

CIRURGIA CONSERVADORA, RADIOTERAPIA EXTERNA E REFORÇO DE DOSE COM BRAQUITERAPIA DE ALTA TAXA DE DOSE: UMA NOVA PERSPECTIVA NO TRATAMENTO DE SARCOMAS DE PARTES MOLES DO ADULTO*

Antonio Cássio Assis Pellizzon¹, João Victor Salvajoli², Paulo Eduardo Ribeiro dos Santos Novaes³, Ricardo Cesar Fogaroli⁴, Maria Aparecida Conte Maia¹, Robson Ferrigno⁴

Resumo **OBJETIVO:** Avaliar a influência no controle local de pacientes adultos e portadores de sarcoma de partes moles em extremidades e submetidos a cirurgia conservadora do membro, com braquiterapia de alta taxa de dose (BATD) como reforço para a radioterapia externa (RT). **MATERIAL E MÉTODOS:** Foram avaliados 16 pacientes tratados, de 1993 até 1999. A RT foi utilizada com finalidade pré ou pós-operatória (30–55 Gy) e BATD com dose de 18–36 Gy (fx 3–6 Gy BID). Com base no modelo linear quadrático calculou-se a dose efetiva biológica (“biological effective dose” — BED) para o tumor e comparou-se seu valor a dados da literatura internacional, que utiliza tratamentos com RT e braquiterapia de baixa taxa de dose (BBTD). **RESULTADOS:** Os valores médios e medianos da BED para os sarcomas de partes moles foram de 78,5 Gy7 e 80 Gy7. A análise univariada mostrou que a BED para o tumor, quando utilizada BATD, era semelhante ao valor de 83 Gy7 quando utilizada BBTD ($p = 0,008$). As taxas de controle local, sobrevida livre de doença e sobrevida global atuarial em cinco anos foram de 83,2%, 75% e 93,7%, respectivamente. **CONCLUSÕES:** A BATD, quando utilizada como método complementar no reforço de dose da RT no tratamento conservador dos sarcomas de partes moles, apresenta taxas de controle local equiparáveis às da literatura internacional; no entanto, estudos com número maior de pacientes e período maior de seguimento são ainda necessários para determinar o verdadeiro potencial da BATD em substituir a BBTD.

Unitermos: Sarcoma de partes moles. Braquiterapia. Cirurgia conservadora. Dose efetiva biológica.

Abstract *Limb-sparing surgery, external beam radiotherapy and boost with high-dose rate brachytherapy: a new perspective for the treatment of soft tissue sarcomas in adults.*

PURPOSE: To evaluate the influence on local control in adult patients with soft tissue sarcomas of the limbs that underwent limb-sparing surgery and high-dose rate brachytherapy (HDRB) in association with teletherapy. **MATERIAL AND METHODS:** Sixteen patients treated from 1993 to 1999 were reviewed. Teletherapy was used pre- or postoperatively (30–55 Gy) in association with HDRB in a dose range of 18–36 Gy (fx 3–6 Gy BID). The linear quadratic model was used to calculate the biological effective dose (BED) and the values obtained were compared with data from the literature, of studies that employed teletherapy and low-dose rate brachytherapy (LDRB). **RESULTS:** Soft tissue sarcomas BED mean and median values were 78.5 Gy7 and 80 Gy7, respectively. Univariate analysis showed that BED for patients with soft tissue sarcoma of the limbs submitted to HDRB was similar to the value of 83 Gy7 of patients submitted to LDRB ($p = 0.008$). Actuarial local control, disease free and overall survival rates at 5-years were 83.2%, 75% and 93.7%, respectively. **CONCLUSIONS:** HDRB appears to be an effective complementary method to teletherapy in the treatment of soft tissue sarcomas. The local control rates are comparable to those reported in the literature. However, studies with longer follow-up and a larger number of patients are still necessary in order to determine the true potential of HDRB as a substitute for LDRB.

Key words: Soft tissue sarcoma. Brachytherapy. Limb-sparing surgery. Biological effective dose.

* Trabalho realizado no Departamento de Radioterapia do Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer, São Paulo, SP.

