
Radioterapia dos Tumores do Sistema Nervoso Central, com Especial Referência à Técnica Usada nos Gliomas e Tumores da Hipófise

Alexandre de Souza Agostini *

Adelino José Pereira **

Paulo Mota Craveiro ***

INTRODUÇÃO

Os autores apresentam considerações gerais, concernentes à radioterapia dos tumores do Sistema Nervoso Central.

Apresentam e analisam as classificações histopatológicas mais aceitas desses tumores, levando em consideração a neuro-embriologia.

Fazem uma revisão da literatura moderna e apresentam técnicas e resultados obtidos no tratamento dos principais tumores do Sistema Nervoso Central por vários autores.

Apresentam técnicas e táticas de tratamento, algumas originais, usadas no Serviço a que pertencem, introduzindo particularmente algumas modificações nos meios de imobilização dos pacientes, bem como nos cálculos dosimétricos com fórmulas por eles estabelecidas para calcular os hiatos (Gaps) entre campos de irradiação da medula.

Estas fórmulas foram ideadas pelos autores

e representam contribuição para a maior segurança na radioterapia em geral e, particularmente, no planejamento radioterápico para o tratamento adequado dos tumores do Sistema Nervoso Central.

Finalmente, os autores apresentam sua casuística e analisam, em especial, os casos de pinealoma, meduloblastoma e ependimoma tratados no Serviço em que atuam.

O trabalho visa a introduzir modificações técnicas, em parte originais, cálculos mais precisos e seguros, e analisa os resultados imediatos obtidos.

* Médico: Diretor da Clínica de Radioterapia do Hospital Sírio Libanês — Chefe do Serviço de Radioterapia do Hospital da Beneficência Portuguesa e do Servidor Público do Estado de São Paulo — Titular do Serviço de Radioterapia do Hospital A.C. Camargo da Fundação Antonio Prudente — São Paulo.

** Físico: Chefe do Serviço de Física da Clínica de Radioterapia do Hospital Sírio Libanês e Chefe do Serviço de Física do Departamento de Radioterapia do Hospital A. C. Camargo da Fundação Antonio Prudente - São Paulo.

*** Físico: Chefe do Serviço de Física do Hospital da Beneficência Portuguesa e Físico da Clínica de Radioterapia do Hospital Sírio Libanês — São Paulo.

CONSIDERAÇÕES GERAIS

O principal tratamento para os tumores do Sistema Nervoso Central tem sido a Neurocirurgia, a qual, ultimamente, teve um grande desenvolvimento.

Entretanto, hoje em dia, a Radioterapia de alta voltagem tem uma função bastante importante no tratamento desses tumores, principalmente como um procedimento pós-operatório.

Sabemos que, muitas vezes, a extirpação completa da neoplasia é impossível de ser realizada.

A radioterapia de alta voltagem tem sido enfatizada, no tratamento dos tumores do Sistema Nervoso Central, como um procedimento terapêutico importante, pelos trabalhos de vários autores como Bouchard, Kramer, Bloom e colaboradores, os quais, através de técnicas aprimoradas, têm obtido resultados cada dia mais entusiasmadores.

Também sabemos que a maioria das Neoplasias do Sistema Nervoso Central é resistente à radiação e necessita doses elevadas para que sejam obtidos resultados satisfatórios.

Por outro lado, embora a célula nervosa não seja lesada pela ação direta da Radioterapia, nas doses habitualmente recomendadas, o sistema vascular é extremamente sensível e, sendo lesado, pode causar complicações irreversíveis.

Desse modo, vê-se a importância da técnica usada, pois a área tumoral deve ser localizada com perfeição no sentido de se evitar, ao máximo possível, irradiar os tecidos sadios circunvizinhos.

Desde que o volume ocupado pela Neoplasia não tenha importância neurofisiológica por si mesmo, o resultado terapêutico depen-

derá diretamente da quantidade máxima de radiação que o radioterapeuta consiga administrar ao tumor, sem lesar as células normais.

O sucesso da radioterapia depende, portanto, de três fatores:

- a) grau de radiosensibilidade do tumor;
- b) extensão da neoplasia dentro do SNC;
- c) identificação precisa da área a ser irradiada.

Mesmo se o paciente não for operado, todos os exames para localizar a área afetada, como a pneumoventriculografia, ventriculografia, arteriografia, mapeamento cerebral e exame citológico do liquor, devem ser pedidos, bem como um cuidadoso exame neurológico será de grande importância, para seguir o paciente durante e após o tratamento.

É também importante a avaliação da história e sintomas da doença, pois tumores com histórias de longa data, com sintomatologia progressiva, sugerem grandes massas, as quais requerem uma área grande a ser irradiada.

Os meningiomas raramente invadem o tecido nervoso, mas podem invadir e destruir o osso e o couro cabeludo nos casos de meningiomas malignos. Entretanto, os gliomas não penetram nas meninges e nos ossos e se propagam dentro do tecido nervoso por continuidade (1).

Se o paciente for operado previamente, o cirurgião deve dar as informações a respeito da extensão e localização da neoplasia, e, de preferência, colocar *clips* de prata nos limites do tumor.

Este é um método freqüentemente usado e permite ao radioterapeuta a limitação da área envolvida em três dimensões com uma radiografia PA e lateral do crânio.

Fig. 1

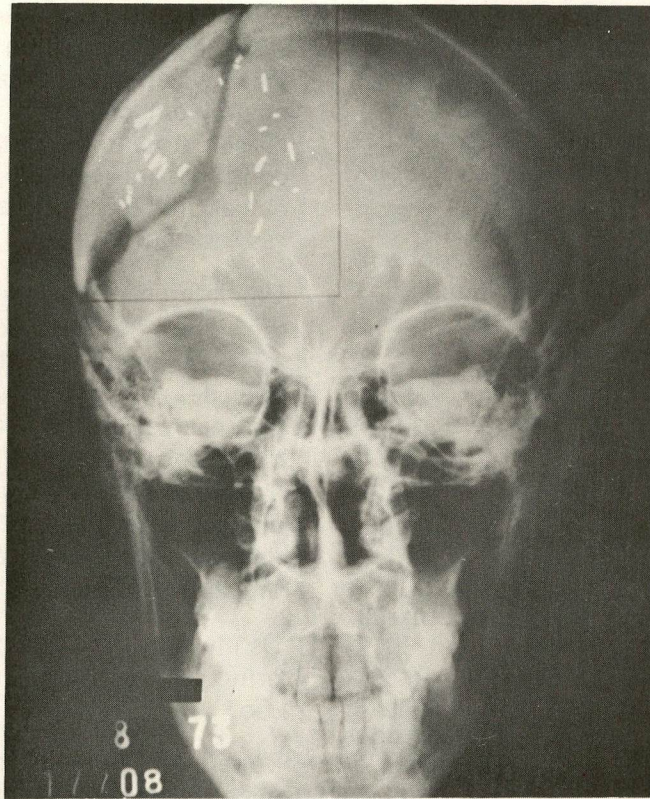
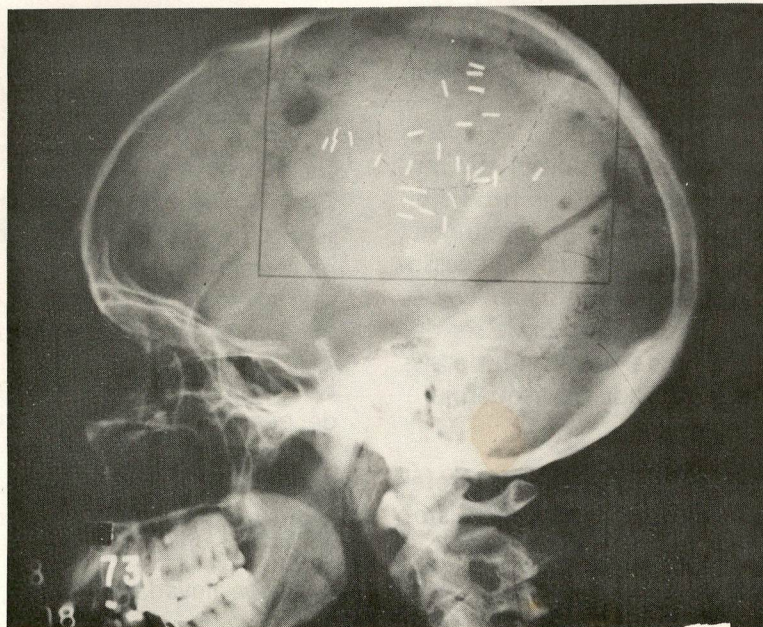


Fig. 1-A



RADIOSENSIBILIDADE E EFEITO DA IRRADIAÇÃO EM TUMORES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

O grau de sensibilidade da radioterapia é determinado pelo tipo histológico da neoplasia.

De acordo com Ewing, 1921, citado por Zimmerman (46), a radiosensibilidade dos tumores do Sistema Nervoso Central será tanto maior quanto maiores forem:

- 1.º) sua celularidade;
- 2.º) sua indiferenciação celular;
- 3.º) a abundância de figuras de mitose;
- 4.º) a grande vascularização, especialmente se constituída por finos capilares;
- 5.º) a escassez de substância intercelular.

Entretanto, embora o glioblastoma multiforme apresente todas essas características, o tratamento desses tumores não tem sido satisfatório.

Tumores altamente vascularizados devem responder melhor ao tratamento, pois os vasos são sensíveis à irradiação e sua lesão aumenta o dano do leito tumoral.

Tem havido muita discussão no que diz respeito à radioterapia nos tumores do Sistema Nervoso Central e, embora a resistência da célula nervosa seja atribuída ao escasso número de mitoses, a sensibilidade, como foi mencionado anteriormente, pode ser determinada principalmente pela lesão do sistema vascular, causando edema, isquemia e necrose secundária.

Vários trabalhos têm sido publicados referindo-se às complicações actínicas no Sistema Nervoso Central, imediatas e tardias.

Dugger e colaboradores, em 1954 (19), e Arnold e colaboradores (2) publicaram tra-

balhos enfatizando a ação deletéria sobre os vasos sanguíneos. Berg e Lindgren, em 1948 (5), realizaram um detalhado estudo experimental em coelhos e analisaram as alterações histopatológicas similares àquelas encontradas no homem, sempre destacando que as alterações são secundárias à lesão dos vasos sanguíneos.

Um interessante trabalho, sugerindo uma lesão direta, é relatado por Reynolds, em 1946 (38), que encontrou alterações na bainha de mielina, provavelmente causando uma necrose celular, sem relação com a ação direta sobre os vasos. Em 1964, Lampert e Davis (33) relataram alterações similares em um paciente que teve sua amígdala irradiada, causando modificações no tronco cerebral após três meses.

Os efeitos agudos da irradiação são devidos, principalmente, ao edema e à desmielinização.

Boden, em 1948 (8), relata o sinal de Lhermitte. Lhermitte foi o primeiro a anotar a sensação de parestesia ao longo da medula espinhal após flexionar a cabeça para frente com irradiação para as extremidades. Isto é atribuído à desmielinização.

Os efeitos tardios podem ocorrer após 5 a 7 anos e são atribuídos à necrose celular, sendo freqüentemente confundidos com a recidiva tumoral (21). As áreas mais sensíveis parecem ser o tronco cerebral, a medula cervical e a área do hipotálamo.

Kramer, em 1968 (31), relatou sete casos de necrose ocorridos no hipotálamo, entre 57 casos de tumores da região pituitária que foram irradiados. A ação deletéria da radioterapia está associada aos seguintes fatores (41):

- a) doses elevadas;
- b) períodos curtos de tratamento;

c) campos de irradiação abrangendo grandes volumes;

d) casos que foram tratados mais de uma vez.

Tem havido muita controvérsia no que diz respeito à dose máxima permitida. De autor para autor podemos notar grandes variações nos limites máximos considerados permitidos.

Pallis, em 1961 (37), relatou os riscos da irradiação para doses acima de 3.000 Rad em 42 dias, para campos maiores que 10cm x 10 cm. Para áreas menores do que 10cm x 10cm, seriam admitidos 4.300 Rad como dose máxima durante o mesmo período. Portanto, ele considera os limites sugeridos por Boden, em 1948 e 1950 (8) (9), como sendo 20% acima dos recomendados.

Bouchard, que é um dos autores com maior experiência na radioterapia nos tumores do Sistema Nervoso Central, considerou, em 1966 (10), como limite máximo a dose de 6.000 Rad em 50 dias.

