



Consenso para el Tratamiento de las Metástasis Cerebrales

Alejandra Rabadán (Neurocirugía), Blanca Diez (Neurooncología), Ana María Martínez (Terapia Radiante), Julio Antico (Neurocirugía), Patricia Saidón (Neurología), Silvia Christiansen (Neuropatología), Galeno Rojas (Neurología)

**CAPÍTULO DE NEUROONCOLOGÍA.
SOCIEDAD ARGENTINA DE
CANCEROLOGÍA. ASOCIACIÓN MÉDICA
ARGENTINA (AMA)
CAPÍTULO DE TUMORES. ASOCIACIÓN
ARGENTINA DE NEUROCIRUGÍA (AANC)**

ABSTRACT

The advancement in oncology therapies has made brain metastases treatment a major factor influencing the survival time and quality of life of patients with cancer. Although there are numerous publications on the issue, there is not yet to be consensus regarding the best strategy for treatment, which is probably due to population heterogeneity in terms of functional status, type of neoplasia, control of the systemic disease, and the number and localization of the lesions in the central nervous system. Our objective is to present general recommendations based on rational analysis in order to guide the practical management of brain metastases. With this purpose, a multidisciplinary team composed by neurosurgeons, neurooncologists, neuropathologist, radiotherapist and neurologists was brought together, conducting a thorough search, in English and Spanish, for publications in PubMed from 1980 to July 2006 (the starting period was set at the beginning of use of RM in medical practice). Review and original articles with $n=$ or >20 were selected. Also, book chapters of renowned authors in the different consulted areas were included. The assessment of the literature, in addition to the experience of the authors allowed for the development of the



"Consensus for the Treatment of Brain Metastases". Finally, the authors expect the present work will contribute to the multidisciplinary approach for the management of brain metastases with simple and practical recommendations, and probably stimulating future developments in this field.

Abreviaturas utilizadas:

ASA: Score de Riesgo Anestésico American Society of Anesthesiologists

BHE: Barrera Hemato-encefálica

KPS: Score de Karnofsky

MTS: Metástasis

RCH: Radioterapia Estereotáctica Conformacional Hipofraccionada

RCT: Radioterapia Cráneo Total

RM: Resonancia Magnética

RPA: Recursive Partitioning Analysis

RTOG: Radiation Therapy Oncology Group

SNC: Sistema Nervioso Central

TAC: Tomografía Axial Computada

1. GENERALIDADES

Los estudios de autopsias han demostrado que alrededor del 25% al 40% de los pacientes que tienen cáncer presentan enfermedad metastásica cerebral.^{5, 17} Los sitios de tumores primarios de origen más frecuentes son pulmón, mama, melanoma, gastrointestinal, riñón y tiroides.

La localización es en los hemisferios cerebrales en casi el 80% de los casos, 15% en el cerebelo y 5% en el tronco cerebral. Generalmente se ubican en la zona de transición entre la sustancia gris y la sustancia blanca, lo que ubica a las lesiones superficialmente. En cuanto al número pueden ser únicas o múltiples, y se reserva el término de metástasis (MTS) solitaria para los casos en los que no se encuentra ninguna otra lesión neoplásica fuera del Sistema Nervioso Central (SNC).¹⁹

Los síntomas más frecuentes son cefaleas en 40-50% de los pacientes, crisis convulsivas en 15-25%, déficit neurológico focal en el 40%, y

trastornos neurocognitivos en el 65% de los casos.¹⁰ Las MTS también pueden ser asintomáticas y descubiertas en el control del paciente con enfermedad neoplásica.¹²

Las MTS pueden ser sincrónicas con el diagnóstico del tumor de origen o metacrónicas. El tiempo de aparición o de progresión respecto del diagnóstico del tumor primario no afecta el pronóstico de la enfermedad metastásica cerebral, y por ende no es un factor que tenga influencia en la toma de decisiones terapéuticas.

Con respecto al diagnóstico, el advenimiento de la Tomografía Axial Computada (TAC) contrastada hizo pensar que las MTS eran únicas en el 50% de los tumores sólidos al momento del diagnóstico.²⁰ Pero los estudios de Resonancia Magnética (RM) con gadolinio refieren que se encuentran lesiones únicas en menos del 33% de los casos. Tal diferencia en la sensibilidad entre ambos estudios de imágenes es un indicador de lo inadecuado de la TAC para determinar el número de MTS o para detectar las muy pequeñas. Por lo tanto, la RM ha marcado un hito en el diagnóstico de las MTS cerebrales por su alto índice de especificidad y sensibilidad, y es en el momento actual el método de elección para la detección de estas lesiones. Permite definir sus características morfológicas, el número de las mismas, localización, relación con áreas elocuentes, efecto de masa, grado de edema perilesional, y/o hidrocefalia.^{4, 11} La RM con espectroscopia o el PET se reservan para lesiones de características atípicas en las imágenes o con una forma de presentación clínica inusual, al igual que en algunos casos con antecedentes de tratamiento radiante en los que la radionecrosis debería descartarse.

