (<5% casos).
Inibidores de <i>checkpoint</i> imune	Neuropatia periférica sensitivo-motora em cerca de 1% dos pacientes. Reversível com uso de corticoide.

- Prevenção

- Não existe comprovação de eficácia para tratamento preventivo da NPIQ. Os pacientes em uso de medicamentos mais comumente associados à NPIQ devem ser questionados antes de cada ciclo de QT especificamente por sintomas de neuropatia periférica sensitiva e motora. Caso positivo, graduar e avaliar redução de dose ou suspensão do tratamento.
- Pacientes que realizam exercícios físicos durante o tratamento parecem ter menores taxas.

- Tratamento não medicamentoso

- Estudos controversos com relação ao benefício na NPIQ com fisioterapia e reabilitação, acupuntura, estimulação elétrica cutânea.

- Tratamento medicamentoso

- As evidências disponíveis de ensaios randomizados não mostraram benefício clínico dos anticonvulsivantes na NPIQ, apesar de sua eficácia no tratamento de outras formas de neuropatia.

- O único agente com eficácia comprovada em estudo fase III é a duloxetina na dose 30mg/dia por 1 semana e depois 60mg/dia.
- Pode ser necessário associação de opioides no manejo da dor neuropática relacionada.

REFERÊNCIAS

1. Simão DA da S, Murad M, Martins C, Fernandes VC, Captein KM, Teixeira AL. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: review for clinical practice. *Rev Dor* [Internet]. 2015;16(3). Available from: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/1806-0013.20150043>
2. Verstappen CCP, Heimans JJ, Hoekman K, Postma TJ. Neurotoxic Complications of Chemotherapy in Patients with Cancer. *Drugs* [Internet]. 2003;63(15):1549–63. Available from: <http://link.springer.com/10.2165/00003495-200363150-00003>
3. Stone JB, DeAngelis LM. Cancer-treatment-induced neurotoxicity—focus on newer treatments. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2016 Feb 22;13(2):92–105. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrclinonc.2015.152>
4. Jordan B, Margulies A, Cardoso F, Cavaletti G, Hagnes HS, Jahn P, et al. Systemic anticancer therapy-induced peripheral and central neurotoxicity: ESMO–EONS–EANO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, prevention, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2020