CLASSIFICAÇÃO HISTOPATOLÓGICA DOS TUMORES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL (GLIOMAS)

A primeira classificação importante para os tumores do Sistema Nervoso Central foi sugerida por Cushing e Bailey, em 1926 (3), que subdividiram os gliomas de acordo com a semelhança das células de várias fases embrionárias na formação da neuroglia.

As neoplasias do Sistema Nervoso Central são constituídas essencialmente pela neuroglia. As neoplasias originadas das células nervosas são raras, daí a denominação de glioma, dada, em 1852, por Virchow, citado por Maffei (36) a esses tumores (tumores que são originados da neuroglia).

O tecido nervoso origina-se do ectoderma

e, de acordo com Maffei (36), primariamente, nas fases iniciais do desenvolvimento embrionário, os elementos da linha média dorsal do embrião se diferenciam e formam a placa medular, constituída por uma só fileira de células.

Quando este epitélio medular se desenvolve, forma a goteira medular e aparecem células em mitose, chamadas células germinais. Da evolução dessas células germinais podem se formar dois tipos de células:

a) um neuroblasto apolar, que é uma célula ovalada com um núcleo redondo e claro, com cromatina espalhada em grupos unidos por filamentos e com um citoplasma que se cora especificamente pela prata reduzida;

b) uma célula indiferenciada (meduloblasto de Cushing e Bailey (3), piriforme, semelhante ao neuroblasto apolar, mas cujo citoplasma não tem afinidade por corantes.

Outras células do epitélio medular formam o 3º tipo celular, que é o espongioblasto primitivo. O tecido nervoso adulto é formado pela diferenciação desses três tipos celulares.

O neuroblasto apolar emite dois prolongamentos formando o neuroblasto bipolar. Um desses prolongamentos desaparece, originando o neuroblasto unipolar. Quando este prolongamento se desenvolve, forma o sistema neurofibrilar, o qual progressivamente se individualiza no corpo celular, originando o neuroblasto multipolar. Aparece, então, o tubo de mielina ao redor do prolongamento principal, constituindo o neurônio adulto.

O espongioblasto diferencia-se em 2 tipos celulares:

a) espongioblasto ependimal que formará o epêndima;

b) espongioblasto bipolar que se separa do

epêndima permanecendo preso por dois prolongamentos.

Mais tarde, esta célula perde um de seus prolongamentos e origina o espongioblasto unipolar. O astroblasto, que é uma célula piriforme com um núcleo excêntrico e vários prolongamentos saindo do corpo celular principal, insere um desses prolongamentos na parede do vaso.

A diferenciação desse tipo celular produzi-

ria os dois tipos da astroglia: o astrocito protoplasmático e o astrocito fibrilar.

Finalmente, a célula indiferente pode também seguir a mesma rota dos dois tipos descritos acima ou pode se diferenciar e formar a oligodendroglia.

Em outra região do epitélio medular as células diferenciadas formariam a glândula pineal e em outra o plexo coróide (figura 1b).

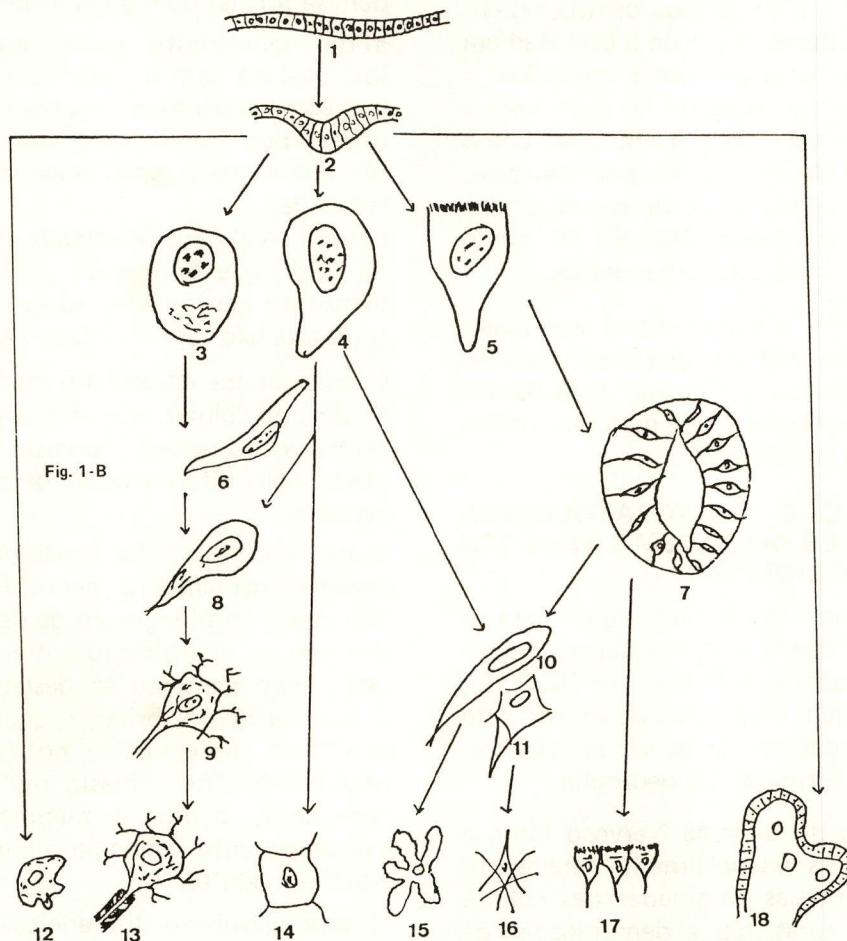


Fig. 1-B

1 - Placa medular; 2 - botão medular; 3 - neuroblasto apolar; 4 - meduloblasto; 5 - espongioblasto primitivo; 6 - neuroblasto; 7 - tubo neural; 8 - neuroblasto mipolar; 9 - neuroblasto multipolar; 10 - espongioblasto mipolar; 11 - astroblasto; 12 - glândula pineal; 13 - neurônio; 14 - oligodendroglia; 15 - astrocito protoplasmático; 16 - astrocito fibrilar; 17 - epêndima; 18 - plexo coróide.

Cushing e Bailey (3) basearam sua classificação na semelhança do tumor com esses tipos celulares descritos. Entretanto, essa classificação não é universalmente aceita.

Entre os vários autores, o critério microscópico é baseado na aparência do corpo celular, forma e tamanho do núcleo e a presença de células gliais, que não são suficientes para uma identificação segura (45).

TÁBUA I

CLASSIFICAÇÃO DE CUSHING E BAILEY

- 1 – Astrocitoma
- 2 – Oligodendroglioma
- 3 – Ependimoma
- 4 – Ganglioneuroma
- 5 – Pinealoma
- 6 – Meduloepitelioma
- 7 – Meduloblastoma
- 8 – Glioblastoma Multiforme
- 9 – Neuroepitelioma
- 10 – Astroblastoma
- 11 – Espongioblastoma Polar
- 12 – Papiloma e Carcionoma do Plexo Coróide

A classificação do meduloblastoma como originário de célula primitiva à parte, não tem sido aceita por todos os patologistas. Kernohan e colaboradores (29) apresentaram, em 1948, uma classificação mais simples e introduziram um sistema de graus entre os vários tipos, dividindo-os em cinco grupos principais (tábua II).

TÁBUA II

CLASSIFICAÇÃO DE KERNOHAN

NOVA	VELHA (COM A NOVA ENTRE PARÊNTESES)	
ASTROCITOMA GRAUS 1,4	ASTROCITOMA (ASTROCITOMA GRAU I) ASTROBLASTOMA (ASTROCITOMA GRAU 2) ESPONGIOBLASTOMA POLAR (OBSOLETO) GLIOBLASTOMA MULTIFORME (ASTROCITOMA GRAUS 3,4)	
EPENDIMOMA GRAUS 1,4	EPENDIMOMA (EPENDIMOMA GRAU I) EPENDIMOBlastoma (EPENDIMOMA GRAU 2 a 4) NEUROEPITELIOMA (OBSOLETO) MEDULOEPITELIOMA (EPENDIMOMA GRAU 4)	
OLIGODENDROGLIOMA GRAUS 1,4	OLIGODENDROBLASTOMA (OLIGODENDROBLASTOMA GRAUS 2 a 4) OLIGODENDROGLIOMA (OLIGODENDROGLIOMA GRAU I)	
NEURO-ASTROCITOMA GRAUS 1,4	NEUROCITOMA GANGLIONEUROMA GANGLIOCITOMA GANGLIOMA NEUROBLASTOMA ESPONGIONEUROBLASTOMA GLIONEUROBLASTOMA OUTROS	(NEURO-ASTROCITOMA GRAUS 2 a 4) (NEURO-ASTROCITOMA GRAUS 2 a 4)
MEDULOBLASTOMA	MEDULOBLASTOMA	

TRATAMENTO DOS TUMORES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

ASTROCITOMA

De acordo com a classificação de Kernohan, os astrocitomas são divididos em graus de 1 a 4. Astrocitomas graus 1 e 2 são de indicação exclusivamente cirúrgica, conforme a maioria dos autores. Entretanto, quando for impossível uma completa extirpação cirúrgica, a radioterapia deverá ser utilizada como complementação.

A retirada da maior quantidade possível do tumor permite uma melhor ação da Radioterapia.

Segundo Bouchard (11), não há dúvida de que se consegue melhor sobrevida com a associação dos dois procedimentos terapêuticos. Alguns autores não relatam os mesmos resultados, mas eles enfatizam que campos de irradiação, com uma boa margem de segurança e também altas doses, não foram usados (43).

Outro fato atribuído a esses maus resultados é a seleção dos pacientes, pois em pequeno número os casos (usualmente os piores) são enviados à Radioterapia.

Bouchard, em 1966 (13), relatou melhores resultados para os casos irradiados após a cirurgia, em comparação àqueles que foram somente operados em tumores subtentoriais.

SOBREVIDA	CIRURGIA + RADIOTERAPIA	CIRURGIA
5 ANOS	12/14 = 86%	22/29 = 76%

Bouchard e Pierce (12), em 1960, relataram pequena diferença nos resultados de sobrevida, com tratamento combinado de astrocitomas supratentoriais, nos casos de sobrevida curta.

Entretanto, nos casos de sobrevida mais longa, as diferenças eram maiores.

SOBREVIDA	TRATAMENTO COMBINADO	CIRURGIA
1 ANO	86%	81%
3 ANOS	64%	52%
5 ANOS	49%	26%

A nossa orientação em astrocitomas graus 1 e 2 inclui a radioterapia pós-operatória nos casos que são considerados incompletamente operados. Nós usamos campos limitados à área do tecido tumoral, não incluindo grandes porções de tecido normal.

A dose varia entre 5.500 Rad — 6.000 Rad em um período de 56 dias (N S D = 1590 Ret).

GLIOBLASTOMA MULTIFORME

Os glioblastomas multiformes são os astrocitomas graus 3 e 4, da classificação de Kernohan (29). Também aqui os resultados e as indicações de radioterapia pós-operatória são controversos. Esses tumores são extremamente infiltrativos e, em todos os casos, o crescimento neoplásico substitui o tecido nervoso pré-existente, destruindo toda a substância branca.

Algumas vezes eles, curiosamente, respeitam a substância cinzenta. A despeito de seu crescimento destrutivo, o glioblastoma multiforme respeita os limites anatômicos do cérebro, tanto que, após destruir a substância branca de um lado, ele atinge o ou-

tro lado através do corpo caloso Maffei (36).

Outras vezes o tumor possui múltiplos focos e isso só pode ser testado através do exame anatomopatológico (36).

Esses fatos são importantes, quando o volume a ser irradiado é considerado, e talvez eles expliquem alguns resultados não satisfatórios relatados na literatura, nos casos em que não foram usados campos com suficiente margem de segurança (25). É importante lembrar os campos sugeridos por Legret e colaboradores, em 1969 (34), que recomendam a irradiação de todo o hemisfério cerebral do lado envolvido.

Para gliomas graus 3 e 4, Concannon, Kramer e Barry, em 1960 (16), recomendam campos extensos, devido ao poder de infiltração.

Kramer, em 1969 (32), também sugere a irradiação de todo o cérebro. Embora não haja dúvidas que essa técnica aumente a possibilidade de complicações, é necessário levar em consideração o caráter infiltrativo do glioblastoma multiforme, visando a obter bons resultados na sobrevida dos pacientes com esse tipo de tumor.