1. Médicos Radioterapeutas, Mestres em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

2. Médico Radioterapeuta, Doutor em Medicina pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

3. Médico Radioterapeuta, Doutor em Medicina pela FMUSP.

4. Médicos Radioterapeutas.

Endereço para correspondência: Dr. Antonio Cássio Assis Pellizzon. Departamento de Radioterapia, Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer. Rua Professor Antônio Prudente, 209. São Paulo, SP, 01509-001. E-mail: pellizzon@aol.com

Recebido para publicação em 19/9/2001. Aceito, após revisão, em 18/10/2001.

INTRODUÇÃO

Sarcoma de partes moles (SPM) é a denominação dada a um grupo de tumores sólidos, com características anatômicas e morfológicas diversas, com origem no tecido mesenquimal de suporte. A subdivisão histológica é conforme seu padrão de diferenciação e presumivelmente com seu tecido de origem⁽¹⁾. É uma neoplasia relativamente rara, com incidência de cerca de 6.400 novos casos diagnosticados por ano nos EUA⁽²⁾. No Brasil, dados de 1997 mos-

traram uma incidência ajustada de 2,8 casos por 100.000 habitantes⁽³⁾.

O tratamento dos sarcomas ainda é um desafio, exigindo abordagem multidisciplinar, com intenção em alcançar a ressecção completa do tumor e manutenção de uma boa função orgânica. A associação de cirurgia conservadora, radioterapia externa (RT) e braquiterapia de baixa taxa de dose (BBTD) tornou-se o tratamento preferencial dos SPM de extremidades. Não obstante, falhas locais ao redor 10% a 20% ainda assim ocorrem⁽⁴⁾.

O objetivo principal deste estudo é avaliar os resultados da associação de cirurgia conservadora, RT e braquiterapia de alta taxa de dose (BATD) no controle local, sobrevida global e livre de doença, com seguimento mínimo de 18 meses.

O modelo linear quadrático, por intermédio do qual calculam-se as doses efetivas biológicas (“biological effective dose” – BED), foi utilizado para comparar os nossos resultados com estudos de BBTD da literatura. No cálculo da BED leva-se em conta o dano celular, a possibilidade de reparação do dano subletal no período entre as frações, a fração de células sobreviventes a uma determinada dose, além de outros fatores. A sua utilização nos permite quantificar a dose acumulada em determinado tecido, tumoral ou sadio, através de diferentes regimes de tratamento, quer sejam eles por RT, BATD ou BBTD.

MATERIAL E MÉTODOS

Mediante estudo retrospectivo, foram avaliados prontuários de 36 pacientes adultos com SPM de extremidades, submetidos a tratamento conservador e radioterapia, no período de março de 1993 a junho de 1999, nos Departamentos de Radioterapia e Cirurgia Pélvica no Hospital A.C. Camargo, estadiados de acordo com a classificação da UICC/AJCC, de 1992⁽⁵⁾. Destes 36 pacientes, 16 preencheram os seguintes critérios de inclusão: idade mínima de 18 anos, ausência de metástases a distância, ressecção completa do tumor, radioterapia pré- ou pós-operatória com doses de 30 até 55 Gy (fx 1,8–2,5 Gy), colocação dos cateteres no momento da cirurgia, ausência de quimioterapia associada ou prévia, 18 meses mínimos de seguimento após o último tratamento. A classificação histológica e o grau de diferenciação tumoral encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1 Classificação histológica e grau de diferenciação tumoral.

Classificação histológica	Grau tumoral			Total
	GI	GII	GIII	
Fibrossarcoma	2	1	2	5
Fibro-histiocitoma	2	–	–	2
Leiomiossarcoma	–	2	1	3
Dermatofibrossarcoma	–	2	1	3
Hemangiopericitoma	3	–	–	3
Total	7	5	4	16

O Micro-selectron HDR, da Nucletron, utilizando fonte de irídio-192, foi usado para BATD. A prescrição de dose foi baseada em pontos localizados entre os cateteres, com comprimento ativo variável de 40 até 140 mm. Otimização foi baseada em volumes e a isodose de 150% não devia incluir mais de 50% do volume de referência. As doses em pele foram medidas e não ultrapassaram 60% da dose prescrita, com variação de 32% a 60%. O tempo total de tratamento variou de 32 a 72 dias, com média de 45 dias e mediana de 39 dias. O seguimento mediano foi de 35 meses.

