Ana Carolina Pires de Rezende

**IRRADIAÇÃO VENTRICULAR COM INTENSIDADE MODULADA EM
TUMORES GERMINATIVOS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL NA
INFÂNCIA**

Dissertação apresentada à Sociedade
Beneficente Israelita Brasileira Albert
Einstein, para obtenção do Título de Mestra
em Ciências da Saúde.

São Paulo

2016

Ana Carolina Pires de Rezende

**IRRADIAÇÃO VENTRICULAR COM INTENSIDADE MODULADA EM
TUMORES GERMINATIVOS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL NA
INFÂNCIA**

Dissertação apresentada à Sociedade
Beneficente Israelita Brasileira Albert
Einstein, para obtenção do Título de Mestra
em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Nelson Hamerschlak

Coorientador: Prof. Dr. Eduardo Weltman

São Paulo

2016

R467i

Rezende, Ana Carolina Pires de
**Irradiação ventricular com intensidade modulada em tumores
germinativos do sistema nervoso central na infância** / Ana Carolina
Pires de Rezende. -- São Paulo, 2016.
xi, 32 f., il.

Dissertação (Mestrado) – Sociedade Beneficente Israelita Brasileira
Albert Einstein. Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein.
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Título em inglês: *Whole ventricle irradiation with intensity modulated
radiation therapy for central nervous system germ cell tumors.*

1. Neoplasias embrionárias de células germinativas. 2. Radioterapia de
intensidade modulada. 3. Germinoma. 4. Neoplasias do sistema nervoso
central. 5. Criança.

NLM - QZ 310

Elaborada pelo Sistema Einstein Integrado de Bibliotecas

SOCIEDADE BENEFICENTE ISRAELITA BRASILEIRA ALBERT EINSTEIN

Coordenador do Curso de Pós-Graduação: Prof. Dr. Luiz Vicente Rizzo

Ana Carolina Pires de Rezende

**IRRADIAÇÃO VENTRICULAR COM INTENSIDADE MODULADA EM
TUMORES GERMINATIVOS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL NA
INFÂNCIA**

Presidente da banca: Prof. Dr. Nelson Hamerschlag

BANCA EXAMINADORA

Membros titulares

Prof. Dr. Vicente Odone Filho

Prof. Dr. Roberto Araújo Segreto

Membros suplentes

Profa. Dra. Patrícia Bailão Aguilar

Prof. Dr. Reynaldo Garcia de Jesus Filho

Aprovada em: 19/12/2016.

Cada pessoa deve trabalhar para o seu aperfeiçoamento e, ao mesmo tempo,
participar da responsabilidade coletiva por toda humanidade.

Marie Currie

Viva como se fosse morrer amanhã. Aprenda como se fosse viver para sempre.

Mahatma Gandhi

Dedicatória

Ao meu filho querido, Luca de Rezende Montanari, concebido durante o período do meu mestrado, por me ensinar através do mais puro amor o verdadeiro significado da vida.

Ao meu marido, Leonardo Baena Montanari, com muito amor, por tudo que construímos juntos, pela dedicação e apoio ao meu projeto acadêmico e pessoal.

Aos meus pais, José Roberto Niceto Rezende e Maria Liseta Pires Rezende, fontes de inspiração constante, presentes e amorosos em todas as horas, exemplos de dignidade e integridade, responsáveis por toda a minha dedicação e inspiração para os estudos.

À minha querida irmã, Andrea Pires de Rezende, amiga amorosa e parceira nessa vida.

Aos meus inspiradores e amorosos avós, Lourdes do Anjos, Anita Niceto e Ângelo José Pires, exemplos de determinação e de dedicação na criação dos meus pais, por acreditarem e se orgulharem tanto de mim desde de infância.

Aos meus amigos queridos, por todos os momentos de apoio e de aceitação de minha ausência.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof. Dr. Nelson Hamerschlak, um grande homem e profissional, querido e muito admirado por todos no meio da Onco-Hematologia. Agradeço a honra e a oportunidade de ter compartilhado de sua sabedoria e de ter seu apoio e confiança em todo esse processo.

Ao meu coorientador, Prof. Dr. Eduardo Weltman, por todo o conhecimento compartilhado, integridade e inspiração. Um grande mestre admirado e reconhecido na Rádio-Oncologia e Oncopediatria nacionais. Agradeço pelo grande incentivo, parceria na concretização deste trabalho e pelo apoio pessoal em todos os momentos.

Ao querido amigo Dr. Michael Jenwei Chen, profissional dedicado e comprometido no atendimento dessas crianças, pelo apoio, trabalho e contribuição nesse estudo.

Aos meus queridos amigos e colegas de profissão Dra. Juliana Karassawa Helito e Dr. Icaro Thiago de Carvalho por todo o suporte, ajuda e amizade em nesse percurso.

À Profa. Dra. Patrícia Bailão Aguiar, uma mulher forte e inteligente, por todas as suas palavras de incentivo, coragem e apoio desde a residência e ao longo desse trabalho.

À equipe de física-médica e de dosimetria do Departamento de Radioterapia do Hospital Israelita Albert Einstein, por sua amizade, todo seu profissionalismo e empenho técnico no tratamento dos nossos pacientes.

À todos os membros do departamento de Radioterapia do Hospital Israelita Albert Einstein, pela dedicação e carinho com qual sempre cuidaram das crianças desse estudo.

À equipe de Neuro-Oncologia do IOP-GRAACC, por todo carinho no tratamento dessas crianças, competência e parceria na realização desse projeto.

Aos pacientes, motivos principais da realização deste estudo.

Sumário

Dedicatória	vi
Agradecimentos.....	vii
Listas de figuras	ix
Listas de tabelas e quadros.....	x
Resumo	xi
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Epidemiologia	1
1.2 Patogênese	1
1.3 Classificação	2
1.4 Apresentação clínica	4
1.5 Diagnóstico.....	5
1.6 Tratamento	6
1.7 Objetivos.....	11
2 MÉTODOS	12
2.1 Desenho do estudo	12
2.2 Critérios de inclusão e exclusão	12
2.3 Tratamento	13
2.4 Definições e desfechos.....	15
2.5 Análise estatística.....	15
3 RESULTADOS	16
4 DISCUSSÃO	23
5 CONCLUSÕES	28
6 REFERÊNCIAS	29
Abstract	

Listas de figuras

Figura 1. Campos de radioterapia num tratamento com técnica convencional de neuroeixo.....	8
Figura 2. Volumes de radioterapia e distribuição de dose num tratamento com: A) irradiação com técnica convencional de crânio-total com reforço de dose em leito tumoral. B) irradiação ventricular conformacional-3D com reforço de dose em leito tumoral. (Em azul, isodose de 30 Gy, em verde, de 40 Gy e, em vermelho, de 50 Gy) ..	9
Figura 3. Volumes de tratamento e distribuição de dose com irradiação do sistema ventricular usando IMRT com reforço de dose em leito tumoral (Em azul isodose de 20Gy, em verde de 25Gy e em vermelho de 36Gy) ..	10
Figura 4. Curva de sobrevida dos pacientes tratados no estudo ..	19
Figura 5. Curva de sobrevida livre de doença dos pacientes tratados no estudo.....	19
Figura 6. Relação entre o tipo histológico e as recidivas ..	20
Figura 7. Representação dos volumes de tratamento do segundo curso de radioterapia com somatória das doses de neuroeixo com reforço de dose em sítios de recidiva encefálica à esquerda e do reforço de dose em coluna torácica à direita. (Em azul, isodose de 25 Gy, em verde, de 45 Gy e, em vermelho, de 60 Gy) ..	21

Listas de tabelas e quadros

Tabela 1. Tipos histológicos e relação com marcadores tumorais em tumores de células germinativas do sistema nervoso central	3
Tabela 2. Esquemas de quimioterapia utilizados conforme o tipo histológico	13
Tabela 3. Principais características.....	18
Quadro 1. Classificação dos tumores de células germinativas do sistema nervoso central por grupos de risco	4
Quadro 2. Características gerais dos 20 pacientes estudados.....	17
Quadro 3. Descrição do padrão das recidivas	22

Resumo

Objetivo: Determinar a sobrevida global dos pacientes portadores de tumores de células germinativas do sistema nervoso central tratados com quimioterapia seguida de irradiação ventricular total com modulação da intensidade do feixe, determinar sua sobrevida livre de recidiva da doença e descrever o padrão das recidivas e o impacto da radioterapia de resgate no controle da doença recidivada. **Métodos:** Estudo transversal retrospectivo por levantamento de prontuários dos pacientes portadores de tumores de células germinativas do sistema nervoso central tratados com irradiação ventricular total com modulação da intensidade do feixe no período de 2004 a 2014. **Resultados:** A idade mediana foi de 12 anos, com 16 pacientes do sexo masculino e 4 do feminino; a localização do tumor foi pineal em 8 pacientes, suprassellar em 7, pineal e suprassellar em 5, sendo 16 deles com germinomas e 4 com tumores não germinomatosos. Todos foram tratados com irradiação ventricular total com intensidade modulada guiada por imagens diárias, sendo 70% deles em técnica de radioterapia com intensidade modulada em arco volumétrico. A dose mediana em ventrículos foi de 25,2 Gy (18 Gy a 30,6 Gy) e a dose mediana no leito tumoral foi de 36 Gy (30 a 54 Gy). O tempo de seguimento mediano pós-radioterapia foi de 57,5 meses. No período do estudo, foram observadas 3 recidivas (2 tumores não germinomatosos e 1 germinoma que recidivou como não germinomatoso). Entre elas, um único óbito pela doença, com os outros 2 casos resgatados com sucesso com quimioterapia e irradiação de eixo crânio-espinhal, sendo a probabilidade de sobrevida em todo seguimento de 95% e de sobrevida livre de doença de 85%. **Conclusão:** Os resultados deste estudo sugerem que o uso combinado de quimioterapia seguida de irradiação do sistema ventricular com intensidade modulada em baixas doses apresenta grande efetividade na cura destas crianças, permitindo tratamento de resgate com irradiação crânio-espinhal com baixos índices de toxicidade.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia

Os tumores de células germinativas (TCG) do sistema nervoso central (SNC) constituem um grupo raro e heterogêneo de neoplasias, formado por múltiplos subtipos histológicos que possuem perfis prognósticos diferentes. Na Europa e América do Norte, representam entre 2,5 e 4,4% dos tumores cerebrais pediátricos, enquanto em países asiáticos, essa incidência sobe para 11%. Mesmo nos Estados Unidos, indivíduos de ancestralidade asiática têm risco de duas a três vezes maior de apresentarem essa neoplasia. Seu pico de incidência ocorre entre 10 e 12 anos, com predominância masculina 2 a 3 vezes mais frequente do que em mulheres.⁽¹⁻⁴⁾

A melhor informação estatística epidemiológica brasileira de que dispomos provém de uma única instituição (Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo), na qual foram relatados 1.195 casos de tumores pediátricos em SNC de 1974 a 2003, sendo 38 (3,6%) deles classificados como TCG-SNC.⁽²⁾

1.2 Patogênese

A patogênese dos TCG extragonadais, assim como dos TCG-SNC, ainda não está clara. Existem duas principais teorias, ambas pobres em dados objetivos, não nos permitindo afirmar qual seria a mais coerente. A primeira hipótese seria a de que os TCG extragonadais seriam derivados de células germinativas primordiais que não conseguem completar a migração normal ao longo da crista urogenital para as gônadas durante o desenvolvimento embrionário, seja por uma anormalidade na própria célula germinativa primordial ou em seu microambiente. A segunda hipótese advoga que as células germinativas transformadas nas gônadas seriam submetidas a um processo de migração reversa. Esta teoria é corroborada por dados genéticos que sugerem que os TCG extragonadais e TCG testiculares compartilham uma célula de origem comum.^(5,6)

Os esforços na investigação sobre a patogênese molecular dos TCG intracranianos têm se intensificado. Antes dessas iniciativas, as anormalidades mais

descritas foram as isocromossomoses do 12p e as mutações de ganho de função do KIT. Em um estudo colaborativo internacional, 62 casos de TCG intracranianos foram analisados usando-se técnicas de sequenciamento de última geração. A análise confirmou muitas das alterações descritas anteriormente e várias anormalidades novas que podem ter potencial terapêutico. Em geral, 53% dos tumores nutriam mutações somáticas em pelo menos um dos genes envolvidos nas vias de sinalização do KIT/RAS ou AKT/mTOR. A emergência dessas informações genômicas oferece a promessa de que terapias alvo podem ser úteis em tumores de células germinativas intracranianos refratários ou como parte de uma estratégia para reduzir ainda mais as doses de quimioterapia e radiação em alguns pacientes recém-diagnosticados.⁽⁷⁾

1.3 Classificação

A Organização Mundial de Saúde classifica os TCG-SNC em dois subgrupos histológicos de alto valor prognóstico: germinomas puros e tumores de células germinativas não germinomatosos (TCGNG). Os germinomas puros são mais comuns, representando cerca de dois terços dos TCG-SNC, e têm prognóstico mais favorável. Histologicamente são compostos por grandes células indiferenciadas poligonais com citoplasma abundante, dispostas em ninhos separados por faixas de tecido conjuntivo. Os TCGNG contemplam todos os TCG com algum componente germinativo de malignidade e/ou qualquer tumor que secrete alfafetoproteína (AFP) ou níveis altos (>100-200 IU) de β -gonadotrofina coriônica humana (β -HCG). Sua aparência histológica varia dependendo dos tipos de células específicas presentes. Pequenos infiltrados linfocitários estão muitas vezes presentes e podem obscurecer o diagnóstico, especialmente em biópsias com amostras pequenas.⁽⁸⁾

Outra forma de subdivisão seria em tumores que secretam ou não secretam marcadores. A presença ou ausência de marcadores de proteína específicos, produzidos e/ou secretados por células tumorais, têm sido extremamente importantes no diagnóstico dos tumores de células germinativas. Em níveis elevados, esses marcadores podem ser medidos no soro, porém, seus níveis no líquido cefalorraquidiano (LCR) são uma medida mais sensível e confiável da presença do tumor.⁽³⁾ Na tabela 1, observamos com mais clareza a composição histológica desses subgrupos e sua relação com os marcadores tumorais.

Tabela 1. Tipos histológicos e relação com marcadores tumorais em tumores de células germinativas do sistema nervoso central

Tipo de tumor (TCG-SNC)	Marcador	
	β -HCG	AFP
Germinoma puro	-/+ (baixo)	-
Germinoma (sinciciotrofoblástico)	+	-
Tumor do seio endodérmico (<i>yolk sac tumor</i>)	-	++
Coriocarcinoma	++	-
Carcinoma embrionário	-/+	-/+
TCG misto	+/-	+/-
Teratoma maduro	-	-
Teratoma imaturo	+/-	+/-

β -HCG: β -gonadotrofina coriônica humana, AFP: alfafetoproteína.

Fonte: Traduzido e adaptado de Echevarría ME, Fangusaro J, Goldman S. Pediatric central nervous system germ cell tumors: a review. *Oncologist*. 2008;13(6):690-9.⁽³⁾

A AFP é um marcador de células do saco vitelínico (*yolk sac*) e está presente em tumores do seio endodérmico. A β -HCG é produzida por tecido trofoblástico normal, na placenta, e por coriocarcinomas. Baixos níveis de β -HCG têm sido detectados em vários tumores, sendo ela considerada um marcador de malignidade não específico. Isso pode limitar a especificidade diagnóstica da β -HCG para coriocarcinomas e TCGNG. A discreta elevação da β -HCG tem sido notada na forma do germinoma sinciciotrofoblástico.⁽⁹⁾

No Japão, os TCG-SNC também são classificados por risco: bom prognóstico, prognóstico intermediário e prognóstico ruim (Quadro 1). Os germinomas puros e teratomas maduros constituem o grupo de baixo risco, contando com sobrevida global superior a 90%. O coriocarcinoma, o tumor de seio endodérmico, o carcinoma embrionário, e o TCG misto (composto principalmente por essas três histologias) estão no grupo de alto risco, com todos os outros tumores incluídos no grupo de risco intermediário. Os pacientes nos grupos de risco intermediário e alto risco possuem pior prognóstico com taxas de sobrevida global de aproximadamente 70 e 40%, respectivamente.^(8,10)

Quadro 1. Classificação dos tumores de células germinativas do sistema nervoso central por grupos de risco

Bom prognóstico
a. Germinoma puro
b. Teratoma maduro
Prognóstico intermediário
a. Germinoma com níveis elevados de β -HCG
b. Germinoma extenso ou multifocal
c. Teratoma imaturo
d. Teratoma com transformação maligna
e. Tumores mistos compostos por germinomas ou teratomas
Prognóstico ruim
a. Coriocarcinoma
b. Tumores do seio endodérmico (<i>yolk sac tumors</i>)
c. Carcinoma embrionário
d. TCGNG mistos (compostos basicamente de coriocarcinoma, tumor do seio endodérmico ou carcinoma embrionário)

β -HCG: β -gonadotrofina coriônica humana; TCGNG: tumores de células germinativas não germinomatosos.