Trabalhos publicados por Bouchard em 1966 (13) e Ley em 1962 (35) relatam uma melhora da sobrevida com o uso da Radioterapia pós-operatória, em comparação com a sobrevida dos casos tratados com cirurgia exclusiva.

CIRURGIA + RADIOTERAPIA

BOUCHARD: 1 ANO — 44%
3 ANOS — 13%
5 ANOS — 7%

LEY: Sobrevida média: 15 meses.
Sobrevida máxima: 6,5 anos.

CIRURGIA

FRANKEL GERMAN, 1958 (22):

Sobrevida de 1 ano: 13%

Sobrevida média: 3 meses

LEY: Sobrevida média: 7 meses.

Sobrevida máxima: 2 anos.

Temos administrado a dose de 6.000 Rad em 56 dias, incluindo o cérebro inteiro até 4.000 Rad e prosseguindo com um campo circunscrito à área afetada até os 6.000 — Rad (N S D = 1590 Ret).

EPENDIMOMAS

Estes tumores são bastante sensíveis à Radioterapia e, talvez juntamente com os meduloblastomas, são os mais radiosensíveis entre os gliomas.

Eles podem ser considerados menos sensíveis que os meduloblastomas, mas certamente bem mais radiosensíveis que os demais gliomas.

O tratamento inicial é a cirurgia, mas a retirada total da neoplasia não é sempre possível. A Radioterapia desempenha um importante papel na sobrevida dos pacientes com esses tumores.

Bouchard, em 1966 (13), relata sobrevida de 5 anos em 70% dos casos tratados com cirurgia e radioterapia.

Em trabalho recente, Barone e Elvidge (4) relatam os resultados terapêuticos de 74 casos de ependimomas, sendo 47 intracranianos e 22 medulares.

Eles mencionam uma sobrevida de 5 anos em aproximadamente 47% dos casos de tumores intracranianos e em 31% dos medulares. Eles também mostram uma melhora nos casos irradiados após a cirurgia.

No tratamento dos ependimomas a irradiação de toda a medula é recomendada por alguns autores; entretanto, Barone e Elvidge (4) não mencionam em seu trabalho nenhum caso de disseminação através da medula, mesmo nos casos não irradiados, o que traz certa controvérsia ao uso da radioterapia de rotina no neuroeixo, como é feito no meduloblastoma. É importante que se faça um exame citológico no liquor do paciente, pois pode ser um procedimento de real valor, para incluir todo o neuroeixo nos casos de citologia positiva.

Temos que mencionar que um de nossos casos com ependimoma da região supratentorial, irradiado só localmente, de acordo com nossa técnica, metastatizou na medula cervical 6 meses após o final do tratamento irradiante.

Dose: Tem sido nossa conduta atingir um máximo de 5.400 Rad em 50 dias, também com a irradiação localizada, após os 4.000 Rad (N S D = 1484 Ret).

OLIGODENDROGLIOMAS

São tumores muito raros e não tivemos nenhum caso em nosso estudo.

Muitos autores sugerem somente cirurgia; entretanto, Bouchard, em 1966 (13), relata 50% de sobrevida de 5 anos para casos operados e irradiados, enquanto que Horrax, em 1954 (24), refere sobrevida de 5 anos em 35% dos casos tratados somente com cirurgia.

Sheline e colaboradores, em 1964 (40), também referem uma sobrevida de 85% e 55%, respectivamente, para casos irradiados após cirurgia e casos de cirurgia exclusiva.

PINEALOMAS

O diagnóstico do chamado pinealoma é estabelecido presuntivamente na maioria dos

casos, pois as zonas do mesencéfalo e diencefalo são inacessíveis à biópsia, devido aos riscos e complicações que podem surgir por motivos óbvios.

A identificação histológica é somente possível através da autópsia, quando ela é realizada. A literatura, entretanto, refere várias biópsias executadas em pinealomas ectópicos, sem complicações (27).

Na verdade, os tumores que afetam a zona da glândula pineal e a zona do terceiro ventrículo não são necessariamente pinealomas, como foi referido por Bailey e Cushing, que os dividiram em duas bem definidas entidades, chamadas pinealomas e pinealoblastomas. Os tumores que afetam a área do terceiro ventrículo podem perfeitamente ser gliomas, que são os tumores mais comuns da área do diencefalo e do mesencéfalo (12), ou mesmo teratomas, que surgem mais freqüentemente do que os típicos "pinealomas" referidos por Russel.

Segundo Zulch, 1956 (47), os tumores da região pineal perfazem de 0,4 a 1% dos tumores intracranianos, o que significa que eles são bastantes raros.

De acordo com Russel (39), os tumores que afetam a região pineal são:

- a) Teratomas
- b) Pinealomas — Pinealoblastomas
— Pinealocitomas
- c) Cistos
- d) Gliomas

Russel considera que a maioria dos casos rotulados como pinealomas não o são na realidade, sob o ponto de vista histológico. Ele menciona especialmente os pinealomas ectópicos, que, em sua opinião, são teratomas na maioria dos casos.

Tudo isso pode ser verificado somente pela autópsia. Um de nossos casos que simulou

ser um pinealoma, foi irradiado com campos limitados e após dois meses foi verificado, através de biópsia de recidiva, tratar-se de um glioblastoma multiforme.

Embora sendo os pinealomas tumores raros, nós possuímos em nossa casuística 7 casos de tumores que foram radiologicamente e neurologicamente diagnosticados como pinealomas.

A ausência de confirmação histológica traz dificuldades em relação à área a ser irradiada. Os pinealomas são extremamente sensíveis à irradiação (37-A) e, dependendo do volume tumoral, não exigem campos muito grandes, o que não é o caso dos glioblastomas multiformes, como foi demonstrado com a citação acima.

Problemas hormonais, como retardo ou precocidade na puberdade, foram relatados juntamente com os pinealomas (18). As alterações hormonais foram atribuídas tanto à destruição do feixe hipotálamo-hipofisário como à produção do hormônio pelo próprio tumor.

São fatos controversos, mas a maioria dos autores não aceita a possibilidade da produção hormonal pela neoplasia.

El Mahoi e colaboradores consideram que, se a destruição do tumor causa o problema hormonal, a irradiação do tumor não deveria melhorar os sintomas (20).

É necessário considerar, no entanto, a possibilidade dos distúrbios serem causados por compressão, os quais podem ser reversíveis.

Um de nossos casos, com tumor da região pineal, foi tratado com derivação líquórica e radioterapia e apresentava desenvolvimento sexual precoce antes do tratamento. Um e três meses após a irradiação, o paciente está neurologicamente assintomático e seu desenvolvimento sexual precoce está em fase de regressão.

Nossa conduta tem sido irradiar em três campos, um frontal e dois laterais, até 5.000 Rad em 45 dias (N S D = 1422 Ret).

MEDULOBLASTOMAS

Esses tumores são altamente sensíveis à Radioterapia e o prognóstico com as novas técnicas usadas tem melhorado sensivelmente nos dias atuais (Bloom) (7).

A origem desses tumores é bastante controversa; é considerada de origem embriogênica, donde provém o nome meduloblastoma (Bailey e Cushing) (3).

Como vimos, na formação das células do Sistema Nervoso Central, as células indiferentes ou meduloblastomas de Bailey e Cushing (3) são consideradas como bipotenciais, e podem originar a linha espongioblástica ou a neuroblástica. Essa possibilidade foi recentemente defendida por certos autores (28) (44).

Russel considera que não há célula embriogênica que possa ser considerada como meduloblasto, sendo chamadas originariamente células indiferentes de Schaper.

Reaf e Kernohan (1944), citados por Russel (39), referem a presença de ninhos de células primitivas no véu medular posterior.

Essas células desaparecem normalmente até o quinto mês de vida, mas podem persistir anormalmente e dessas células pode surgir o meduloblastoma.

Bloom (7) admite a possibilidade de se aplicar a teoria de Collins para os meduloblastomas; essa teoria, para tumores de origem embrionária, admite o limite de tempo para aparecimento de recidiva, equivalente à idade do paciente mais nove meses. Essa hipótese não é aceita por Kramer, que

relata dois casos nos quais a recidiva ocorreu em período maior do que esse.

São tumores que raramente produzem metástases à distância, e quando eles ocorrem nos ossos, podem ser osteolíticos (6). Os meduloblastomas têm uma grande tendência a se implantar ao longo do eixo cérebro-medular e a irradiação profilática do cérebro e de toda a medula é fundamental.

A técnica que temos utilizado no tratamento desses tumores é a mesma utilizada por Bloom e, como será demonstrado posteriormente, temos usado 5.500 Rad como dose máxima e 5.000 Rad como dose mínima na fossa posterior em 7-8 semanas (N S D = 1490 Ret).

Na medula a dose usada é de 3.000 Rad em 28 dias (N S D = 1010 Ret).

ADENOMAS DA HIPÓFISE

Há três tipos de adenomas que podem ocorrer na hipófise:

- a) adenoma cromóforo;
- b) adenoma eosinófilo;
- c) adenoma basófilo.

ADENOMA CROMÓFOBO

O mais comum é o adenoma cromóforo, o qual não causa distúrbios hormonais, a não ser por compressão. Os sintomas do hipopituitarismo são devidos à compressão.

Os pacientes apresentam diminuição ou perda da visão do tipo hemianopsia temporal ou cefaléia.

O tratamento sugerido pode ser a radioterapia, cirurgia mais radioterapia ou somente cirurgia, dependendo do autor. A tendên-

cia atual é não fazer cirurgia exclusiva, devido à alta incidência de recidivas.

A combinação dos dois tipos de terapia, especialmente após o advento da cirurgia estereotáxica, parece ser o tratamento de escolha.

A radioterapia pós-operatória é indicada principalmente porque os tumores cromóforos podem ser císticos e porque isso dificultaria a ação da radioterapia pré-operatória.

Há autores (23) que recomendam, exceto quando há sintomas de compressão rápida, que a indicação seja pré-operatória. Carlson e colaboradores (15) discordam do valor do tratamento combinado ao invés da radioterapia exclusiva, porque, dizem eles, há pequena diferença nos resultados.

Cirurgia + Radioterapia — 90%

Radioterapia — 85%

Corrêa e Campe (17) relatam resultados de 70% nos dois grupos. Bouchard (10) e Sheline (40) aconselham a radioterapia inicialmente.

Usada combinada ou sozinha, a validade da radioterapia é incontestável, especialmente após o desenvolvimento da radioterapia de alta voltagem e pelo uso de técnicas que permitem concentrar a dose nos limites da neoplasia.

Nesses casos, a pneumoencefalografia é importante para determinar se há extensão supra-selar. Os campos devem ser tão pequenos quanto possível.

ADENOMAS EOSINÓFILOS

Esses tumores são mais radiosensíveis que os cromóforos e produzem hormônio de

crescimento. Quando se manifestam no período de ossificação, causam o gigantismo, e, quando ocorrem depois, causam acromegalia. Em geral são tumores pequenos, mas podem crescer e causar hipopituitarismo por compressão da glândula ou hemianopsia por compressão do quiasma ótico.

A Radioterapia é usada com ótimos resultados, principalmente para lesões pequenas. A cirurgia é reservada para lesões que produzem compressões de evolução rápida. Radioterapia pós-operatória deveria ser também usada no sentido de prevenir possíveis recidivas.

ADENOMAS BASÓFILOS

Esses adenomas são encontrados principalmente em mulheres jovens e associados à Síndrome de Cushing. Geralmente não causam aumento da sela túrcica, por serem lesões pequenas. No entanto, há casos de tumores basófilos, com células cromóforas, caracterizando os tumores chamados adenomas mistos.

A literatura não mostra uma grande experiência em Radioterapia. Em geral são obtidos bons resultados, mas sempre há recidiva. Há casos que não respondem à Radioterapia (1).

Nossa maneira de tratar os adenomas de hipófise é através de três campos de irradiação: um frontal e dois laterais até 5.000 Rad em 45 dias, (N S D = 1422 Ret).

MÉTODOS E CASUÍSTICA

Baseados em técnica desenvolvida no The Royal Marsden Hospital de Londres, para tratamento dos tumores de cérebro, adotamos o uso do preparo de uma máscara especial para cada caso.

O paciente é colocado numa mesa idêntica

àquela usada para a irradiação. Após corretamente posicionado é feito um molde negativo da cabeça do paciente, com gaze gessada, a qual, após alguns minutos, é removida, sem dificuldades (figs. 2 e 3).