Cálculo da BED

Os cálculos da BED para RT, BBTD e BATD foram realizados usando-se a equação abaixo, descrita por Fowler^(6,7):

$$BED = - \ln S = N Rt [1 + \frac{G}{\alpha\beta} \frac{Rt}{Tpot}] - \frac{0,693}{\alpha\beta} T$$

Os tratamentos de cirurgia conservadora associados a RT com doses de 45 a 50 Gy (fx 1,8–2,0 Gy/dia) administradas em quatro a cinco semanas, e BBTD de 12 a 24 Gy administrados em 30 horas, com taxa de dose entre 0,4 e 0,8 Gy/h, foram utilizados como referências. Para o cálculo da BED, foram utilizados dados de Stuschke *et al.*⁽⁸⁾ e Mundt *et al.*⁽⁹⁾, que apresentaram valores médios de 7 Gy para a relação α/β e 0,26 para SF2 em SPM. Para BATD considera-se G = 1, pois a repopulação celular é desprezível durante o tempo da aplicação. O Tpot é o tempo de duplicação tumoral e T, o tempo de reparo do dano subletal. Calculando-se a BED, obteve-se o valor 83 Gy7 para o tratamento dos SPM com RT e BBTD, que foi usado como valor de referência para análise estatística.

Análise estatística

As variáveis qualitativas foram analisadas pelo teste de Fischer. A análise de valores medianos foi realizada usando-se o teste T-Student não pareado. As curvas de sobrevida atuarial foram obtidas através do método de Kaplan-Meier. Cinco por cento foi adotado como nível significativo^(10,11).

RESULTADOS

Nove (56,2%) dos pacientes foram tratados com intenção pós-operatória. Radioterapia pré-operatória foi realizada em sete

(43,7%) dos pacientes com tumores maiores que 10 cm e grau tumoral GII ou GIII.

Do total de pacientes, 11 eram do sexo masculino e cinco, do sexo feminino. A idade variou de 21 a 73 anos, com mediana de 54 anos. Todos os pacientes eram da raça branca. A localização de tumor mais frequente foi o membro inferior. Dez casos (62,5%) localizavam-se na coxa e três casos (18,7%), na perna, seguidos pelo braço em dois (12,5%) e antebraço em um (6,3%). A classificação, segundo o estadiamento clínico, encontra-se na Tabela 2. A Tabela 3 apresenta a análise multivariada.

Tabela 2 Classificação segundo o estadiamento (UICC/AJCC, 1992).

Estadiamento	Nº de pacientes	Porcentagem
Ia	2	12,5
Ib	6	37,5
IIa	4	25,0
IIb	3	18,7
IIIa	1	6,3
Total	16	100

Dois pacientes (12,5%) apresentaram recidiva local. Um deles teve sua lesão resgatada por cirurgia radical (amputação de membro na raiz da coxa) e o outro apresentou metástases em pulmão, concomitantemente. Ambos tiveram BED média de 76,5 Gy7, que não foi considerada mais baixa que a média do grupo analisado [78,5 Gy7 (p = 0,157)] e que o tratamento com BBTD [83 Gy7 (p = 0,314)].

Usando o T-Student, comparamos os valores entre os tratamentos com BBTD e os nossos resultados com BATD, e observamos que o valor médio de 78,5 Gy7 para o tumor foi considerado igual ao valor médio de 83 Gy7 para tratamentos com BBTD (p = 0,008).

A taxa bruta de controle local desta análise foi de 87,5%. As taxas de controle local, sobrevida livre de doença e sobrevida global atuarial em cinco anos foram 83,2%, 75% e 93,7%, respectivamente (Gráfico 1).