Fonte: Traduzido e adaptado de Echevarría ME, Fangusaro J, Goldman S. Pediatric central nervous system germ cell tumors: a review. *Oncologist*. 2008;13(6):690-9.⁽³⁾

1.4 Apresentação clínica

O padrão da apresentação clínica está totalmente relacionado à localização do tumor, suas dimensões e a idade da criança. A grande maioria dos TCG-SNC surge quase que exclusivamente a partir de locais de linha média. Os dois locais mais frequentes são a glândula pineal e a região suprasselar, sendo que tumores da pineal ocorrem quase duas vezes mais que os suprasselares. TCGs intracranianos também podem surgir nos gânglios da base, tálamo, hemisférios cerebrais e cerebelo.⁽¹¹⁾ Em 5 a 10% dos casos, esses tumores podem aparecer em ambas regiões (pineal e suprasselar) ou em forma de múltiplos nódulos disseminados ao longo do terceiro ventrículo.⁽¹²⁾

TCG-SNC suprasselares geralmente causam disfunção hipotálamo-hipofisária, que comumente inclui diabetes *insipidus*, mas que também podem cursar com atraso no desenvolvimento sexual ou puberdade precoce, hipopituitarismo e/ou atraso isolado do crescimento. Tumores suprasselares também podem causar anormalidades oftalmológicas, tais como diminuição da acuidade visual por compressão do nervo óptico e/ou do quiasma, além de déficit de campos visuais (classicamente, hemianopsia bitemporal). Alguns sintomas podem ser sutis e crônicos, sendo esses tumores diagnosticados incidentalmente em exames de imagem realizados por razões não relacionadas.^(13,14)

Os TCGs na região pineal, independentemente do tipo histológico, costumam se apresentar com hidrocefalia, uma constelação notável de sintomas visuais (incluindo insuficiência do olhar superior, pupilas que reagem melhor à acomodação do que à luz, retração palpebral e convergência ou retração nistagmo - síndrome de Parinaud), obnubilação, sinais de via piramidal e ataxia. Pacientes com TCGNG tendem a ter tumores maiores e comprometimento neurológico mais grave no momento do diagnóstico, incluindo uma maior incidência de hidrocefalia e disfunção visual. Endocrinopatias raramente estão associadas com tumores de pineal no momento do diagnóstico, embora o diabetes *insipidus* seja por vezes observado, podendo indicar o envolvimento de células tumorais ocultas no quarto ventrículo e área suprassellar.⁽¹⁵⁾

Mesmo com a possibilidade de os TCG-SNC já estarem disseminados no momento do diagnóstico, sintomas ou sinais em medula espinhal ou de envolvimento cortical cerebral são incomuns. Ainda assim, cerca de 17% dos germinomas sem disseminação líquórica ao diagnóstico podem recidivar em LCR, enquanto que esse padrão pode chegar a 33% nos TCGNG.⁽¹⁶⁾

1.5 Diagnóstico

O diagnóstico dos TCG-SNC é baseado nos sintomas e sinais clínicos, marcadores tumorais, características de neuroimagem, citologia líquórica e/ou avaliações histológicas. As características radiográficas isoladas são incapazes de diferenciar confiavelmente um germinoma puro de um TCGNG de outros tumores. A precisão de ambos, o diagnóstico histológico inicial e o estadiamento são cruciais no estabelecimento do regime de tratamento apropriado. Em TCG mistos, por exemplo, as recomendações de tratamento e o prognóstico são ditados pelo componente mais maligno.⁽³⁾

A obtenção de uma amostra tecidual do TCG-SNC é necessária para o diagnóstico histológico específico e, assim, para se determinar qual o tratamento mais indicado, a menos que o procedimento cirúrgico não possa ser realizado com segurança. A cirurgia para obter o tecido para o diagnóstico é obrigatória para pacientes com LCR normal e marcadores (AFP e β -HCG) negativos no soro. Assim, um germinoma puro ou um teratoma maduro poderão ser distinguidos de outras lesões benignas ou malignas, incluindo um tumor neuroectodérmico primitivo (PNET) de

pineal, um ependimoma (localização pineal), craniofaringioma, histiocitose de células de Langerhans (localização supraselar), glioma de baixo grau, hamartoma, ou doença metastática de tumores extracranianos (qualquer localização).⁽¹⁷⁾

A avaliação radiológica para os TCG-SNC deve incluir ressonância magnética (RM) do cérebro, com e sem gadolínio, com cortes finos (espessura menor ou igual a 2,5mm). A RM de rastreamento da coluna vertebral deve ser obtida com imagens axiais, com enfoque em quaisquer regiões suspeitas para a doença. Punção lombar com a citologia do LCR e dosagem de AFP e β -HCG deve ser obtida com precaução, especialmente em crianças com tumores grandes de pineal ou aumento da pressão intracraniana potencialmente persistente pelo risco de herniação. AFP e β -HCG séricos também devem ser medidos.⁽¹⁸⁾

1.6 Tratamento

O tratamento dos TCG-SNC é controverso, sendo discutidos desde a decisão em se estabelecer a histologia, até o papel da cirurgia, parâmetros da radioterapia e papel da quimioterapia. Historicamente, o alto risco de morbidade e mortalidade cirúrgica levou à utilização de medidas de diagnóstico alternativas, tais como testes terapêuticos com uso de irradiação. Como os germinomas são notadamente radiosensíveis, se o tumor do paciente exibisse uma "boa" resposta à irradiação, visível em estudos de imagem, o diagnóstico de germinoma puro era feito e a radioterapia poderia prosseguir até a dose estar completa. Para os pacientes cujo tumor exibisse uma resposta "pobre" a um curso de irradiação, o diagnóstico de TCGNG, glioma, ou outro tumor seria estabelecido.⁽¹⁹⁾ Atualmente essa prática não é mais recomendada, visto que os avanços em abordagens cirúrgicas e uma melhor compreensão dos TCG-SNC permitiram técnicas de diagnóstico mais precisas e seguras.

A ressecção cirúrgica completa no momento do diagnóstico está formalmente indicada apenas para pacientes com teratoma maduro confirmado histologicamente e com marcadores tumorais normais, uma vez que a cirurgia é curativa, não havendo necessidade de outras intervenções.^(8,20) Não existe benefício na ressecção tumoral radical nos germinomas, porém seu papel nos TCGNG localizados ainda não foi bem estabelecido; algumas séries grandes (com 60 a quase 200 pacientes) não foram capazes de confirmar se a ressecção macroscópica acrescenta

benefício ao tratamento de crianças com TCGNG intracraniano. Em vez de prosseguir com uma ressecção macroscópica inicial de um TCGNG, tal procedimento pode ser realizado de forma mais segura, com a redução do tumor após a realização de quimioterapia (QT) e/ou radioterapia (RT).^(10,21)

Para pacientes com tumores na região pineal que se apresentam com hidrocefalia, a descompressão cirúrgica dos ventrículos é necessária, muitas vezes com urgência. A colocação de uma derivação ventrículo-peritoneal ou drenagem ventricular externa pode proporcionar alívio. Uma terceira ventriculostomia endoscópica (TVE) é um método particularmente atraente, sendo uma alternativa de tratamento da hidrocefalia pelo desvio da vazão do LCR, ainda com a possibilidade de obtenção de uma biópsia sob visão direta. TVE também permite a inspeção do sistema ventricular e pode ser mais sensível do que a RM para detecção de focos metastáticos.⁽²²⁾ Com a evolução contínua da QT e RT para os TCG-SNC, o papel da neurocirurgia no diagnóstico e tratamento desses tumores também continua a ser discutido e reexaminado.⁽²³⁾

Sendo os germinomas altamente responsivos à radiação, obtemos resposta completa (RC) ao tratamento com o uso de irradiação exclusiva, atingindo taxas de sobrevida em cinco anos que superam os 90%. No entanto, as doses e os campos de radiação ideais permanecem controversos. Essas taxas de sobrevida excelentes permitem aos estudos atuais concentrar seus esforços na redução da intensidade do tratamento, minimizando seus efeitos tardios.^(8,24)

Tradicionalmente, os pacientes com germinomas recebiam pelo menos 50 Gy no leito tumoral precedidos por irradiação profilática adicional ao eixo crânio-espinhal (Figura 1). Porém, os efeitos tardios do tratamento desses grandes volumes com doses elevadas não são desprezíveis: observam-se níveis significativos de toxicidade neurocognitiva, endócrina e até mesmo ortopédica, com necessidade de reposição hormonal em cerca de 65% dessas crianças. Vários estudos têm utilizado a redução de dose em leito tumoral, mantendo as taxas de cura superiores a 90%.⁽²⁵⁾ O padrão de recaída após irradiação de eixo crânio-espinhal comparada à irradiação de volumes menores, seja em todo o encéfalo ou apenas no sistema ventricular, não se mostrou significativamente diferente (Figura 2). Esses estudos concluíram que a irradiação crânio-espinhal não é necessária para germinomas puros localizados.⁽²⁶⁾

Figura 1. Campos de radioterapia num tratamento com técnica convencional de neuroeixo

Os TCGNG são menos radiosensíveis do que os germinomas puros e seu prognóstico com uso isolado de irradiação em eixo crânio-espinhal é muito ruim, com taxas de sobrevida global em 5 anos na faixa de 30 a 50%, e com altos índices de recidiva até 18 meses após o diagnóstico. Seu tratamento padrão é composto por uma combinação de QT e RT, ainda com alguma incerteza quanto ao volume de irradiação apropriado (ventrículos, todo o encéfalo ou crânio-espinhal).⁽⁸⁾

Estudos foram conduzidos na tentativa de diminuir a intensidade do tratamento dessas neoplasias, tanto com a introdução de QT associada a volumes de RT restritos ao leito tumoral como com o uso de QT exclusiva. Porém, os índices de recidiva da doença foram inadmissíveis com a omissão da RT (chegando a 48%) e o uso de irradiação em volumes muito focais (apenas leito tumoral) resultou em altos índices de recidiva em regiões intraventriculares não irradiadas.^(21,27,28)

Em azul, isodose de 30 Gy, em verde, de 40 Gy e, em vermelho, de 50 Gy.

Figura 2. Volumes de radioterapia e distribuição de dose num tratamento com: A) irradiação com técnica convencional de crânio-total com reforço de dose em leito tumoral. B) irradiação ventricular conformacional-3D com reforço de dose em leito tumoral

A tendência atual de tratamento tem sido o uso de QT neoadjuvante (esquemas baseados em carboplatina e etoposídeo com ou sem ciclofosfamida), oferecendo-se aos pacientes com boa resposta a irradiação de todo sistema ventricular com reforço de dose no leito tumoral.^(29,30) Existem estudos ainda em andamento, como o ACNS1123 do Children's Oncology Group, COG (registrado no clinicaltrials.gov sob número NCT01602666), com o objetivo de reduzir ainda mais as doses de radiação para essas crianças sem comprometer os altos índices de cura. Porém, a previsão é que seus resultados preliminares estejam disponíveis apenas a partir do ano de 2024.