A partir desse molde é feito um positivo também em gesso (fig.4), o qual é levado a uma máquina (fig. 5) na qual se molda uma chapa de plástico de 2 mm de espessura, sobre o positivo em gesso, resultando a máscara.

A máscara (fig. 6) é convenientemente fixada por botões de pressão a uma base (figs. 7 e 8), com uma adequada inclinação. Essa base é encaixada como se fosse uma gaveta na mesa de aplicação (fig. 9).

O ângulo de inclinação varia conforme o caso. Nos casos em que se usam campos posteriores ou anteriores essa inclinação deve ser tal que a irradiação não atinja a região orbitária.

As finalidades do uso da máscara são:

- a) imobilizar o paciente na mesma posição durante a irradiação e reproduzir a mesma posição em irradiações futuras;
- b) possibilitar a determinação na própria máscara do campo de irradiação permitindo controle radiológico;
- c) possibilitar as correções dos campos quando necessárias;
- d) evitar a marcação a tinta no crânio e rosto do paciente.

Com o diagnóstico estabelecido, exames de controle de limites e localização do tumor, bem como as informações sobre a cirurgia, quando houver, o radioterapeuta estabelece in loco, no paciente, os limites dos campos de irradiação, os quais podem ser facilmente reproduzidos, na máscara (fig. 10), de acordo com técnica preestabelecida.

Fig. 2



Fig. 3

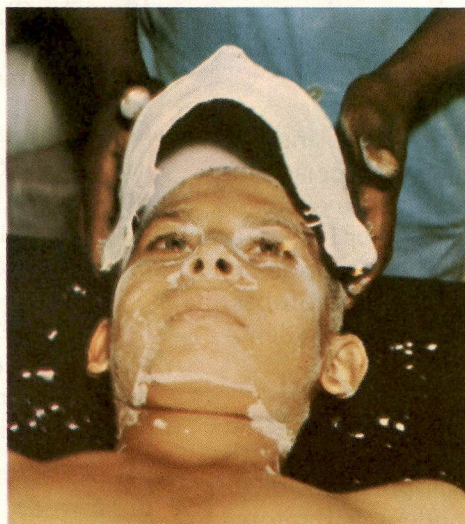
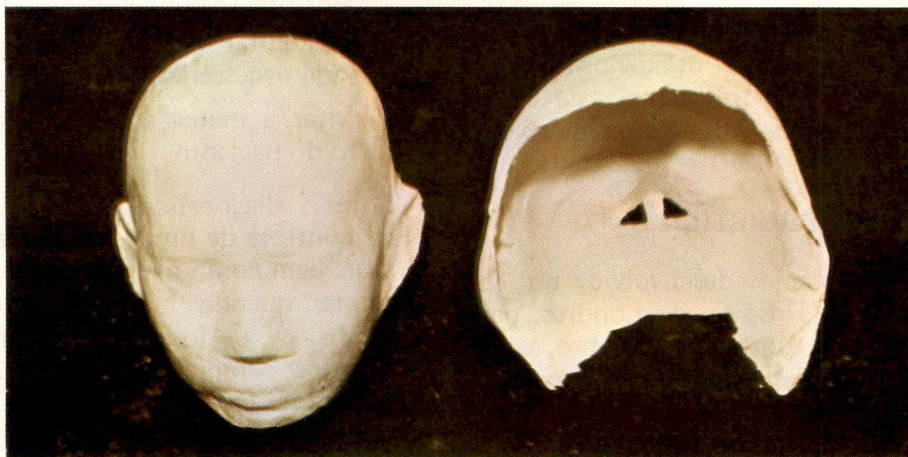


Fig. 4



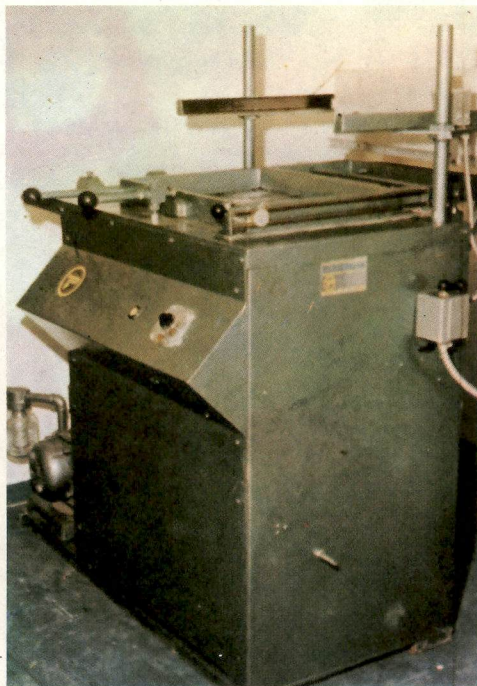


Fig. 5

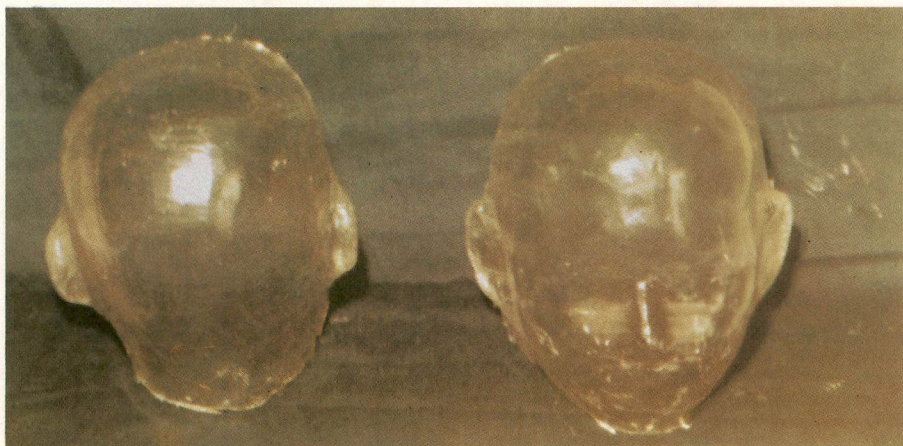


Fig. 6

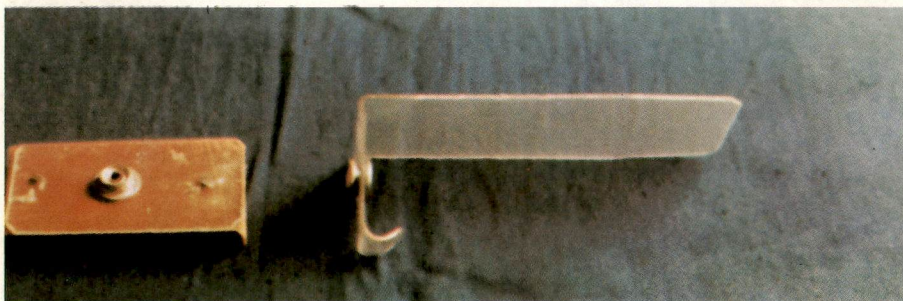


Fig. 7

Fig. 8

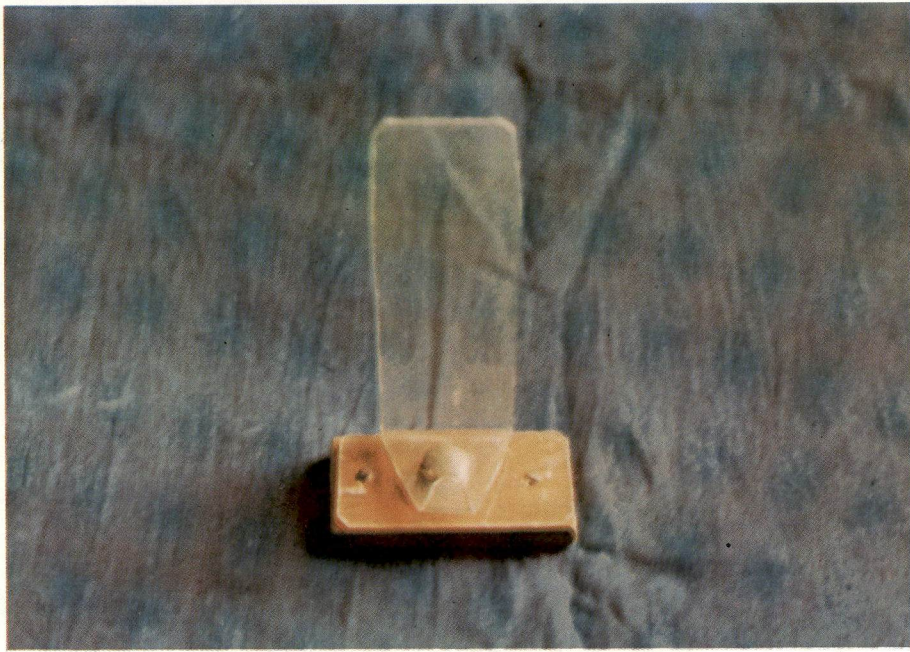
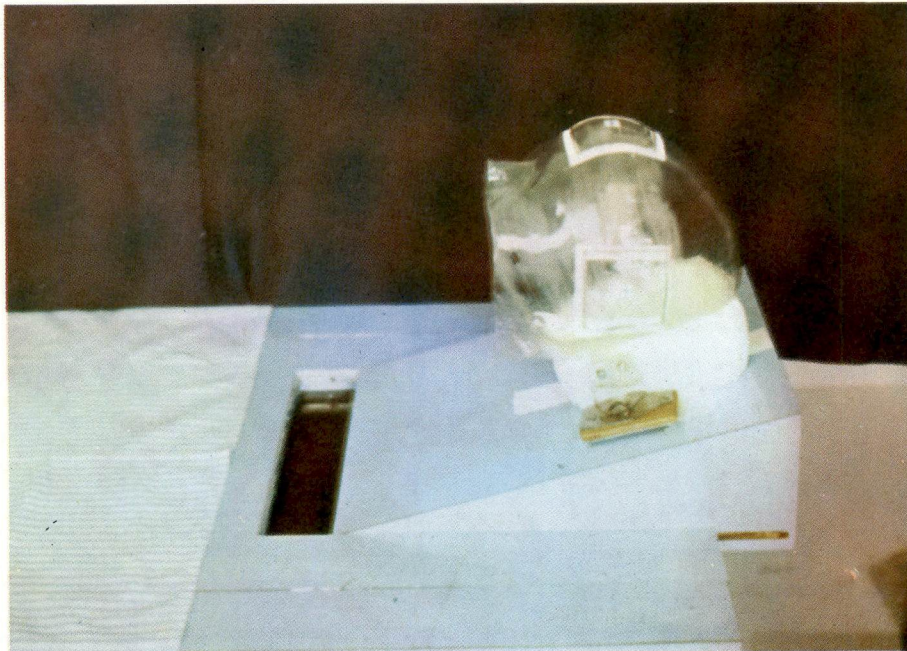


Fig. 9



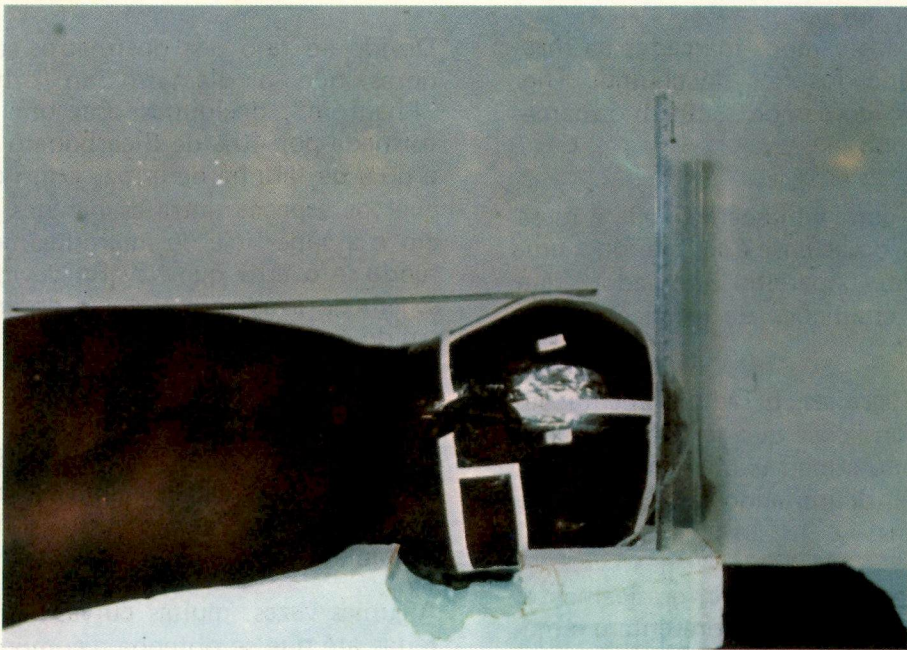


Fig. 10



Fig. 11

Na periferia dos campos marcados na máscara são colocados fios de chumbo (fig. 11). O centro do campo também é marcado com chumbo.