DISCUSSÃO

O pequeno número de casos de SPM, associado ao prognóstico sombrio, particularmente quando em fase avançada, torna a manipulação clínica difícil e estudos ran-

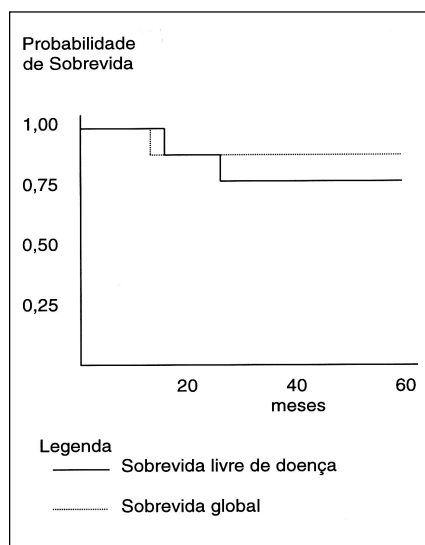


Gráfico 1 Sobrevida global e livre de doença atual em cinco anos (Kaplan-Meier).

domizados uni-institucionais quase impossíveis. Nas últimas décadas, o papel da radioterapia tornou-se evidente no aumento de controle local quando associada à cirurgia. A combinação de radioterapia e cirurgia, com o propósito de preservação de membro, é baseada no fato que a cirurgia isolada exige ressecção da massa de tumor e inclusão de um volume grande de tecido saudável circundante à lesão, prejudicando a preservação do membro ou sua função. A adição de doses moderadas de radiação tem por finalidade a inativação de extensões tumorais microscópicas, permitindo a preservação do membro e sua função. Amputações, ainda inevitáveis em número pequeno de pacientes, são restritas a tumores com invasão neurovascular ou para aqueles em que a função está tão prejudicada que sua preservação seria inútil⁽¹²⁻¹⁶⁾.

Nos anos 70 a taxa de amputações era de cerca de 32-47%, e hoje ainda é necessária em 5-10% dos casos^(17,18). Em nosso grupo de pacientes, só um necessitou ser submetido a amputação, representando 3,7% do total de casos. Resultados atuais da literatura estão mostrados na Tabela 4.

Em nossa análise a taxa bruta de controle local foi de 87,5%. As taxas de controle local, sobrevida livre de doença e sobrevida global atual em cinco anos foram 83,2%, 75% e 93,7%, respectivamente. A taxa de preservação de membro foi de 93,7%. McNeer et al.⁽¹⁹⁾, Suit et al.⁽²⁰⁾, Lindberg et al.⁽²¹⁾ e Leibel et al.⁽²²⁾ demonstra-

Tabela 3 Análise univariada.

Variável	Nº de pacientes		p	
	SED	Porcentagem		
Idade (anos)	< 50	7	43,7	0,654
	50-70	4	25,0	
	> 70	3	18,8	
Sexo	Masculino	10	62,5	0,782
	Feminino	4	25,0	
Grau tumoral	GI	6	37,5	0,458
	GII	5	31,2	
	GIII	3	18,8	
Estadiamento	I	7	43,7	0,444
	II	6	37,5	
	III	1	6,3	
Local anatômico	Coxa	9	56,2	0,589
	Perna	2	12,5	
	Braço	2	12,5	
	Antebraço	1	6,3	
Intenção da RT	Pré-operatória	6	37,5	0,235
	Pós-operatória	8	50,0	
Total		14	87,5	

SED, sem evidência de doença; RT, radioterapia externa.

ram que cirurgias conservadoras e radioterapia adjuvante produziram controle local de cerca de 80%, semelhante ao alcançado com cirurgias radicais e superiores aos dados históricos de 10% a 50% com cirurgias isoladas⁽¹⁹⁻²²⁾. Rosenberg et al.⁽²³⁾ confirmaram estes resultados, comparando amputação de membro e cirurgia conservadora seguida por radioterapia pós-operatória com doses de 60 até 70 Gy⁽²³⁾.

Na literatura, poucos são os dados disponíveis de SPM tratados por cirurgia conservadora e BATD^(24,25), sendo que a maioria representa dados de tratamentos de tumores recidivados.

Dez pacientes candidatos a amputação por recidiva local foram analisados por um período de 2,5 anos por Donath et al.⁽²⁴⁾. Seis a sete frações de 5 Gy eram adminis-

tradas duas vezes por dia. Como resultado, dos dez pacientes seis mantiveram controle local, um evoluiu com metástases a distância, mas mantendo controle local. Os outros três pacientes desenvolveram recidiva local, em um período de tempo de três até seis meses.