La sobrevida de un paciente con enfermedad metastásica cerebral está ligada a las posibilidades terapéuticas. Sin tratamiento la sobrevida es de alrededor de 4 semanas; con corticoides, se extiende a 8 semanas; con radioterapia se logran sobrevidas entre 3 y 6 meses; con terapia multimodal se logran medianas de sobrevida de hasta 16.4 meses con status neurológico satisfactorio y mejor calidad de vida.^{2, 3.}



6, 9,14,15,16,18,19 El tratamiento agresivo consistente en terapia multimodal de las MTS cerebrales ha demostrado claramente que mejora el status neurológico y el tiempo de sobrevida.^{5,7,8,9,13}

2. FUNDAMENTACIÓN DE LA REALIZACIÓN DEL CONSENSO

Con los avances en la terapia sistémica para el cáncer, el tratamiento de las MTS cerebrales ha pasado a ser el mayor determinante de la sobrevida de los pacientes así como también de la calidad de la misma.

Aunque se han publicado numerosos trabajos sobre el tema no existe consenso sobre la mejor estrategia de tratamiento, y los motivos son la gran heterogeneidad de la población en términos del status funcional, tipo de neoplasia, estado del control de la enfermedad sistémica, y la multiplicidad en número y localización de las lesiones metastásicas. Es nuestro objetivo poder aportar recomendaciones generales que sirvan para guiar la práctica, basándonos en un análisis racional.

Para ello se convocó a especialistas en los diferentes aspectos relativos al tratamiento de las MTS cerebrales, quienes analizaron la bibliografía obtenida mediante la búsqueda exhaustiva de las publicaciones aparecidas en PubMed desde 1980 a julio 2006 (el período se fijó en el inicio de la aplicación de la RM en la práctica médica asistencial); en idioma español e inglés; se seleccionaron artículos de revisión y artículos originales con $n = \text{ó} > a 20$. También se incluyeron algunos capítulos de libros de autores reconocidos de las especialidades consultadas. Con la revisión bibliográfica más los aportes de la propia experiencia de los autores se elaboró este "Consenso para el Tratamiento de las Metástasis Cerebrales".

Finalmente, este trabajo realizado en forma multidisciplinaria pretende contribuir al tratamiento de las MTS cerebrales mediante lineamientos prácticos y sencillos, al mismo tiempo que seguramente estimulará el desarrollo de

futuros emprendimientos.

3. TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

El primer paso cuando se ha diagnosticado un tumor cerebral presuntamente metastático es aliviar o prevenir los síntomas y complicaciones que puedan devenir del mismo hasta que se haya iniciado el tratamiento.

3.1. USO DE CORTICOIDES

El tratamiento habitual es el uso de corticoides para el manejo del edema cerebral vasogénico secundario a la disrupción de la barrera hemato-encefálica (BHE) que puede agravar los síntomas o aún ser responsable de ellos. La administración de dexametasona 16 mg/día es habitual, aunque dosis menores pueden ser efectivas, y en casos muy severos pueden administrarse 32 mg/día, siempre acompañado de protección gástrica. Las dosis son variables y se ajustan a la respuesta terapéutica que produce muy rápidamente un efecto beneficioso sobre los síntomas (entre 24-72 horas del inicio del fármaco) en aproximadamente el 75% de los pacientes.² La corticoterapia se mantiene con la menor dosis útil para evitar los numerosos efectos adversos para el enfermo hasta finalizar la terapéutica.⁴ Luego de la cirugía en general pueden discontinuarse en forma progresiva. En caso de radiocirugía, en ocasiones el edema puede persistir más tiempo y el requerimiento de corticoides puede prolongarse.¹ Rara vez puede presentarse un paciente con severa hipertensión endocraneana y riesgo vital, que requiera el uso de diurético osmótico como el manitol u otras medidas de rescate para el manejo de la hipertensión intracraneal.³

3.2. USO DE ANTICONVULSIVANTES

La epilepsia es una condición neurológica caracterizada por la recurrencia de crisis no provocadas. Una crisis epiléptica es un episodio estereotipado súbito que produce cambio en la actividad motora, sensación, comporta-



miento, emoción, memoria, o conciencia debido a una descarga electroclínica anormal en el cerebro. La epilepsia se diagnostica cuando existe recurrencia de las crisis, es decir cuando existen por lo menos más de dos episodios de crisis no provocadas.