Em seguida, com a máscara fixada à mesa de irradiação, o paciente é submetido a uma radiografia em "Aparelho Simulador" que reproduz as condições da irradiação terapêutica.

Com as radiografias, o radioterapeuta determina as condições que se fizerem necessárias, a fim de atingir exatamente a área a ser irradiada, delimitando os campos de irradiação (figs. 12, 13, 14).

O próximo passo é compor, graficamente, as curvas de isodose que representam o mapa da distribuição da dose dentro do volume a ser irradiado. Isso é fundamental no tratamento dos tumores em geral, e particularmente no Sistema Nervoso Central, onde se procura salvaguardar, ao máximo possível, o tecido sadio.

Essas curvas são compostas por físicos, manualmente (fig. 15), ou, como se faz em alguns grandes centros, são também feitas por computador (fig. 16).

As curvas de isodose podem ser verificadas experimentalmente, usando-se um "Phantom" da cabeça. Denomina-se "Phantom" uma peça cujo formato e material reproduzem as características físicas de uma cabeça ou de qualquer segmento do corpo humano.

Em seu interior são colocados dosímetros termoluminescentes. Esses dosímetros podem ser dosados, após serem irradiados por uma leitura especial e, então, a quantidade de irradiação que chega às várias partes do cérebro, confirma, ou não, as curvas.

Devido ao fato dos dosímetros serem menores que o diâmetro do orifício do "Phantom", decidimos usar uma mistura formada por 40% de Bicarbonato de Sódio e 60% de farinha de arroz, a fim de preencher os espaços entre as paredes do orifício e a superfície do microdosímetro, evitando-se o erro que haveria devido à passagem da irradiação, através do ar de dentro do orifício (fig. 17).

O radioterapeuta estuda finalmente o planejamento, para aprovar, ou não, as curvas de isodose. Em conjunto com o físico são eventualmente estabelecidas as modificações para que se obtenha uma distribuição exatamente adequada para o caso.

Algumas vezes, muitas curvas têm que ser feitas até que se obtenha a composição desejada.

TÉCNICAS DE IRRADIAÇÃO

Em nosso Serviço são empregadas as radiações produzidas por um Acelerador Linear da M.E.L., tipo SL-75, com raios-x de 8 Mev

ASTROCITOMAS

As doses empregadas são de 5.500 Rad a 6.000 Rad em 56 dias (NSD = 1484 Ret). Dois ou três campos, de tamanhos variáveis de acordo com o caso, são usados com uma angulação apropriada e com filtros em cunha, dos quais resultam curvas de isodose homogêneas à área tumoral, evitando-se, dessa forma, ao máximo a irradiação do tecido sadio circunvizinho (fig. 18).

GLIOBLASTOMA MULTIFORME

A dose usada é de aproximadamente 6.000 Rad em 56 dias, estendendo-se a irradiação a todo o cérebro até 4.000 Rad, prosseguindo em campos circunscritos à área afetada até 6.000 Rad (NSD = 1590 Ret).

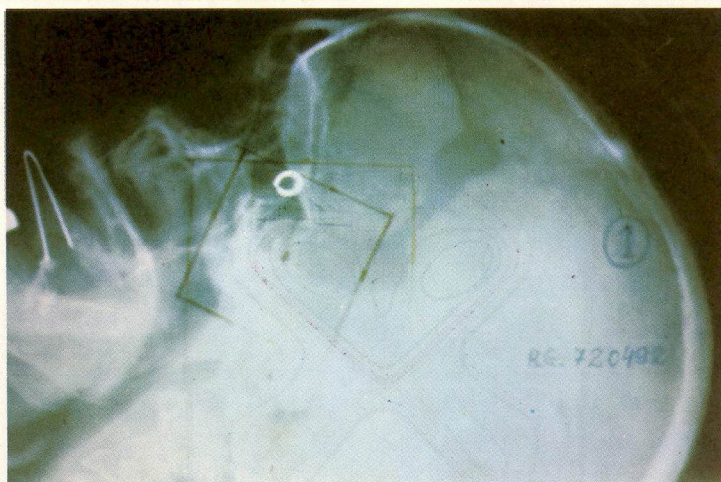


Fig. 12

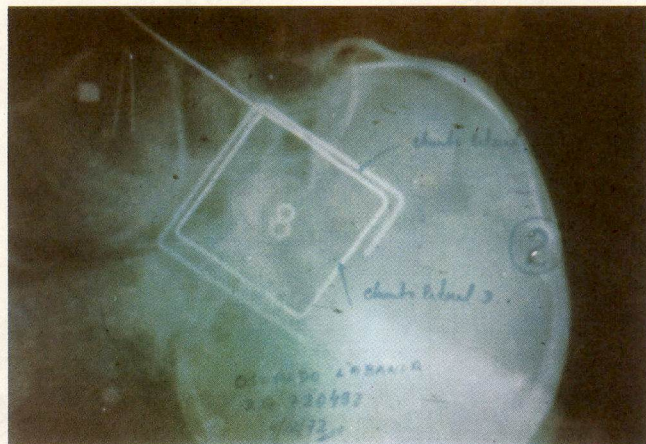


Fig. 13

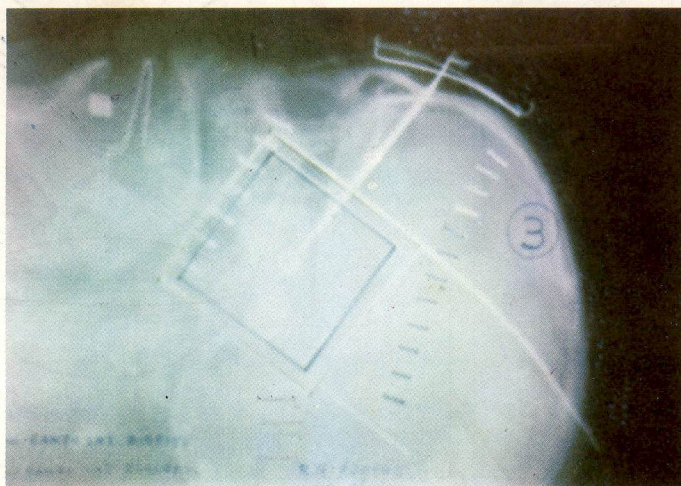


Fig. 14

Fig. 15

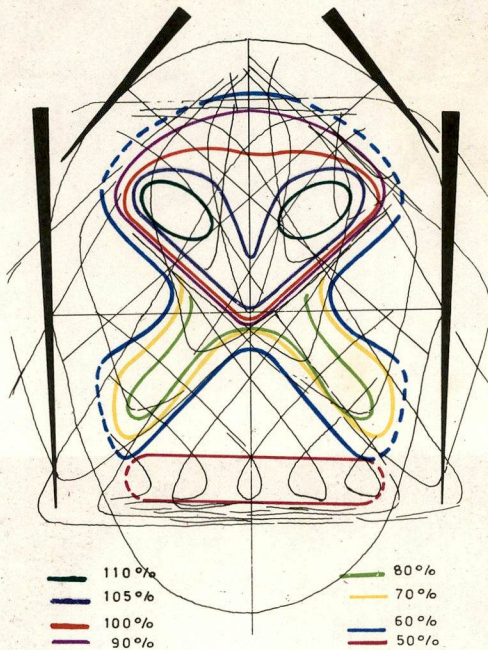


Fig. 16

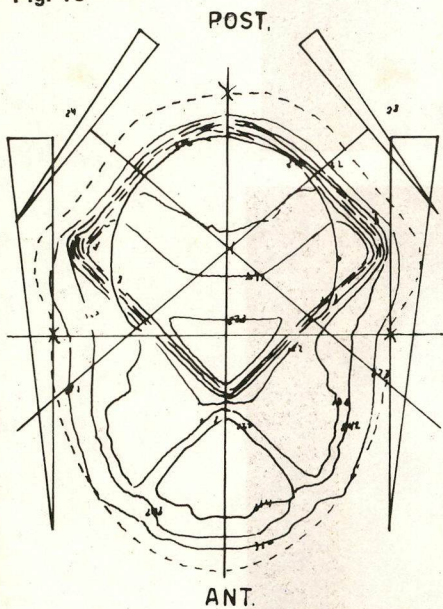


Fig. 17

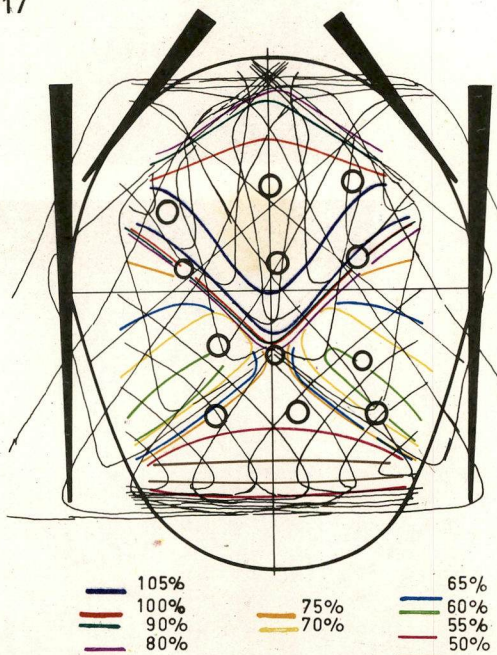


Fig. 18

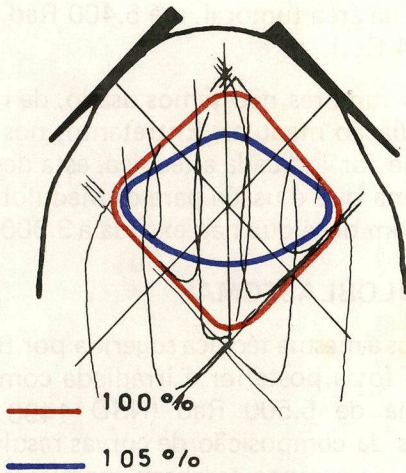


Fig. 19

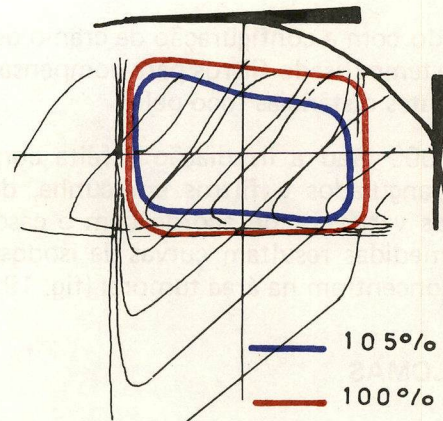


Fig. 20

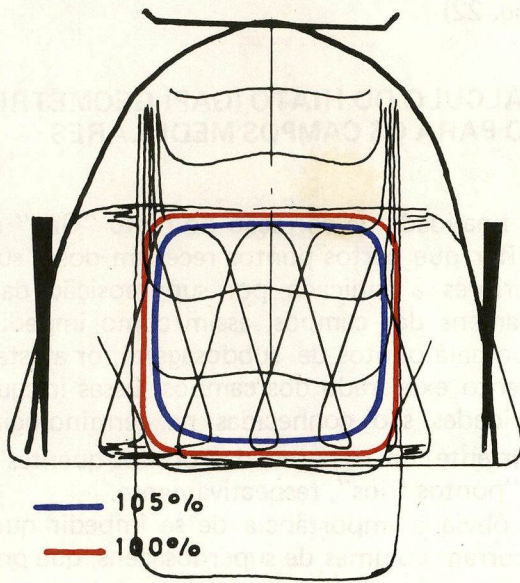
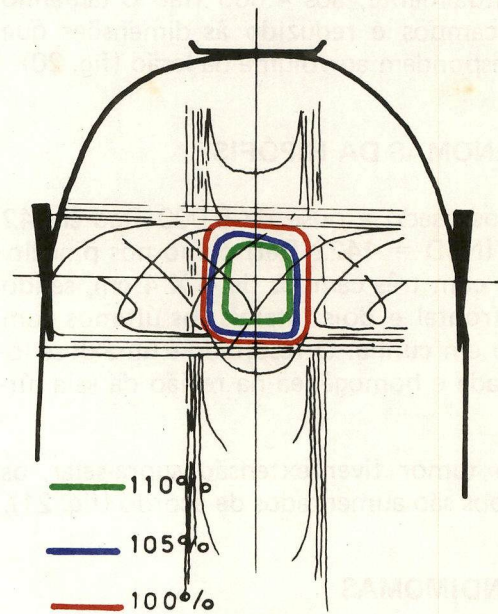


Fig. 21



Campos paralelos opostos são usados para irradiar todo o cérebro. O globo ocular deve ser protegido.