Koizumi et al.⁽²⁵⁾ avaliaram 14 pacientes com idade média de 39 anos (variação de 14 a 72 anos), com total de 16 lesões localizadas na pelve (seis casos), extremidades superiores (cinco casos), cabeça e pescoço (quatro casos) e extremidade (um caso), tratados com BATD até doses totais de 40 a 50 Gy, administradas em sete a dez frações duas vezes por dia. Com seguimento médio de 30 meses (19 a 46 meses), o controle local era de 75% em um ano e 48% em dois anos. Do total de pacientes, três

Tabela 4 Controle local em séries com radioterapia e braquiterapia pós-operatória.

Instituição	Autores	Nº de pacientes	Porcentagem controle local	
RT	Massachusetts General Hospital	Suit et al. ⁽²⁰⁾	176	86%
	MD Anderson Cancer Center	Lindberg et al. ⁽²¹⁾	300	78%
	National Cancer Institute	Potter et al. ⁽²⁶⁾	128	90%
	Fox Chase Cancer Center	Fein et al. ⁽²⁷⁾	67	13%
RT + BBTD	Memorial Sloan Kettering	Harrison et al. ⁽²⁸⁾	55	82%
	Mayo Clinic	Schray et al. ⁽²⁹⁾	63	92%

RT, radioterapia; BBTD, braquiterapia de baixa taxa de dose.

morreram por causa de persistência local da lesão e metástases a distância, três somente por doença metastática, um por recorrência local e sete estavam vivos sem evidência de doença (Tabela 5).

Em nossa análise, a média da BED para o tratamento com BATD correspondeu a 78,5 Gy₇, e para BBTD, 83 Gy₇, consideradas iguais para o controle tumoral (p = 0,008). Dois pacientes que apresentaram recidiva local tiveram BED média de 76,5 Gy₇, que não foi considerada mais baixa que a média do grupo analisado [78,5 Gy₇ (p = 0,157)] e que a média dos tratamentos com BBTD [83 Gy₇ (p = 0,314)].

Nesta análise não se observou complicação em osso, tecidos vasculares ou nervosos, provavelmente como resultado da precaução em não se colocar cateteres diretamente em contato com o periósteo, estruturas vasculares ou nervosas, bem como devido a uma otimização adequada, poupando os tecidos saudáveis circundantes.

Na correlação dos fatores prognósticos “grau do tumor” e “estadiamento” com a probabilidade de controle local não houve significância estatística.

Concluimos que a BATD, quando utilizada como método complementar no reforço de dose da RT no tratamento conservador dos SPM, apresenta taxas de controle local comparáveis às da literatura; porém, estudos com número maior de pacientes e período maior de seguimento são ainda necessários para determinar o verdadeiro potencial da BATD em substituir a BBTD.

REFERÊNCIAS

1. Enzinger FM, Weiss SW. General considerations. In: Enzinger FM, Weiss SW, eds. Soft tissue tumors. St. Louis: Mosby, 1988:1-18.
2. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000. CA Cancer J Clin 2000; 50:7-33.
3. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, et al. Cancer incidence in five continents. Lyon: IARC Sci Publ, 1997;7:143.
4. Suit HD, Mankin HJ, Wood WC, et al. Treatment of the patient with stage M0 soft tissue sarcoma. J Clin Oncol 1988;6:854-62.
5. International Union Against Cancer. TNM Atlas

Tabela 5 Controle local em séries com radioterapia e BATD pós-operatória.

Autores	Nº de pacientes	Controle local (%)	Seguimento (anos)
Donath et al. ^{(24)*}	10	60,0	2,5
Koizumi et al. ^{(25)*}	14	48,0	2,0
Pellizzon et al. (este trabalho)	16	83,2	5,0

* Terapia de resgate, com BATD exclusiva.

illustrated guide to the TNM classification of malignant tumours. 3rd ed, 2nd revision. New York: Springer-Verlag, 1992:157-62.