Considerando-se todos os esforços para redução dos volumes de tratamento e das doses de RT, o uso de recursos tecnológicos figura como elemento essencial na diminuição das toxicidades secundárias à radiação. A radioterapia com intensidade modulada (IMRT) é uma técnica de tratamento de alta precisão que possui a capacidade de entregar a dose de radiação prescrita muito bem conformada ao alvo (no caso, leito tumoral e ventrículos), poupando as estruturas adjacentes, reduzindo assim a quantidade de tecido normal que recebe radiação desnecessária.⁽³¹⁾ Dessa forma, quando comparada às técnicas de RT convencional ou conformacional tridimensional (RT-3D) (Figura 2), a IMRT mostra resultados muito superiores em termos de conformalidade, sendo amplamente utilizada para poupar órgãos sensíveis, reduzindo significativamente o volume dos hemisférios cerebrais que recebem radiação em doses baixas (Figura 3).⁽³²⁾

Estudos já demonstraram uma relação dose-dependente entre a irradiação cerebral e a diminuição da função cognitiva e do quociente intelectual.^(33,34)

Apesar de os TCG-SNC constituírem um grupo raro de neoplasias, já existem relatos de preservação das funções neurocognitivas, sociais e emocionais de pacientes pediátricos e adolescentes portadores de germinoma em SNC tratados com QT seguida de irradiação com técnica de IMRT com doses reduzidas em sistema ventricular.⁽³⁵⁾

Em azul isodose de 20Gy, em verde de 25Gy e em vermelho de 36Gy.

Figura 3. Volumes de tratamento e distribuição de dose com irradiação do sistema ventricular usando IMRT com reforço de dose em leito tumoral

Em fevereiro de 2003, o Departamento de Radioterapia do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), através do Instituto do Cérebro, firmou um convênio filantrópico com o Instituto de Oncologia Pediátrica e o Grupo de Apoio ao Adolescente e à Criança com Câncer (IOP-GRAACC) para a realização de radioterapia nas crianças advindas desse instituto. Desde então, foram tratadas 441 crianças através do convênio. Desses pacientes, 20 eram portadores de TCG-SNC. Neste estudo, reportamos os resultados do tratamento dessas crianças com QT neoadjuvante seguida de RT em sistema ventricular com técnica de IMRT, sendo este considerado o maior grupo nacional e latino-americano de TCG-SNC tratado com essa tecnologia.

1.7 Objetivos

1. Determinar a sobrevida global dos pacientes portadores de tumores de células germinativas do sistema nervoso central tratados com quimioterapia seguida de irradiação ventricular total com intensidade modulada do feixe;
2. Determinar a sobrevida livre de recidiva da doença;
3. Descrever o padrão das recidivas.

2 MÉTODOS

2.1 Desenho do estudo

Estudo retrospectivo realizado por levantamento de prontuários, de todos os 20 casos de pacientes portadores de TCG-SNC provenientes do IOP-GRAACC tratados com irradiação do sistema ventricular em técnica de IMRT no Serviço de Radioterapia Hospital Israelita Albert Einstein entre 2004 e 2014.

O estudo foi aprovado junto ao Comitê de Ética e Pesquisa sob o número 2665-16 e isento do Termo de Consentimento Livre Esclarecido por se tratar de pesquisa retrospectiva, que respeita o sigilo dos dados médicos contidos nos prontuários avaliados.

Sendo assim, foram coletadas informações a respeito do histórico clínico-oncológico dos pacientes, incluindo:

- Dados demográficos: idade, sexo;
- Dados clínicos: características do tumor (tipo histológico, localização, dimensões), dados cirúrgicos (quando aplicáveis), tipo de QT utilizada, resposta pós-QT e dados da RT;
- Evolução clínica pós-tratamento e dados das recidivas (quando aplicáveis);
- Desfechos sobrevida: data do diagnóstico e do último seguimento, data do óbito (se aplicável), causa de morte.

2.2 Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de inclusão

1. Portadores de TCG-SNC submetidos à irradiação ventricular com técnica de IMRT entre 2004 e 2014.

Critérios de exclusão

1. Incapacidade de determinar retrospectivamente os dados de tratamento que determinem seus desfechos clínicos;

2. Tratamento prévio de outra neoplasia em SNC com radioterapia cerebral ou em neuroeixo;
3. Idade superior a 18 anos quando do tratamento.

2.3 Tratamento

Todos os pacientes foram tratados com finalidade curativa, com QT neoadjuvante associada, em oito casos, à ressecção cirúrgica anterior à indicação de RT. Os esquemas de QT estão descritos na tabela 2.

Tabela 2. Esquemas de quimioterapia utilizados conforme o tipo histológico

Germinomas		
Ciclos 1 a 4	Carboplatina, 300 mg/m ² /dia	Dias 1 e 2
	Etoposídeo, 225 mg/m ² /dia	Dias 1 e 2
TCGNG		
Ciclos 1, 3 e 5	Carboplatina, 300 mg/m ² /dia	Dias 1 e 2
	Etoposídeo, 225 mg/m ² /dia	Dias 1 e 2
Ciclos 2, 4 e 6	Ciclofosfamida, 1,2 g/m ² /dia	Dias 1 e 2
	Etoposídeo, 225 mg/m ² /dia	Dias 1 e 2

A radioterapia foi realizada em todo o sistema ventricular, com uso da técnica de IMRT seguida de reforço de dose em leito tumoral. Apenas dois pacientes não receberam esse reforço.

Desde 2001, o Departamento de Radioterapia do HIAE vinha empregando a técnica de IMRT e, em 2010, foi o primeiro centro da América do Sul a implementar uma forma avançada de IMRT que realiza esse tratamento em arco volumétrico, o VMAT (*volumetric arc therapy*). Essa nova tecnologia garante a mesma precisão na distribuição de dose que o IMRT, com uma quantidade mais baixa de unidades monitoras e maior rapidez no momento da aplicação, fatores esses que tornam o tratamento pediátrico mais ágil e seguro. Desde então, os pacientes passaram a ser tratados com a nova técnica, utilizada, portanto, em todos os participantes deste estudo.

As doses prescritas, incluindo o reforço de irradiação no leito tumoral, foram determinadas pelo médico, sendo que as doses diárias variaram de 150 a 200 cGy, com cinco frações por semana, de segunda a sexta-feira. Todos os pacientes foram capazes de completar o plano de tratamento e receberam toda a dose de radiação inicialmente prescrita.

Antes do início do tratamento com RT, todos os pacientes foram submetidos a um procedimento de simulação com a confecção de uma máscara de imobilização termoplástica, moldada em suas faces e crânios, seguida de uma tomografia computadorizada (TC) desta área, com tomógrafo-simulador do modelo LightSpeed RT16 da General Eletrics. As imagens geradas foram transferidas para um sistema de planejamento computadorizado (Eclipse - Varian Medical Systems, Inc.), no qual foram fundidas digitalmente com as imagens de RM (pré e pós-QT). Com as imagens processadas, o médico rádio-oncologista delinea os volumes-alvo de tratamento e os órgãos de risco adjacentes a serem poupados pela radiação, tais como o quiasma óptico, nervos ópticos, medula espinhal, aparelhos auditivos e olhos.

O volume-alvo tumoral GTV (*gross target volume*) correspondeu à lesão primária detectada na primeira imagem diagnóstica de RM, assim como a qualquer doença residual que tenha permanecido após a terapia inicial, detectada em RM recente de reestadiamento. Nos casos de remissão completa após a quimioterapia e/ou cirurgia, o GTV correspondia, exclusivamente, ao local da lesão primária, detectado na primeira RM diagnóstica. Para o reforço de dose no leito tumoral, o CTV (*clinical target volume*) *boost* correspondeu ao GTV com margens adicionais de 1,0 a 1,5cm. Para a irradiação ventricular, o volume-alvo clínico CTV correspondeu a todo o sistema ventricular, com uma margem volumétrica adicional de 0,3 a 0,5cm somado ao CTV *boost*. Margens de 0,3 a 0,5cm foram aplicadas aos CTVs na definição de cada volume final de planejamento PTV (*planning target volume*).

Todos os tratamentos foram realizados com um acelerador linear de 6 MV de energia (23 EX; Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, Estados Unidos), com utilização da técnica de IMRT dinâmico (*sliding window*), com uma média de oito arranjos de feixe coplanares isocêntricos para a irradiação ventricular e com uma média de cinco arranjos de feixes coplanares isocêntricos para o reforço de dose na lesão primária. Naqueles tratados com VMAT, foi utilizada uma média de um a dois arcos volumétricos em 360°. Os planos foram calculados com o *software* Eclipse (Varian Medical Systems) de acordo com as prescrições médicas para os volumes-alvo, respeitando as restrições pré-estabelecidas nos histogramas de dose e volume (*dose volume histogram* - DVH) baseados no estudo de Emami et al.⁽³⁶⁾ Os controles de qualidade dosimétricos foram realizados com uso de câmara de ionização e portal dosímetro.