De acordo com a configuração de crânio do paciente temos usado filtros para compensar as diferentes distâncias foco-pele.

Após 4.000 Rad a irradiação é feita com campos angulados e filtros em cunha, de tamanhos variáveis, de acordo com o caso. Destas medidas resultam curvas de isodose que se concentram na área tumoral (fig. 19).

PINEALOMAS

A dose de irradiação é de 5.000 Rad em 42 dias (NSD = 1422 Ret). Três campos de 6 X 6 são usados: um campo frontal e dois laterais, estes com filtro em cunha para se obter uma curva homogênea na região da pineal.

Eventualmente, aos 4.000 Rad o tamanho dos campos é reduzido às dimensões que correspondem ao volume da lesão (fig. 20).

ADENOMAS DA HIPÓFISE

Temos usado a dose de 5.000 Rad em 42 dias (NSD = 1422 Ret) como nos pinealomas, com três campos de 4 X 4 cm, sendo um frontal e dois laterais, os últimos com filtro em cunha. O resultado é uma dose localizada e homogênea na região da sela túrcica.

Se o tumor tiver extensão supra-selar, os campos são aumentados de acordo (fig. 21).

EPENDIMOMAS

A dose total é de 5.400 Rad em 50 dias; como no glioblastoma, todo o cérebro é ir-

radiado até 4.000 Rad, após o que os campos são reduzidos para uma irradiação localizada da área tumoral, até 5.400 Rad (NSD = 1484 Ret).

Nesses tumores não temos usado, de rotina, a irradiação medular. Entretanto, nos casos em que for indicada a técnica, esta deve ser a mesma que é usada para os meduloblastomas, com dose que não exceda a 3.000 Rad.

MEDULOBLASTOMAS

Usamos a mesma técnica sugerida por Bloom (7). A fossa posterior é irradiada com dose máxima de 5.500 Rad (NSD 1490 Ret) através da composição de curvas resultantes de quatro campos cerebrais, paralelos opostos: dois laterais e dois occipitais angulados de 50 graus.

A medula é irradiada com dois campos, até 3.000 Rad (NSD = 1010 Ret).

O tratamento deve durar 7-8 semanas (fig. 22)

CÁLCULO DO HIATO (GAP) GEOMÉTRICO PARA OS CAMPOS MEDULARES

A finalidade da correção do hiato "Gap" é evitar que certos pontos recebam doses superiores à indicada por superposição das margens dos campos, assim como impedir que haja pontos de subdosagem por afastamento exagerado dos campos. Essas irregularidades são conhecidas na terminologia corrente com os nomes de "pontos quentes" e "pontos frios", respectivamente.

É óbvia a importância de se impedir que ocorram volumes de superdosagens, que podem ocasionar necroses, ou de subdosagens, capazes de virem a ser focos de recidiva tumoral. Vejamos o esquema abaixo (fig. 23)

Fig. 22

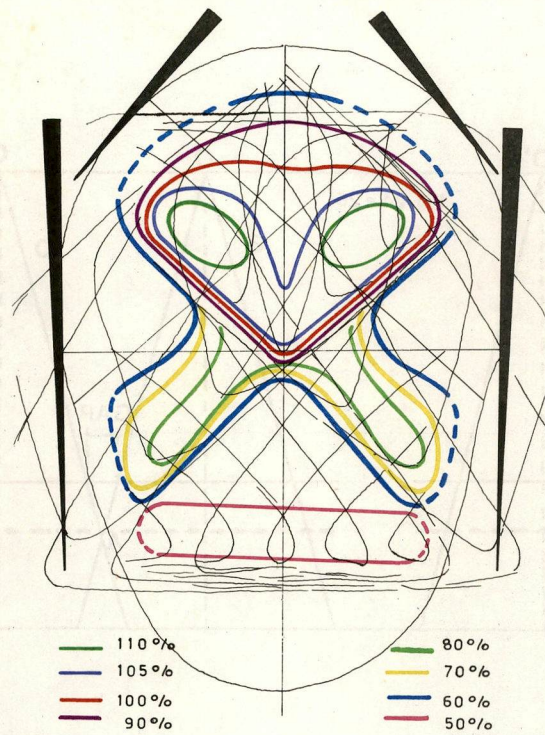
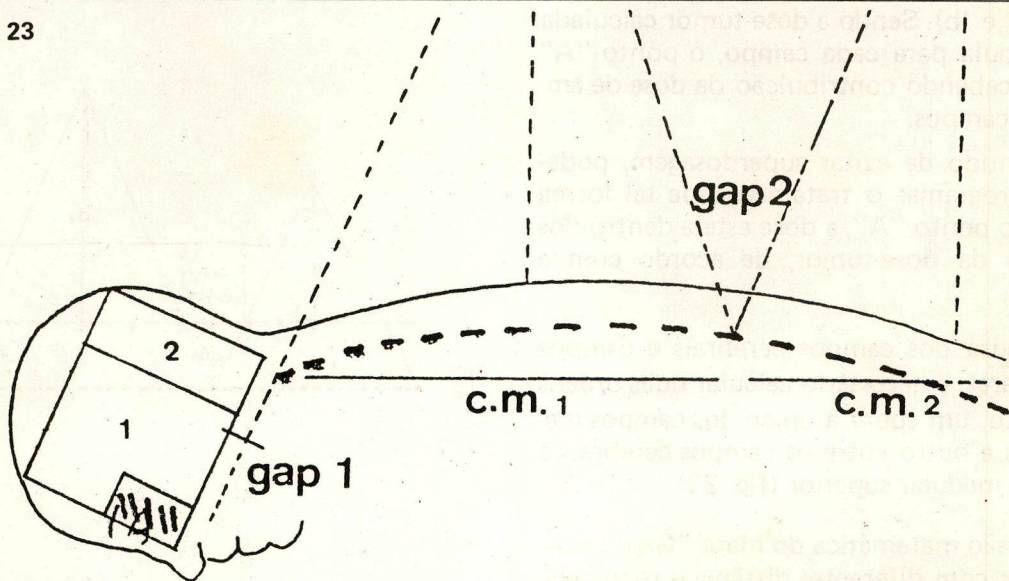


Fig. 23



Na figura 26, concluímos que:

Triângulos OAB e BCD, bem como os triângulos DCE e EFG são similares; portanto:

$$\text{tg } \alpha = \frac{x}{d_1} = \frac{x'}{h} \quad (I) \text{ e}$$

$$\text{tg } \beta = \frac{y}{d_2} = \frac{x''}{h} \quad (I')$$

Das relações acima podemos conseguir o valor do "Gap" e o valor de um dos campos dependendo do h.

De (I) e (I'):

$$\text{Gap} = x' + x'' = \frac{xh}{d_1} + \frac{yh}{d_2} \text{ ou}$$

$$\text{Gap} = h \cdot \frac{(xd_2 + yd_1)}{d_1 \cdot d_2}$$

quando as distâncias foco-pele são iguais, isto é:

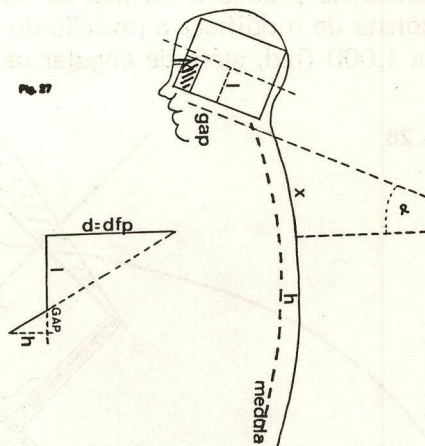
$$d_1 = d_2 = d$$

$$\text{Gap} = \frac{h(x + y)}{d}$$

Nas irradiações dos meduloblastomas, a delimitação dos campos cerebrais é determinada de maneira que a extremidade, que é proximal ao campo medular I, seja paralela à linha de divergência desse campo.

Então a separação entre os campos dependerá somente da divergência dos campos cerebrais, que é:

$$\text{Gap} = \frac{h \cdot 1}{d}$$



A divergência do campo medular (I) com o campo cerebral forma um ângulo alfa, que depende da distância foco-pele, na qual a irradiação é realizada. Como consequência, é necessário determinar, primeiro, o valor desse ângulo no sentido de delimitar o campo cerebral.

$$\text{tg } \alpha = \frac{x}{d} \quad \text{ou } \alpha = \text{arc tg } \frac{x}{d}$$

Após determinar o campo cerebral e o campo (I) é necessário estabelecer o campo medular 2 com o respectivo hiato "Gap" 2.

Isso é conseguido conhecendo-se o "H", distância que vai do limite distal do primeiro campo medular I até a porção mais inferior a ser irradiada, isto é:

$$H = 2y + \text{Gap} \text{ ou}$$

$$H - 2y = \frac{h(xd_2 + yd_1)}{d_1 \cdot d_2}$$

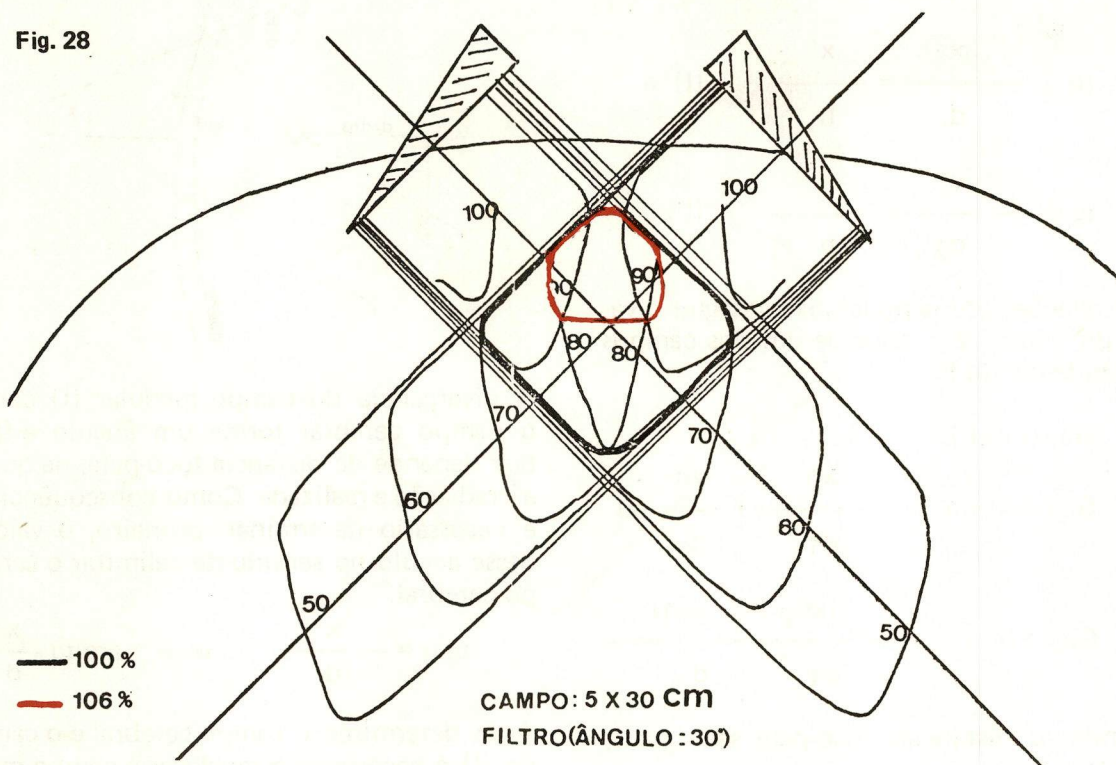
$$y = \frac{d_2 (Hd_1 - hx)}{d_1 \cdot (h + 2d_2)} \text{ ou para } d_1 = d_2 = d$$

$$y = \frac{Hd - hx}{h + 2d}$$

Adotamos na prática a técnica de Kramer que consta de modificar a posição do hiato a cada 1.000 Rad, além de angular os cam-

pos medulares, com filtro em cunha, para evitar uma irradiação desnecessária do abdomen (fig. 28).