6. Fowler JF. Brief summary of radiological principles in fractionated radiotherapy. Semin Radiat Oncol 1992;2:16-21.
7. Orton GC, Brenner DJ, Dale RG, Fowler JF. Radiobiology. In: Nag S, ed. High dose rate brachytherapy: a text book. New York: Armonk Futura Publ Co, 1994:9-25.
8. Stuschke M, Budach V, Klaes W, Sack H. Radio-sensitivity repair capacity, and stem cell fraction in human soft tissue tumors: an *in vitro* study using multicellular spheroids and the colony assay. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992;23:69-80.
9. Mundt AJ, Awan A, Sibley GS, et al. Conservative surgery and adjuvant radiation therapy in the management of adult soft tissue sarcoma of the extremities: clinical and radiobiological results. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;32:977-85.
10. Pollard JH. A handbook of numerical and statistical techniques. New York: Cambridge Univ Press, 1977:349.
11. Campos Filho N, Franco EL. Epidemiologic programs for computers and calculators. A micro-computer program for multiple logistic regression by unconditional and conditional maximum likelihood method. Am J Epidemiol 1989;129: 439-44.
12. Hilaris BS, Bodner WR, Mastoras CA. Role of brachytherapy in adult soft tissue sarcomas. Semin Surg Oncol 1997;13:196-203.
13. Habrand JL, Gerbaulet A, Pejovic MH et al. Twenty years experience of interstitial iridium brachytherapy in the management of soft tissue sarcomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;20: 405-11.
14. Calais G. Role of radiotherapy in soft tissue sarcoma. Cancer Radiother 1997;1:457-61.
15. Spiro IJ, Gebhardt MC, Jennings LC, Mankin HJ, Harmon DC, Suit HD. Prognostic factors for local control of sarcomas of the soft tissue managed by radiation and surgery. Semin Oncol 1997;24:540-6.
16. Salvajoli JV, Pellizzon ACA. Sarcomas de partes moles de adultos. In: Salvajoli JV, Souhami L, Faria SL, eds. Radioterapia em oncologia. São Paulo: Medsi, 1999:962-87.
17. Rougraff B. The diagnosis and management of soft tissue sarcomas of the extremities in the adult. Curr Probl Cancer 1999;23:1-50.
18. Lopes A, Mello CA. Tratamento multidisciplinar e preservação de membros. In: Lopes A. Sarcomas de partes moles. São Paulo: Medsi, 1999: 243-50.
19. McNeer GP, Cantin J, Chu FCH, Nickson JJ. Effectiveness of radiation therapy in the management of sarcoma of the soft somatic tissues. Cancer 1968;22:391-7.
20. Suit HD, Russell WO, Martin RG. Sarcoma of soft tissue: clinical and histopathological parameters and response to treatment. Cancer 1975;35: 1478-83.
21. Lindberg RD, Martin RG, Romsdahl MM, Barkley HT Jr. Conservative surgery and postoperative radiotherapy in 300 adults with soft-tissue sarcomas. Cancer 1981;47:2391-7.
22. Leibel SA, Tranbaugh RF, Wara WM, Beckstead JH, Bovill EG, Phillips TL. Soft tissue sarcomas of the extremities: survival and patterns of failure with conservative surgery and postoperative irradiation compared to surgery alone. Cancer 1982;50:1076-83.
23. Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, et al. The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. Ann Surg 1982;196:305-15.
24. Donath D, Clark B, Evans M. Postoperative adjuvant HDR brachytherapy in treatment of poor prognosis soft tissue sarcoma. Lyon Chir 1993; 89:151.
25. Koizumi M, Inoue T, Yamazaki H, et al. Perioperative fractionated high-dose rate brachytherapy for malignant bone and soft tissue tumours. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;43:989-93.
26. Potter DA, Kinsella T, Glatstein E, et al. High-grade soft tissue sarcomas of the extremities. Cancer 1986;58:190-205.
27. Fein DA, Lee WR, Lanciano RM, et al. Management of extremity soft tissue sarcomas with limb-sparing surgery and postoperative irradiation: do total dose, overall treatment time, and the surgery-radiotherapy interval impact on local control? Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;32:969-76.
28. Harrison LB, Franzese F, Gaynor JJ, Brennan MF. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in the management of completely resected soft tissue sarcomas of the extremity and superficial trunk. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;27:259-65.
29. Schray MF, Gunderson LL, Sim FH, Pritchard DJ, Shives TC, Yeakel PD. Soft tissue sarcoma. Integration of brachytherapy, resection, and external irradiation. Cancer 1990;66:451-6.