Uma vez iniciado o tratamento, como forma de garantir uma maior precisão de posicionamento e de localização do alvo, antes de cada aplicação de RT,

foram realizadas imagens em tempo real, radiografias digitalizadas e/ou tomografias integradas (Cone-Beam CT, Varian Medical Systems), seguindo os princípios da RT guiada por imagens, ou IGRT (*image guided radiation therapy*).

2.4 Definições e desfechos

Os desfechos analisados incluem sobrevida global, sobrevida livre de recidiva da doença, padrão das recidivas e impacto da RT de resgate (reirradiação) no controle da doença recidivada. Sobrevida global foi definida como sobrevida da data de diagnóstico até a data do óbito por qualquer causa, com os pacientes vivos no momento da análise sendo censurados. Sobrevida livre de recidiva de doença foi definida como sobrevida da data de diagnóstico até a data do diagnóstico da recidiva registrada em prontuário. O padrão das recidivas foi descrito conforme seu tipo histológico, apresentação radiológica e alteração dos marcadores séricos e/ou líquóricos. O impacto da RT de resgate foi avaliado com parâmetros radiológicos e normalização dos marcadores, quanto ao controle ou não da doença após a reirradiação.

2.5 Análise estatística

As características dos pacientes foram descritas com uso de medidas resumo, média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo para as variáveis quantitativas e frequências absolutas e relativas para as variáveis qualitativas.

As probabilidades de sobrevida global e a sobrevida livre de recidiva da doença foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier, com pacientes vivos no momento da coleta de dados sendo censurados.

3 RESULTADOS

A idade mediana dos pacientes no início da RT foi de 12 anos (variando de 6 a 18 anos); com 16 pacientes do sexo masculino e 4 do feminino; a localização do tumor foi pineal em 8 pacientes, suprasselar em 7 e pineal e suprasselar em 5. Todos possuíam diagnóstico anatomopatológico confirmado, com 16 pacientes diagnosticados como portadores de germinoma puro (sendo 1 deles com teratoma e microfocos de germinoma), 4 como tendo TCGNG (sendo 2 deles tumores mistos).

Todos os pacientes tinham somente doença local intracraniana, sem evidência de disseminação citológica em líquido cefalorraquidiano ou em imagem de RM de neuroeixo. Seis pacientes possuíam marcadores (β -HCG e/ou AFP) positivos em LCR ao diagnóstico.

Ao final da QT, 15 pacientes estavam em remissão completa da doença enquanto os 5 demais apresentavam lesão residual em leito tumoral intracraniano. Dois deles foram então submetidos a ressecção cirúrgica e, nos outros três, as lesões residuais foram consideradas compatíveis com teratoma.

Os 20 pacientes foram tratados com irradiação ventricular em IMRT, utilizando-se IGRT diário, sendo 70% deles em técnica de VMAT. Apenas dois deles não receberam reforço de dose, por impossibilidade técnica em se estabelecer o leito tumoral inicial. A dose mediana em campos ventriculares foi de 25.2 Gy (variando de 18 Gy a 30,6 Gy), e a dose mediana no leito tumoral foi de 36 Gy (de 30 a 54 Gy). O quadro 2 contém as características gerais dos 20 pacientes estudados e a tabela 3 resume esses dados.

Quadro 2. Características gerais dos 20 pacientes estudados

Pacientes	Idade	Sexo	Histopatologia	Marcador serico	LCR	LCR citolog.	Localização do tumor	Resposta pós-QT	Cirurgia	Volumes RT	Dose cGy (sist ventric/boost)	Técnica RT	Recidiva	Status	Complicações gerais
1	9	M	Germinoma	Negativo	Negativo	Negativa	Suprasselar até III ventrículo	Completa	Parcial (pré-QT)	Sist. ventric + boost	2340/3060	VMAT	Sim	Vivo-SED	Pan-hipo
2	8	F	Germinoma	Negativo	BHCG	Negativa	Suprasselar	Completa	Não	Sist. ventric + boost	2520/3600	VMAT	Não	Vivo-SED	Pan-hipo e diabetes insipido
3	18	M	Germinoma	Negativo	Negativo	Negativa	Pinel	Completa	Não	Sist. ventric + boost	2520/3600	VMAT	Não	Vivo-SED	Não
4	11	M	Germinoma	Negativo	BHCG	Negativa	Pinel e suprasselar	Incompleta	Não	Sist. ventric + boost	1800/3060	VMAT	Não	Vivo-SED	Diabetes insipido
5	12	M	Germinoma	Negativo	BHCG	Negativa	Suprasselar	Completa	Não	Sist. ventric + boost	2520/3600	VMAT	Não	Vivo-SED	Diabetes insipido
6	15	M	Germinoma	Negativo	Negativo	Negativa	Pinel e suprasselar	Completa	Não	Sist. ventric + boost	2520/3600	VMAT	Não	Vivo-SED	Pan-hipo e amaurose ao diagnóstico
7	14	M	TCGNG	AFP	AFP	Negativa	Pinel	Incompleta	NA (pós-QT)	Sist. ventric + boost	3060/5400	VMAT	Não	Vivo-SED	Não
8	16	M	Germinoma	Negativo	Negativo	Negativa	Pinel	Completa	Não	Sist. ventric + boost	1800/3060	VMAT	Não	Vivo-SED	Não
9	13	M	Germinoma	Negativo	Negativo	Negativa	Suprasselar e III ventrículo	Incompleta	NA (pós-QT)	Sist. ventric + boost	2520/4500	IMRT	Não	Vivo-SED	Pan-hipo
10	12	F	Germinoma	Negativo	Negativo	Negativa	Selar e suprasselar	Completa	NA (pré-QT)	Sist. ventric + boost	3060/4500	IMRT	Não	Vivo-SED	Pan-hipo e dyslipidemia
11	6	M	Germinoma	Negativo	Negativo	Negativa	Suprasselar e pinel	Incompleta	Não	Sist. ventric + boost	2340/3600	VMAT	Não	Vivo-SED	Pan-hipo
12	11	M	Germinoma	Negativo	Negativo	Negativa	Pinel	Completa	NA (pré-QT)	Sist. ventric + boost	2520/3600	VMAT	Não	Vivo-SED	Pan-hipo
13	8	M	Germinoma	Negativo	Negativo	Negativa	Pinel	Completa	NA (pré-QT)	Sist. ventric + boost	2200/3640	VMAT	Não	Vivo-SED	Não
14	7	M	Germinoma	Negativo	Negativo	Negativa	Suprasselar	Completa	Não	Sist. ventric + boost	2400/3000	IMRT	Não	Vivo-SED	Não
15	13	M	TCGNG	Negativo	Negativo	Negativa	Pinel	Completa	Total (pré-QT)	Sist. ventric + boost	3060/5400	IMRT	Não	Vivo-SED	Não
16	12	F	Germinoma	Negativo	Negativo	Negativa	Suprasselar Haste	Completa	Não	Sist. ventric	3000	IMRT	Não	Vivo-SED	Pan-hipo e baixa estatura
17	11	M	TCGNG	Negativo	AFP/BHCG	Negativa	hipofisaria/pin el	Completa	Não	Sist. ventric + boost	3060/5040	VMAT	Sim	Vivo-SED	Não
18	17	M	Germinoma	Negativo	Negativo	Negativa	Suprasselar	Completa	Parcial (pré-QT)	Sist. ventric	2520	IMRT	Não	Vivo-SED	Pan-hipo e deficit auditivo
19	8	F	TCGNG	AFP/BHCG	AFP/BHCG	Negativa	Suprasselar	Completa	Não	Sist. ventric + boost	2520/3600	VMAT	Sim	Óbito	Pan-hipo
20	14	M	Germinoma	Negativo	Negativo	Negativa	Suprasselar e pinel	Incompleta	Não	Sist. ventric + boost	2520/4500	IMRT	Não	Vivo-SED	Diabetes insipido

QT: quimioterapia; RT: radioterapia; TCGNG: tumores de células germinativas não germinomatosos; LCR: marcadores tumorais no líquido cefalorraquidiano; LCR citolog.: citologia no líquido cefalorraquidiano; volumes RT: volumes anatômicos que receberam radioterapia; sist. ventric: sistema ventricular; *boost*: reforço de dose de radioterapia no leito tumoral; VMAT: radioterapia de intensidade modulada em arco volumétrico; NA: Não avaliada extensão da ressecção cirúrgica; IMRT: radioterapia de intensidade modulada; SED: sem evidência de doença ativa; pan-hipo: pan-hipopituitarismo.

Tabela 3. Principais características

Variável	Descrição (n=20)
Sexo (masculino), n(%)	16(80)
Idade (anos)	
média (DP)	11,8(3,4)
mediana (mín.;máx.)	12(6;18)
Histopatologia, n(%)	
Germinoma	16(80)
TCGNG	4(20)
Marcador sérico, n(%)	2(10)
Marcador LCR, n(%)	6(30)
Cirurgia, n(%)	7(35)
Campo RT, n(%)	
sistema ventricular + leito tumoral	18(90)
sistema ventricular	2(10)
Dose (ventrículos)	
média (DP)	2.540(370,4)
mediana (mín.;máx.)	2.520(1.800;3.060)
Dose (leito tumoral)	
média (DP)	3.908,9(786)
mediana (mín.;máx.)	3.600(3.000;5.400)
Técnica, n(%)	
VMAT	14(70)
IMRT	6(30)
Recidiva, n(%)	3(15)

TCGNG: tumores de células germinativas não germinomatosos; LCR: líquido cefalorraquidiano; VMAT: radioterapia de intensidade modulada em arco volumétrico; IMRT: radioterapia de intensidade modulada; DP: desvio padrão; mín: mínimo; máx.: máximo.