Fig. 28



DOSIMETRIA DOS CAMPOS CEREBRAIS PARA OS MEDULOBLASTOMAS

Num "phantom" de Alderson (42) e (26), são colocados dosímetros termoluminescentes de Fluoreto de Lítio (LiF) com impurezas de magnésio (TLD 100) com a forma de microcilindros, para se fazer a dosimetria dos campos cerebrais. Os dosímetros medem 1 mm de diâmetro e 6 mm de comprimento (fig. 29) (14).

O planejamento da cabeça do "phantom" foi feito de acordo com o seguinte esquema (figs. 30, 31 e 32)

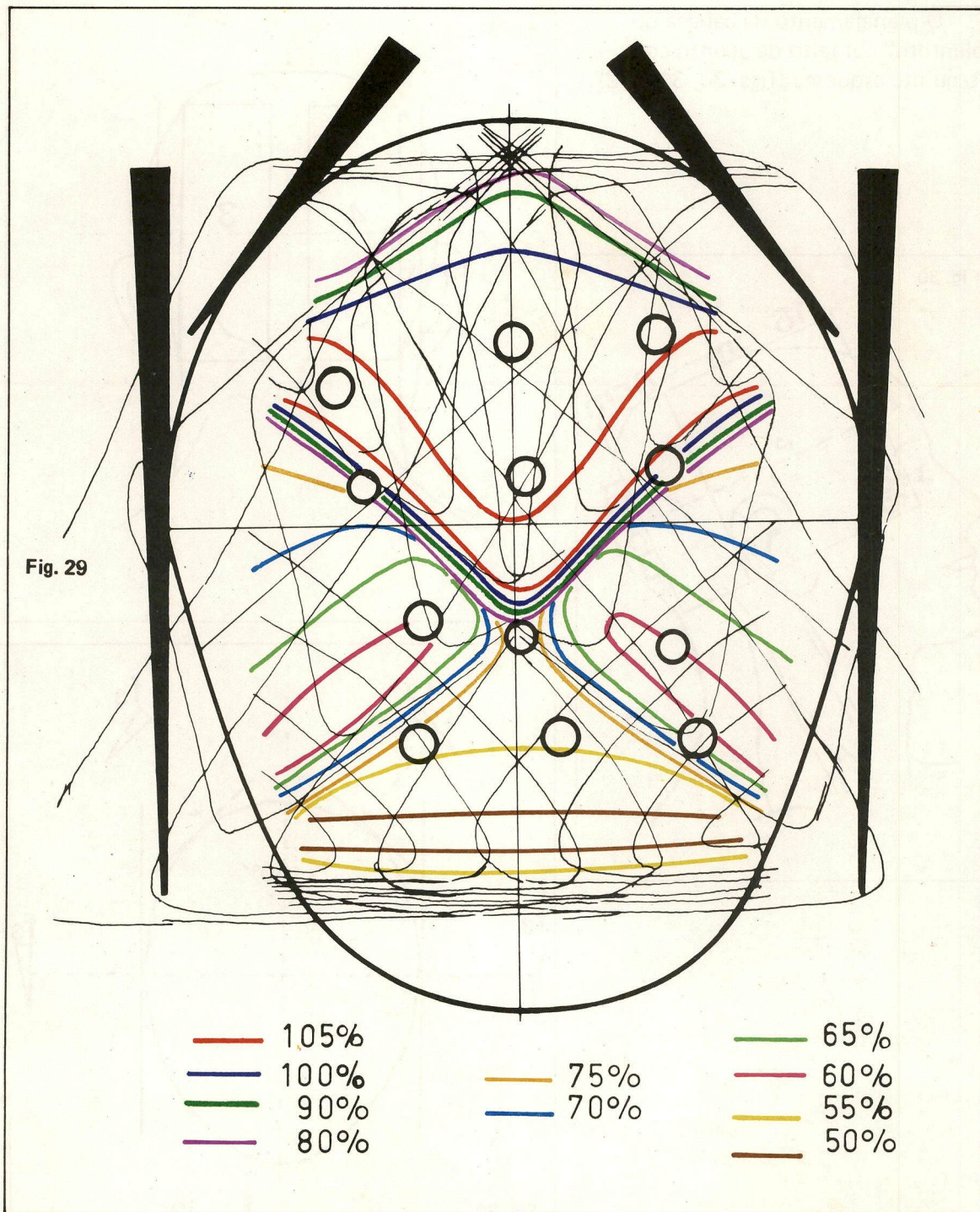
Os campos 1 e 2 foram considerados com valor 1 e os campos 3 e 4 angulados de

100° entre si, foram considerados com um valor de 3/2, obtendo-se então a composição das curvas de isodose (fig. 29).

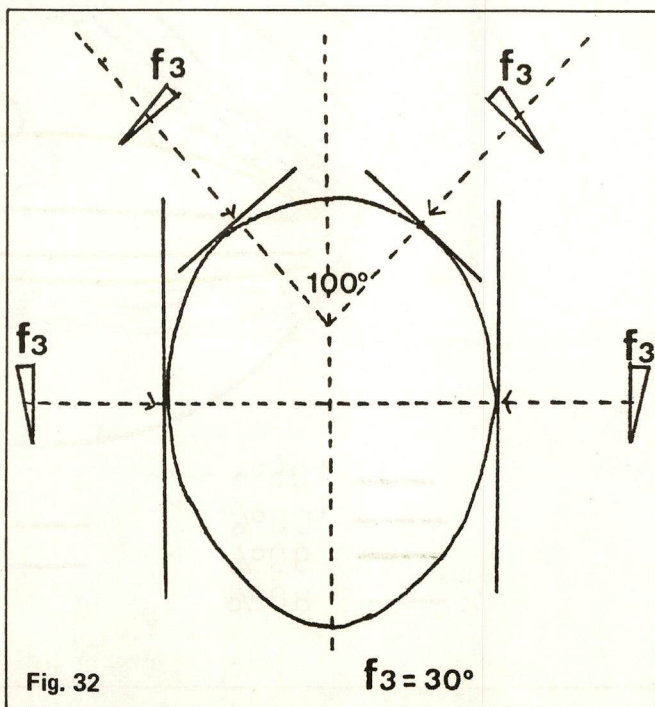
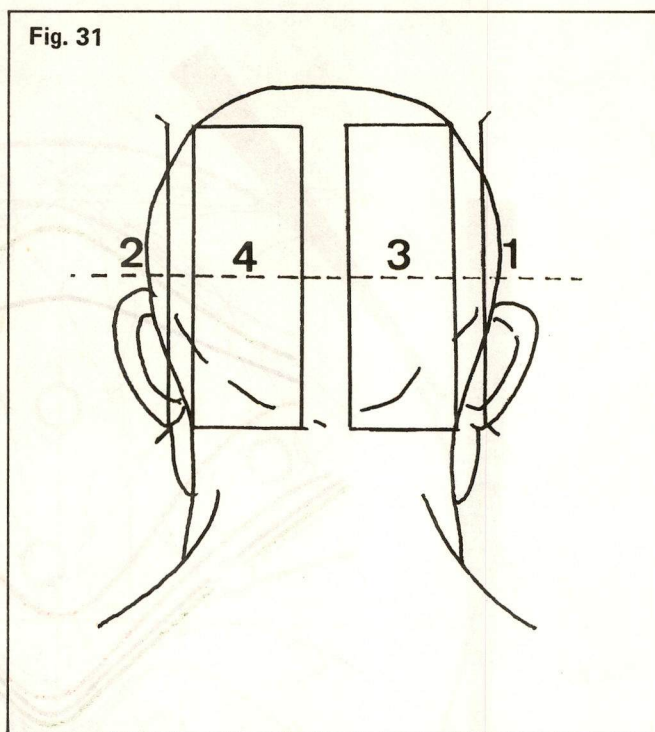
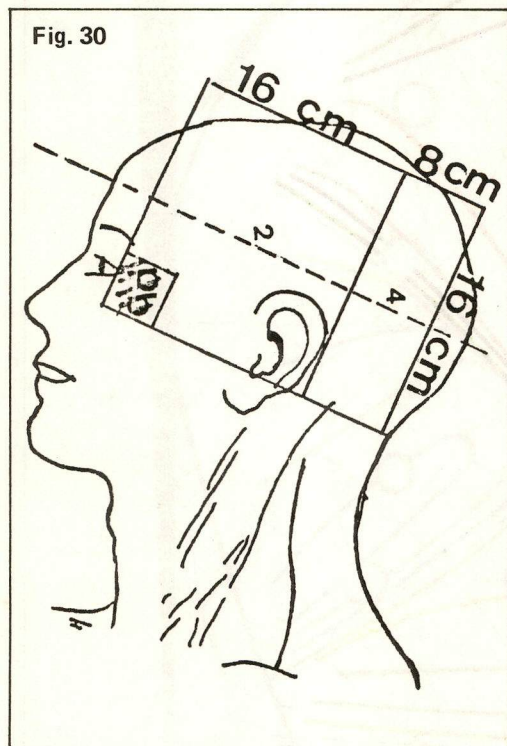
Por outro lado, os campos 1 e 2 medem 16 X 16 cm e os campos 3 e 4 medem 8 X 16 cm. São usados filtros em cunha de 30° nos quatro campos.

Os quatro campos são irradiados de tal modo que, a cada dois dias, a alteração dos campos de irradiação resulta na dose de 400 Rad na região de isodose de 390%.

Comparando os resultados obtidos com a composição das curvas de isodose, com aqueles obtidos através dos dosímetros termoluminescentes, encontraram-se os resultados expressos na tábua IV, de acordo com o esquema da fig. 29.



O planejamento da cabeça do "phantom" foi feito de acordo com o seguinte esquema (figs. 30, 31 e 32)



CONCLUSÕES

Dentro dos limites de erro experimental ($\pm 8\%$), a dosimetria termoluminescente nos pontos mencionados está de acordo com os valores teóricos obtidos pela composição das curvas de isodose. Dessa forma nós estamos capacitados a assegurar que, pelo esquema escolhido, o paciente receberá 5.500 Rad em 7 semanas, na região circundada

pela curva dos 390%.

Um ponto, o n.º 4, mostrou grande discrepância entre o valor teórico e o experimental. A diferença é devida ao fato de que este ponto na isodose está situado na região de penumbra e o ponto experimental dentro do campo de irradiação.

TÁBUA IV

(*)	VALORES OBTIDOS DE UMA CURVA DE ISODOSE DE 390 - 100%	VALORES OBTIDOS NA DOSIMETRIA TERMOLUMINESCENTE	ERRO + -
1	420 Rad	410 Rad	- 2.4%
2	410 Rad	400 Rad	- 2.5%
3	415 Rad	385 Rad	- 7.8%
4	256 Rad (?)	410 Rad	+ 62.4%
5	437 Rad	440 Rad	+ 0.7%
6	372 Rad	400 Rad	+ 7.0%
7	287 Rad	290 Rad	+ 110%
8	338 Rad	390 Rad	+ 13%
9	285 Rad	300 Rad	+ 5.0%
10	209 Rad	212 Rad	+ 1.0%
11	205 Rad	235 Rad	+ 13.0%
12	277 Rad	275 Rad	- 0.7%

(*) Posição do dosímetro na linha externa.

CASUÍSTICA

Nosso Serviço começou suas atividades em maio de 1972, e até outubro de 1973, 50 casos de Tumores do Sistema Nervoso Central foram tratados (Tábua III)

TÁBUA III

Adenomas da hipófise	13
Pinealomas	07
Glioblastomas Multifformes	07
Metástases Cerebrais	07
Tumores do Tronco Cerebral	05
Meduloblastomas	04
Tumores do Terceiro Ventrículo	02
Ependimomas	02
Hemangioblastomas	01
Astrocitomas	01
Craniofaringiomas	01

Sendo nosso "follow-up" relativamente curto, nós discutiremos somente os pinealomas, meduloblastomas e ependimomas, que são os tumores mais sensíveis à radioterapia.

PINEALOMAS

Sete casos de pinealomas foram tratados durante os primeiros dezoito meses de funcionamento da clínica. Um caso tratado como se fosse um pinealoma apresentou recidiva três meses do final do tratamento. Cirurgia e biópsia constataram que na verdade se tratava de um glioblastoma multiforme. Talvez, se tivéssemos usado a técnica recomendada para esses tumores, o paciente pudesse ter um período maior assintomático.