O tempo de seguimento mediano pós-RT foi de 57,5 meses (26,4 a 127,9 meses). No período, foram observadas três recidivas, entre elas um único óbito pela doença, sendo a probabilidade de sobrevida em todo seguimento de 95% e a de sobrevida livre de doença, de 85% (Figuras 4 e 5). Dois pacientes recidivados tinham tumores do tipo TCGNG com marcadores séricos e em LCR positivos ao diagnóstico, enquanto o outro caso era originalmente um germinoma e recidivou como um TCGNG (Figura 6).

Figura 4. Curva de sobrevivida dos pacientes tratados no estudo

Figura 5. Curva de sobrevivida livre de doença dos pacientes tratados no estudo

TCGNG: tumores de células germinativas não germinomatosos.

Figura 6. Relação entre o tipo histológico e as recidivas

Todas as recidivas foram em neuroeixo com marcadores líquóricos positivos, sendo duas delas com imagem em RM de lesão presente tanto em medula espinhal quanto encefálica. As recidivas ocorreram nos primeiros 6 meses em 2 casos e somente após 16 meses no outro. Um desses pacientes com recidiva precoce em sítio tumoral primário era portador de um TCGNG que foi considerado respondedor lento em seu primeiro tratamento e representa o único caso que evoluiu a óbito neste estudo.

No momento do diagnóstico das recidivas, esses pacientes receberam novamente QT com esquemas baseados em cisplatina, etoposídeo e ifosfamida, sendo dois desses casos submetidos a transplante autólogo de medula óssea. Foram então reencaminhados à RT e receberam novo curso de irradiação com campos estendidos ao eixo crânio espinhal, com reforço de dose em lesões recidivadas visíveis à RM. Um dos casos está representado na figura 7.

Em azul, isodose de 25 Gy, em verde, de 45 Gy e, em vermelho, de 60 Gy.

Figura 7. Representação dos volumes de tratamento do segundo curso de radioterapia com somatória das doses de neuroeixo com reforço de dose em sítios de recidiva encefálica à esquerda e do reforço de dose em coluna torácica à direita

Nenhum dos pacientes apresentou toxicidade aguda ou tardia maior do que grau 1. Dois deles encontram-se vivos sem evidência de doença há 29 e 57 meses após o último curso de RT. Mais detalhes sobre os pacientes reirradiados são apresentados no quadro 3.

Quadro 3. Descrição do padrão das recidivas

Paciente	Histologia	Marcadores séricos ao diagnóstico	Marcadores LCR ao diagnóstico	1ºRT(Gy) vent/leito	Padrão da recidiva	2º RT (Gy) [†]	Status (SG)
1	Germinoma	Negativos	Negativos	23.4/30.6	TCGNG* LCR+ Coluna Encéfalo	RTCE = 25.2 Lombar = 30.6	Vivo SED (65m)
17	TCGNG	Negativos	AFP e β HCG	30.6/50.4	LCR+	RTCE = 36.0 Crânio = 18.0	Vivo SED (59m)
19	TCGNG	AFP e β HCG	AFP e β HCG	25.2/36.0	LCR+ Coluna Encéfalo	RTCE = 23.4 T7-8 = 36.0 SNC = 45.0	Óbito (28m)

1ºRT(Gy) vent/leito: primeiro curso de RT com doses em ventrículos e leito em tumoral em Gy; 2º RT (Gy): nova irradiação com doses em Gy; TCGNG: tumores de células germinativas não germinomatosos; LCR: líquido cefalorraquidiano; AFP: alfafetoproteína; β HCG: beta-gonadotrofina coriônica humana; RT: radioterapia; RTCE: radioterapia em eixo crânio espinhal; LCR+: líquido cefalorraquidiano com marcadores tumorais positivos; SED: sem evidência de doença. *paciente inicialmente diagnosticado como germinoma que recidivou como um TCGNG.

4 DISCUSSÃO

Os TCG-SNC são entidades raras para as quais ainda não existe consenso sobre a melhor abordagem de tratamento. Alguns estudos realizados nas últimas duas décadas sugerem fortemente a adição de QT como tratamento de primeira linha, antes da irradiação definitiva.⁽¹⁰⁾ Além de não haver nenhuma resposta final sobre o melhor protocolo de droga a ser combinado com a irradiação, um debate sobre a melhor gestão do uso da RT no controle loco-regional da doença continua em aberto. Mesmo cientes da alta responsividade dos germinomas à radiação com índices de sobrevida maiores que 90% com uso de RT exclusiva, estudiosos defendem que os efeitos colaterais habituais observados na irradiação de todo o encéfalo e neuroeixo são inaceitáveis.⁽²⁶⁾

Poucos estudos prospectivos randomizados foram publicados, sendo as decisões clínicas muitas vezes baseadas em estudos retrospectivos e dados históricos. O principal estudo ainda em andamento (ACNS1123 do COG), irá determinar prospectivamente se QT neoadjuvante seguida de RT em doses reduzidas em sistema ventricular conseguirá manter o excelente resultado histórico de tratamento dos TCG-SNC localizados.

Neste estudo, o esquema de tratamento é semelhante ao usado em nosso grupo, com QT neoadjuvante (baseada em carboplatina e etoposídeo para os germinomas puros, com associação de ifosfamida nos TCGNG), oferecendo-se aos pacientes com boa resposta a irradiação de todo sistema ventricular com reforço de dose no leito tumoral, chegando a 30,6 Gy em ventrículos, com 54 Gy em leito nos TCGNG e com 18 Gy a 30 Gy nos germinomas.

Os estudos disponíveis na literatura a respeito são muito heterogêneos, tanto em relação ao número de pacientes, como em suas condutas específicas para cada grupo de risco. Podemos citar como exemplo estudos mais robustos prospectivos fase II, como o SIOP CNSGCT 96, que, apesar de ser multi-institucional, envolvendo 12 países europeus, apresentou recrutamento difícil pela raridade da doença e também não randomizou os pacientes para inclusão nos grupos de tratamento, deixando essa escolha a critério médico ou da instituição que os recebeu. Outro grupo de grande importância é formado pelas séries japonesas, que, apesar de contarem com número relativamente grande de pacientes (pela maior

incidência nos países asiáticos), são compostas por grupos de risco muito distintos, com esquemas de tratamentos variáveis, contendo pacientes que recebem RT em volumes muito diferentes.^(7,10,21,37) Assim, mesmo sendo este um estudo retrospectivo, sem protocolo de dose previamente estabelecido, nossos resultados foram muito positivos, com probabilidade de sobrevida global de 95% e de sobrevida livre de doença de 85% num seguimento mediano pós-RT de aproximadamente cinco anos. Os resultados se referem a uma amostra de pacientes que recebeu protocolo de tratamento homogêneo: as crianças foram acompanhadas de forma homogênea pela mesma equipe de rádio-oncologistas e com o mesmo padrão de RT em alta tecnologia com IMRT guiada por imagens diárias com IGRT, visando minimizar ao máximo as doses em tecido encefálico normal.^(35,38-40)

Outros estudos em TCG-SNC com resultados relevantes na literatura mundial também têm uma média de 20 pacientes, devido à raridade da doença. Além disso, considerando não só a raridade da doença, mas também a grande dificuldade de acesso aos serviços de saúde em toda América do Sul, podemos considerar essa casuística muito representativa em nossa realidade nacional e continental, principalmente pelo fato de todas as crianças terem sido tratadas por via filantrópica e acompanhadas de forma homogênea pela mesma equipe de rádio-oncologistas e com o mesmo padrão de RT em alta tecnologia com IMRT guiada por imagens diárias com IGRT, visando minimizar ao máximo as doses em tecido encefálico normal.^(35,38-40)

Analisando nossos dois subtipos histológicos, como pertencentes de grupos de risco distintos, também obtivemos resultados positivos quando confrontados com séries de origem japonesa, canadense, norte-americana e europeias. Para os germinomas puros, observamos probabilidade de sobrevida global de 100% com sobrevida livre de recidiva de 93,75% comparáveis aos valores entre 97-100% e 89-96% observados na literatura. Para os TCGNG, encontramos sobrevida global de 75% com sobrevida livre de recidiva de 50%, contra uma variação de 68-75% e 60-68% respectivamente, resultados também comparáveis, porém, menos animadores, tratando-se de um grupo de pior prognóstico.^(10,21,37,38,40)

Em nosso seguimento, observamos três recidivas, sendo um germinoma que recidivou como não germinomatoso (provável coriocarcinoma) e as outras duas originalmente do tipo TCGNG com marcadores séricos e líquóricos positivos ao diagnóstico. Mesmo com nossa amostra limitada, esse dado chama a

atenção pelo fato de esses dois pacientes recidivados representarem 50% de todos os TCGNG (Figura 6), sendo que um deles, apesar de ter atingido resposta completa, foi considerado respondedor lento à QT neoadjuvante e foi o único óbito por doença registrado. Mesmo tendo resgatado as outras duas crianças com sucesso, com QT e um novo curso de RT com baixos índices de toxicidade, esse dado reforça a importância de uma seleção mais rígida em protocolos de RT com baixas doses e campos restritos ao sistema ventricular, principalmente aos pacientes portadores de TCGNG com características que sugiram pior prognóstico.

Uma publicação taiwanesa reviu 102 casos de tratamento de resgate em TCG-SNC recidivados, mostrando que tratamentos iniciais com volumes extensos e doses mais altas de RT tornam o resgate mais complicado. Esses tumores, quando recorrentes, têm alta sensibilidade à RT e/ou QT, de forma semelhante aos virgens de tratamento da doença, e esquemas combinados de QT com irradiação crânio-espinal em baixas doses são altamente eficazes na obtenção de controle de doença durável, com toxicidades agudas e tardias aceitáveis.⁽⁴¹⁾

Segundo o QUANTEC (*Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic*), grupo internacional de especialistas em rádio-oncologia que reviu e atualizou o uso de modelos de probabilidade para complicações clínicas em tecidos normais na radioterapia, possuir idade mais jovem é o fator de risco mais importante para o declínio neurocognitivo em crianças submetidas a RT craniana. Outros fatores de risco incluem o sexo feminino, a mutação de NF-1, a extensão da ressecção cirúrgica, a hidrocefalia, a QT concomitante (especialmente metotrexato), a localização do tumor e o volume de cérebro irradiado.⁽⁴²⁾

Os efeitos neurocognitivos da RT craniana em crianças têm sido estudados em vários cenários. Como profilaxia do SNC nas leucemias linfoblásticas agudas (LLA), o uso de 24 Gy de radiação em todo o encéfalo (associado à QT intratecal com metotrexato) tem sido relacionado com redução média de 13 pontos no quociente de inteligência (QI) em 5 anos após a RT, além de um pior desempenho escolar, pior percepção da auto-imagem e maiores índices de angústia psicológica em 15 anos após a RT.⁽⁴³⁾ As toxicidades relatadas têm sido menores (ou não detectadas), quando administradas doses de 14-18 Gy.⁽⁴⁴⁾ Em meduloblastoma, os QIs pós-RT foram 10-15 pontos melhores com doses em todo encéfalo de 23,4 Gy contra 36 Gy.⁽⁴⁵⁾ Outros estudos, porém não todos, também observaram uma resposta dose-dependente no intervalo de 18 a 36 Gy. Essas diferenças entre as conclusões dos estudos podem

ser explicadas pela incapacidade de casuísticas reduzidas de correlacionar as interações complexas entre a dose, o volume e a idade do paciente com um tempo mais longo de seguimento. Merchant et al. sugerem que diferentes regiões do cérebro, particularmente a área supratentorial, são importantes no desenvolvimento do declínio cognitivo associado à RT.⁽³⁴⁾

A constatação de que a IMRT é capaz de reduzir significativamente os volumes de hemisfério cerebral que recebem radiação é relevante não só para este grupo de pacientes com uma doença rara, mas também para outros pacientes pediátricos com outros tumores do SNC.⁽³²⁾ Dada a forma complexa, tamanho, e localização central do sistema ventricular, o PTV resultante costuma ser grande (em nossa população o tamanho do PTV englobando todo sistema ventricular com 1 a 1,5cm de margem, corresponde em média a 28% de todo o volume do SNC), e os hemisférios cerebrais poupados concentram grande quantidade da camada externa do tecido encefálico, região que abriga justamente o córtex cerebral. Como anteriormente discutido, a irradiação cerebral está associada com o declínio da função cognitiva relacionada à dose, e por conseguinte, os resultados mostrados aqui poderiam, por sua vez, estar associados com uma redução de tais riscos.

Atualmente, a RT com uso de feixe de prótons tem sido destacada como a técnica de escolha para o tratamento de tumores do SNC em crianças. Esse conceito deve-se ao fato de o perfil radiobiológico deste feixe ser capaz de depositar sua dose na profundidade desejada, diminuindo a dose de entrada, com quase nenhuma dose de saída, minimizando assim a irradiação de tecido saudável circunjacente. Mesmo com todo o otimismo e as expectativas gerados pela introdução dessa nova tecnologia, publicações recentes de avaliação cognitiva dessas crianças em comparação àquelas tratadas com fótons, em protocolos modernos, não demonstraram diferenças significativas de desempenho. Alternativamente, os protocolos de RT modernos com IMRT podem ser tão bem sucedidos em limitar a exposição ao tecido cerebral saudável circundante que os pacientes tratados nesses estudos desde 2002 não estão experimentando a magnitude de declínio neurocognitivo relatado em estudos mais antigos.⁽⁴⁶⁾ Dessa forma, podemos considerar que, mesmo sem a disponibilidade da tecnologia do feixe de prótons no Brasil, estamos tratando nossas crianças com técnicas modernas equivalentes no cuidado com a preservação de seu desempenho cognitivo, possivelmente sem comprometer sua qualidade de vida.

Enquanto aguardamos os resultados do *trial* em andamento ACNS1123 que validará se esta abordagem é segura em uma coorte maior de pacientes seguidos prospectivamente, nossa experiência poderá adicionar mais dados à literatura, apoiando o uso da QT neoadjuvante seguida de irradiação de todo sistema ventricular com reforço de dose em leito tumoral aos pacientes que se apresentam com doença localizada intracraniana.

5 CONCLUSÕES

Os resultados deste estudo, que tratou o maior grupo de crianças com TCG-SNC da América do Sul com alta tecnologia em um seguimento de 5 anos, sugerem que:

1. O uso combinado de quimioterapia seguida de irradiação do sistema ventricular com intensidade modulada do feixe em baixas doses apresenta grande efetividade na cura dessas crianças, atingindo índices de sobrevida global de 95%;

2. Sobrevida livre de doença de 85%;

3. Apenas três recidivas foram registradas, sendo que a única não resgatada com quimioterapia e novo curso de radioterapia era do tipo não-germinomatoso e foi considerada respondedora lenta já ao tratamento inicial. Critérios de resposta à quimioterapia neste esquema terapêutico devem ser rígidos para os tumores não-germinomatosos, a fim de que pacientes com qualquer fator de pior prognóstico possam ser tratados de forma mais intensa com volumes de radioterapia estendidos ao eixo crânio-espinhal.

6 REFERÊNCIAS

1. Rickert CH, Paulus W. Epidemiology of central nervous system tumors in childhood and adolescence based on the new WHO classification. *Childs Nerv Syst.* 2001;17(9):503-11.
2. Rosemberg S, Fujiwara D. Epidemiology of pediatric tumors of the nervous system according to the WHO 2000 classification: a report of 1,195 cases from a single institution. *Childs Nerv Syst.* 2005;21(11):940-4.
3. Echevarría ME, Fangusaro J, Goldman S. Pediatric central nervous system germ cell tumors: a review. *Oncologist.* 2008;13(6):690-9.
4. Poynter JN, Fonstad R, Tolar J, Spector LG, Ross JA. Incidence of intracranial germ cell tumors by race in the United States, 1992-2009: a potential link with autoimmune encephalitis? [abstract 2291]. *Cancer Res.* 2013;73(8 Suppl):2291. Lessons learnt from the European trials on CNS germ cell tumours [Proceedings of the 104th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research; 2013 Apr 6-10. Washington (DC) [cited 2013 Jun 6]. 2291. Available from: http://cancerres.aacrjournals.org/content/73/8_Supplement/2291.short.
5. Chaganti RS, Houldsworth J. Genetics and biology of adult human male germ cell tumors. *Cancer Res.* 2000;60(6):1475-82.
6. Chaganti RS, Rodriguez E, Mathew S. Origin of adult male mediastinal germ-cell tumours. *Lancet.* 1994;343(8906):1130-2.
7. Wang L, Yamaguchi S, Burstein MD, Terashima K, Chang K, Ng HK, et al. Novel somatic and germline mutations in intracranial germ cell tumours. *Nature.* 2014;511(7508):241-5.
8. Matsutani M, Sano K, Takakura K, Fujimaki T, Nakamura O, Funata N, et al. Primary intracranial germ cell tumors: a clinical analysis of 153 histologically verified cases. *J Neurosurg.* 1997;86(3):446-55.
9. Seregini E, Massimino M, Nerini Molteni S, Pallotti F, van der Hiel B, Cefalo G, et al. Serum and cerebrospinal fluid human chorionic gonadotropin (hCG) and alpha-fetoprotein (AFP) in intracranial germ cell tumors. *Int J Biol Markers.* 2002;17(2):112-8.
10. Matsutani M; Japanese Pediatric Brain Tumor Study Group. Combined chemotherapy and radiation therapy for CNS germ cell tumors--the Japanese experience. *J Neurooncol.* 2001;54(3):311-6.
11. Tamaki N, Lin T, Shirataki K, Hosoda K, Kurata H, Matsumoto S, et al. Germ cell tumors of the thalamus and the basal ganglia. *Childs Nerv Syst.* 1990;6(1):3-7.
12. Rich TA, Cassady JR, Strand RD, Winston KR. Radiation therapy for pineal and suprasellar germ cell tumors. *Cancer.* 1985;55(5):932-40.
13. Jennings MT, Gelman R, Hochberg F. Intracranial germ-cell tumors: natural history and pathogenesis. *J Neurosurg.* 1985;63(2):155-67.
14. Legido A, Packer RJ, Sutton LN, D'Angio G, Rorke LB, Bruce DA, et al. Suprasellar germinomas in childhood. A reappraisal. *Cancer.* 1989;63(2):340-4.
15. Packer RJ, Cohen BH, Cooney K. Intracranial germ cell tumors. *Oncologist.* 2000;5(4):312-

20.