Seis outros casos retornaram à consulta e todos eles apresentavam melhora neurológica. Um deles apresentou um quadro de diabetes insípido, que foi compensado com drogas hipoglicemiantes orais, e apresentou também um desenvolvimento sexual precoce que permaneceu após 1 ano e 8 meses de tratamento. No mês de setembro de 1973, apresentou um hipotireoidismo "border-line", que foi tratado, com sucesso, pelo hormônio tireóideo.

O caso, que foi rotulado primeiramente como pinealoma e após como glioblastoma

multiforme, não retornou à consulta após a cirurgia.

Todos os casos foram tratados previamente com cirurgia descompressiva por derivação liquórica.

Não fazemos uma análise mais detalhada dos resultados em virtude do período ainda pequeno de seguimento.

Fig. 33

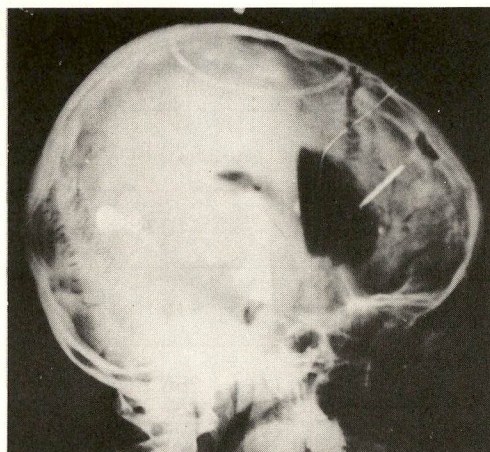
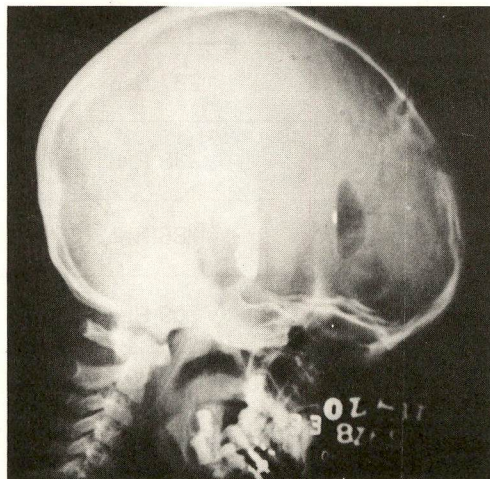


Fig. 34



Figs. 33 e 34: Iodoventriculografia de 2 casos de pinealomas

MEDULOBLASTOMAS

Dos quatro casos de meduloblastomas, três apresentaram considerável melhora do quadro neurológico, que persiste até hoje. Um caso não retornou à consulta.

Dois deles foram também operados com a finalidade descompressiva. Um deles perdeu completamente a coordenação motora, após

a cirurgia e biópsia, e vem se recuperando progressivamente após a radioterapia.

EPENDIMOMAS

Um dos casos apresentou recidiva na medula, 6 meses após o final do tratamento. Esse foi também submetido a irradiação, sem se obter, no entanto, resultado satisfatório.

O outro caso encontra-se neurologicamente assintomático há 6 meses.

COMENTÁRIOS

Não é nosso propósito avaliar resultados, mas enfatizar os cuidados necessários, tanto na tática, como no planejamento técnico do tratamento dos tumores do Sistema Nervoso Central.

Os resultados do tratamento desses tumores, nas estatísticas de vários autores, têm melhorado consideravelmente, nos últimos

anos, através de cuidados de técnica apurados, especialmente após o desenvolvimento da radioterapia de alta voltagem.

É demonstradamente necessário administrarem-se as doses, rigorosamente certas, dentro dos limites convenientemente estabelecidos, de forma a não se afetar o tecido nervoso normal que serve de leito ao tumor.

AGRADECIMENTOS

Queremos expressar nossos agradecimentos ao Prof. Sir David Smithers, M. D. e ao Dr. H. J. G. Bloom, do Royal Marsden Hospital de Londres, que nos transmitiram suas experiências sobre o assunto.

Os autores

BIBLIOGRAFIA

1. Adson, A.W., Sviens, H.D.
Classification of Central Nervous System Tumors Considerations Concerning Surgical Intervention Treatment of Cancer and Allied Diseases, Edited by Pack and Ariel 11:1-17 Paul B. Hoiber, Inc, 1959
2. Arnold, A., Bailey, P.; Harvey, RA; Haas, LL. and Langhlin, J.S.
Changes in the Central Nervous System following Irradiation with 23 Me V X-Ray from the Betatron Radiol. 62:37-46, 1954
3. Bailey, P. and Cushing, H.
A Classification of The Tumors of the Glioma Group on a Histogenetic Basis with a Correlated Study of Prognosis Philadelphia, J. B. Lippincott, 1926
4. Barone B.M. Bartolo, M. and Elvidge, A.R.
Ependymomas a Clinical Survey J. Neurosurg, 33:428-438, 1970
5. Berg, NO. and Lindgren, M.
Time-dose Relationship and Morphology of Delayed Radiation Lesion of the Brain in Rabbits. Acta Radiol, Supp 1. 167:1-118, 1958
6. Black, S.P. and Keats, T.E.
Generalized Osteosclerosis Secondary to Meduloblastoma of the Cerebellum Radiol, 82: 395-400, 1964
7. Bloom, H.J.G., Wallace, E.N.K., and Henk, J.M.
The treatment and Prognosis of Meduloblastoma in Children A Study of 82 Verified Cases Amer, J. Roent. 105:43-62, 1969
8. Boden, G.
Radiation Myelitis of the Cervical Cord. Brit. J. Radiol. 21:464-464, 1948
9. Boden, G.
Radiation Myelitis of the Brain System. J. Fac. Radiol. 2:79-94, 1950
10. Bouchard, J.
Central Nervous System, Chapter 13 of Textbook of Radiotherapy, Fletcher, G. Editor Lea and Febiger, Philadelphia, 1966
11. Bouchard, J.
Radiotherapy in the management of Primary Brain Tumors Annal New York Academy of Sciences - 563-570, 1969
12. Bouchard, J. And Pierce, C.B.
Radiotherapy in the Management of Neoplastoma of the Central Nervous System, With a Special Note in Regard to Children: 20 years experience 1939 - 1938
13. Bouchard, J.
Radiation Therapy of Tumors and Diseases of The Nervous System Lea and Febiger, Philadelphia, 1966 Amer. J. Roentgenol. 84:610-628, 1960
14. Cameron, J.R.; Suntharalingam, N., and Kenney, G.N.
Thermoluminescent Dosimetry The University of Winsconsin Press.
15. Carlson, D.H. and Marsh SH
Cobalto 60 - Teletherapy of Pituitary Adenomas Radiol. 98:655-659. 1971
16. Concannon, J.P., Kramer, S., and Berry R.:
The Extent of Intracranial Gliomata at Autopsy and Relationship to Techique Used in Radiation therapy of Brain Tumors, Amer. J. Roentgenol. 84:99-107 (1960)
17. Correa, J.N. and Lampe, 1
The Radiation Treatment of Pituitary Adenomas J. Neurosurg. 19:626-631, 1962
18. Davidoff, L.M.
Some Considerations in the Therapy of pineal Rodolf Virchow Lecture Bull, N.Y. Acad. Med. 43: 536-561, 1967
19. Dugger, G.S., Statford, J.G. And Bouchard J.
Necrosis. J. Roentgenol 72:953-960, 1954

20. El-Mahdi, A.M., Phillips, Lott, S.
The Role of Radiation Therapy in Pinealomas
Radiology. 103:407-412, 1972
21. Evers, W.TH. and Jastor, H.J.:
Brain Damage After X-Ray Therapy— Report of a case
Radiol. 40: 125-122, 197
22. Frankel, S.A. and Cerman, W.J.
Glioblastoma Multiforme: Review of 219 Cases with Regard to Natural History Pathology Diagnostic Methods, and Treatments
Neurosurg. 15:489-503, 1958
23. Hayer, T.P., Davis R.A., and Roventos A.
The Treatment of Pituitary Chromophobe Adenomas
Radiol. 98: 49-153, 1971
24. Horrax, G.
Benign Types of Brain Tumor; End Results (up to 20 years) with statistics of Mortality and Useful Survival
New England J. Med. 256:981-984, 1954
25. Jedlicka, Z. Chodounsky, Z. and Topol O.
Radiation Treatment Results in Brain Tumors
Neoplasma, 17:283-291, 1970
26. Johns, H.E. Cunningham J.R.
The Physics of Radiology Third Edition
Charles C. Thomas Publisher, Illinois, 1971
27. Kageyama, Naoki. M.D.
Ectopic Pinealoma in the Region of Optic Chiasm-Report of cases
J. Neurosurg. DEC.: 31,1971
28. Kane. W. and Aronson S.M.
Gangliomatous Maturation in the Cerebellar Meduloblastoma
Acta Neoropath 9:273-279, 1967
29. Kernohan, J.W. and Sayre, J.D.
Tumor of Central Nervous System, Atlas of Tumors Pathology
Armed. Force.
30. Kramer S.
Radiation Therapy in the Management of Brain Tumors in Children
Ann. N.Y. Acad. of Sci, 159:571-584, 1969
31. Kramer, S.
The Hazards of Therapeutic of the Central Nervous System
Clinical Neuro Surgery (The Congress of Neurological Surgeons, U.S.A.) Ch. 15:301-318, 1968
32. Kramer, S: Tumor Extent as a Determining Factor in Radiotherapy of Glioblastoma
Acta Radiol. Ther. Phys. Biol. 8:111, 1969
33. Lampert, P.W. and Davis, R.L.:
Delayed Effects Radiation on the Central Nervous System
Neurology, Minneap. 14:912-917, 1964
34. Légré, J. Amalric, R, et Padaut, J.
L'Irradiation des Glioblastomas Multiformes
Acta Radiol. Theraphys Biol. 8:118, 1969
35. Ley, A., Guitard, J.M. and Oliveras, C.
Surgical Management of Intercranial Gliomas
J. Neurosurg, 19:365-374, 1962
36. Maffey, W.E.
As Bases Anatomico-Patológicas da Neuratria e Psiquiatria Imprensa Metodista
Imprensa Metodista
São Paulo, 1951
37. Pallis, C.A., Louis, S. and Morgan R.L.
Radiation Myelopathy. *Brain* 84:460-479, 1961
- 37.A A. Poppen, J.L. and Marino Jr. R.
Pinealomas and Tumors of the Posterior Portion of the Third Ventricle
J. Neurosurg 4:357-364, 1968
38. Reynolds L.
Newer: Investigations of Radiation Effects and Their Clinical Applications
Roentgenol. Amer. J. 55:135-152, 1946
39. Russel, D.S., Rubinstein, L.H. Lumsden, C.E.
Pathology of Tumor of the Nervous System
Baltimore William and Wilkins, 1963, 2 and Ed.
40. Sheline, G.E., Boldrey, E.B., Karluberg, P. Phillips, T.L.
Therapeutic Considerations in Tumor Affecting the Central Nervous System; Oligodendrogliomas
Radiology 82:84-89, 1964

41. Shulz, M.D. Wang, Ghiu-Chen, Zinninger, C.F. and Teffet, M.
Radiotherapy of Intracranial Neoplasma with a Special Section on the Radiotherapeutic Management of Central Nervous System Tumors Children.
Prog. Neurol. Surg. 2:318-370, 1968
42. Spiers, F.W.
Materials for Depth Dose Measurement.
Brit. J. Radiol. 16:90, 1943
43. Stemberg, B. And Moberg, A.
Radiotherapy of Intracerebral Astrocytomas
Acta Radiol. (Therapy) 10:27-32, 1971
44. Wilson, S.B.
Medulloblastomas Current Views Regarding the Tumor and its Treatment
Oncol. 24:273-290, 1970
45. Zacks, S.L.
Atlas of Neuro Pathology
Harcen & Row Publishers
New York, Euston, San Francisco, London
46. Zimmerman, H.M. Metsky, M.C. Davidoff L.M.
Atlas of Tumors of the Nervous System
Lea & Febiger
Philadelphia, 1956
47. Zulch, K.J.
Biologie and Pathology der Hirngeschwulst in Handbuch der Neuro Chirurgie
Edited By H. Olivecrona and W. Tonnisi
Springer, Berlin, vol. 3, 1956