16. Schild SE, Scheithauer BW, Haddock MG, Wong WW, Lyons MK, Marks LB, et al. Histologically confirmed pineal tumors and other germ cell tumors of the brain. *Cancer*. 1996;78(12):2564-71.

17. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*. 2007;114(2):97-109.

18. Felix I, Becker LE. Intracranial germ cell tumors in children: an immunohistochemical and electron microscopic study. *Pediatr Neurosurg*. 1990-1991;16(3):156-62.

19. Nakagawa K, Aoki Y, Akanuma A, Sakata K, Karasawa K, Terahara A, et al. Radiation therapy of intracranial germ cell tumors with radiosensitivity assessment. *Radiat Med*. 1992;10(2):55-61.

20. Sawamura Y, de Tribolet N, Ishii N, Abe H. Management of primary intracranial germinomas: diagnostic surgery or radical resection? *J Neurosurg*. 1997;87(2):262-6.

21. Calaminus G, Kortmann RD, Frappaz D, Alapetite C, Garrét ML, Ricardi U, et al. Final results of siop CNS GCT 96 protocol for intracranial localised and metastatic non-germinomatous germ cell tumors (NGGCT) [abstract]. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57(5):743-4.

22. Reddy AT, Wellons JC, Allen JC, Fiveash JB, Abdullatif H, Braune KW, et al. Refining the staging evaluation of pineal region germinoma using neuroendoscopy and the presence of preoperative diabetes insipidus. *Neuro Oncol*. 2004;6(2):127-33.

23. Souweidane MM, Krieger MD, Weiner HL, Finlay JL. Surgical management of primary central nervous system germ cell tumors: proceedings from the Second International Symposium on Central Nervous System Germ Cell Tumors. *J Neurosurg Pediatr*. 2010;6(2):125-30.

24. Shirato H, Nishio M, Sawamura Y, Myohjin M, Kitahara T, Nishioka T, et al. Analysis of long-term treatment of intracranial germinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;37(3):511-5.

25. Bamberg M, Kortmann RD, Calaminus G, Becker G, Meisner C, Harms D, et al. Radiation therapy for intracranial germinoma: results of the German cooperative prospective trials MAKEI 83/86/89. *J Clin Oncol*. 1999;17(8):2585-92.

26. Rogers SJ, Mosleh-Shirazi MA, Saran FH. Radiotherapy of localised intracranial germinoma: time to sever historical ties? *Lancet Oncol*. 2005;6(7):509-19.

27. Eom KY, Kim IH, Park CI, Kim HJ, Kim JH, Kim K, et al. Upfront chemotherapy and involved-field radiotherapy results in more relapses than extended radiotherapy for intracranial germinomas: modification in radiotherapy volume might be needed. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71(3):667-71.

28. da Silva NS, Cappellano AM, Diez B, Cavalheiro S, Gardner S, Wisoff J, et al. Primary chemotherapy for intracranial germ cell tumors: results of the third international CNS germ cell tumor study. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54(3):377-83.

29. Cappellano AM, Paiva P, Cavalheiro S, Dástoli P, Seixas MT, Silva NS. Treatment of intracranial germinoma: experience of a Brazilian institution [abstract]. *Neuro Oncol*. 2012;14(Suppl 1):i53.

30. Khatua S, Dhall G, O'Neil S, Jubran R, Villablanca JG, Marachelian A, et al. Treatment of

primary CNS germinomatous germ cell tumors with chemotherapy prior to reduced dose whole ventricular and local boost irradiation. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55(1):42-6.

31. Pirzkall A, Carol M, Lohr F, Höss A, Wannenmacher M, Debus J. Comparison of intensity-modulated radiotherapy with conventional conformal radiotherapy for complex-shaped tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;48(5):1371-80.

32. Chen MJ, Santos Ada S, Sakuraba RK, Lopes CP, Gonçalves VD, Weltman E, et al. Intensity-modulated and 3D-conformal radiotherapy for whole-ventricular irradiation as compared with conventional whole-brain irradiation in the management of localized central nervous system germ cell tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(2):608-14.

33. Silber JH, Radcliffe J, Peckham V, Perilongo G, Kishnani P, Fridman M, et al. Whole-brain irradiation and decline in intelligence: the influence of dose and age on IQ score. *J Clin Oncol*. 1992;10(9):1390-6.

34. Merchant TE, Kiehna EN, Li C, Shukla H, Sengupta S, Xiong X, et al. Modeling radiation dosimetry to predict cognitive outcomes in pediatric patients with CNS embryonal tumors including medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65(1):210-21.

35. O'Neil S, Ji L, Buranahirun C, Azoff J, Dhall G, Khatua S, et al. Neurocognitive outcomes in pediatric and adolescent patients with central nervous system germinoma treated with a strategy of chemotherapy followed by reduced-dose and volume irradiation. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57(4):669-73.

36. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;21(1):109-22.

37. Calaminus G. Lessons learnt from the European trials on CNS germ cell tumours [abstract]. *Br J Neurosurg*. 2013;27(4):e1-2..

38. Robertson PL, Jakacki R, Hukin J, Siffert J, Allen JC. Multimodality therapy for CNS mixed malignant germ cell tumors (MMGCT): results of a phase II multi-institutional study. *J Neurooncol*. 2014;118(1):93-100.

39. Cheng S, Kilday JP, Laperriere N, Janzen L, Drake J, Bouffet E, et al. Outcomes of children with central nervous system germinoma treated with multi-agent chemotherapy followed by reduced radiation. *J Neurooncol*. 2016;127(1):173-80.

40. Cahlon O, Dunkel I, Gilheeney S, Khakoo Y, Souweidane M, de Bragança K, et al. Craniospinal radiation therapy may not be necessary for localized nongerminomatous germ cell tumors (NGGCT) [abstract]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;90(1 Suppl):S723-4.

41. Hu YW, Huang PI, Wong TT, Ho DM, Chang KP, Guo WY, et al. Salvage treatment for recurrent intracranial germinoma after reduced-volume radiotherapy: a single-institution experience and review of the literature. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(3):639-47.

42. Lawrence YR, Li XA, el Naqa I, Hahn CA, Marks LB, Merchant TE, et al. Radiation dose-volume effects in the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3 Suppl):S20-7.

43. Hill JM, Kornblith AB, Jones D, Freeman A, Holland JF, Glicksman AS, et al. A comparative study of the long term psychosocial functioning of childhood acute lymphoblastic leukemia survivors treated by intrathecal methotrexate with or without cranial radiation. *Cancer*. 1998;82(1):208-18.

44. Waber DP, Queally JT, Catania L, Robaey P, Romero I, Adams H, et al. Neuropsychological outcomes of standard risk and high risk patients treated for acute lymphoblastic leukemia on Dana-Farber ALL consortium protocol 95-01 at 5 years post-diagnosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;58(5):758-65.
45. Mulhern RK, Kepner JL, Thomas PR, Armstrong FD, Friedman HS, Kun LE. Neuropsychologic functioning of survivors of childhood medulloblastoma randomized to receive conventional or reduced-dose craniospinal irradiation: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1998;16(5):1723-8.
46. Kahalley LS, Ris MD, Grosshans DR, Okcu MF, Paulino AC, Chintagumpala M, et al. Comparing intelligence quotient change after treatment with proton versus photon radiation therapy for pediatric brain tumors. *J Clin Oncol*. 2016;34(10):1043-9.

Abstract

Purpose: To evaluate the survival and recurrence patterns of patients with central nervous system germ cell tumors treated with chemotherapy followed by whole ventricle irradiation with intensity-modulated radiation therapy. **Methods:** In this cross-sectional study, based on medical records, all cases of central nervous system germ cell tumors treated with intensity-modulated radiation therapy in a private-public partnership were reviewed from 2004 to 2014. **Results:** Twenty children were included with a median age of 12 years, and 16 male patients. The tumor site was pineal in 8 patients, suprasellar in 7, pineal and suprasellar in 5; 16 were germinomas and 4 were non-germinomatous tumors. All patients were treated with intensity-modulated radiation therapy guided by daily images; 70% with intensity-modulated radiation therapy in volumetric arc technique. The median dose of the whole-ventricle was 25.2 Gy (30.6 Gy to 18 Gy) and the median dose on the tumor bed boost was 36 Gy (30-54 Gy). The median post-radiotherapy follow-up time was 57.5 months. There were 3 recurrences (2 non-germinomatous tumors and 1 germinoma that recurred as a non-germinomatous), with 1 death from the disease, and the other 2 cases successfully rescued with chemotherapy and craniospinal irradiation. The probability of overall survival at five years was 95% and disease-free survival was 85%. **Conclusion:** The results suggest that the combined use of chemotherapy followed by whole ventricle irradiation with intensity-modulated radiation therapy at low doses is effective in controlling localized disease and allows salvage craniospinal irradiation with acceptable toxicity.