La epilepsia no es una condición uniforme, sino que comprende diferentes tipos de crisis y síndromes epilépticos. La severidad depende del tipo de síndrome que presente el paciente. Las crisis pueden ser generalizadas o parciales. El tipo de crisis en las epilepsias parciales depende del área epileptógena comprometida en la descarga. La etiología de las crisis es variada pudiendo corresponder a tumores de SNC, MTS cerebrales, enfermedades cerebrovasculares, malformaciones del desarrollo cortical, patología perinatal, infecciones del SNC, traumatismos craneoencefálicos, esclerosis del hipocampo entre otras. En las MTS cerebrales, el 20% de los pacientes debutan con una crisis convulsiva como síntoma inicial.

En el inicio del tratamiento de un paciente con epilepsia se recomienda que, a fin de disminuir la toxicidad potencial, se comience el tratamiento con una sola droga antiepiléptica (monoterapia) Si el tratamiento inicial es ineficaz, se puede cambiar por otra droga como monoterapia. La monoterapia se inicia a dosis graduales hasta obtener el control de las crisis o hasta la aparición de eventos adversos inaceptables. Alrededor de un 30% de los pacientes continúa teniendo crisis con monoterapia. En estos pacientes que no responden, se utiliza la terapia adjunta con dos o más drogas (politerapia). Los cambios de una droga a otra deben realizarse con precaución, con un lento descenso de la primera droga conjuntamente a la incorporación paulatina de la segunda, (la segunda droga debe haber alcanzado niveles terapéuticos útiles antes de comenzar el descenso de la primera).^{25,26}

El tratamiento debe iniciarse con la droga de primera línea recomendada para el tratamiento del tipo de crisis del paciente. La evidencia de cual de las drogas actualmente disponibles se

debe utilizar en primera línea proviene de los estudios clínicos randomizados y controlados. Las MTS cerebrales provocan crisis de inicio parcial, cuya sintomatología dependerá del sitio del cerebro en que se origine la lesión.

En las epilepsias parciales se han realizado numerosos estudios clínicos randomizados y controlados para detectar equivalencia con las drogas antiepilépticas clásicas (carbamacepina, fenitoína, ácido valproico y fenobarbital) y sus resultados han sido presentados en el meta-análisis de la revisión sistemática de Cochrane. El meta-análisis de estudios que comparan carbamacepina y ácido valproico no muestra diferencias significativas para falla en el tiempo de tratamiento (Riesgo Relativo RR 1-00, 95% IC 0,79-1,26) y una ventaja significativa para la carbamacepina para el tiempo de remisión a los 12 meses (RR 0,82, 95% CI 0,67-1) y el tiempo a la primera crisis (RR 1,22, 95% IC 1,04-1,44).²³

El meta-análisis de estudios que comparan carbamacepina y fenobarbital no muestra diferencias significativas para ninguna de las dos drogas. Sin embargo el fenobarbital produce mayor número de abandonos de tratamiento debidos a toxicidad.⁴⁰

El meta-análisis de estudios que comparan carbamacepina y fenitoína no muestran diferencias significativas para ninguna de las dos drogas, pero la fenitoína muestra mayor cantidad de abandonos debidas presumiblemente a toxicidad de la droga.

El meta-análisis de estudios que comparan fenobarbital y fenitoína muestra que el fenobarbital presenta mayor cantidad de abandonos. No se evidencias diferencias significativas al tiempo de remisión a los 12 meses y al tiempo a la primera crisis.

Con estos datos, carbamacepina es actualmente entre las drogas clásicas, la droga de primera línea para el tratamiento de crisis parciales.

La decisión de comenzar con una de las nuevas drogas antiepilépticas aprobadas para ser usadas en monoterapia en pacientes con epilepsia parcial (oxcarbacepina 18, lamotrigina y



topiramato) se debe efectuar en caso de que existan contraindicaciones para el uso de las drogas de primera línea, o existen interacciones farmacológicas que limitan el uso de dicha droga, o existe pobre tolerabilidad a la misma ^{25,26}

Si el paciente falla a la primera línea de tratamiento es posible probar otra droga en monoterapia. En principio la segunda droga se adiciona a la primera hasta alcanzar niveles terapéuticos útiles y, paulatinamente, se va retirando la primera droga que recibiera el paciente. La falta de respuesta a una primera droga antiepiléptica reduce en forma considerable la posibilidad de responder a las drogas subsiguientes.

En el manejo de los enfermos que no responden a las drogas en monoterapia se debe utilizar politerapia ^{25,26} Podría definirse a un enfermo como refractario cuando el enfermo no ha logrado obtener un buen control de sus crisis luego del uso de al menos 2 drogas antiepilépticas por el término de 2 años, o al menos cuando se han llegado a niveles plasmáticos útiles de las 2 drogas utilizadas en monoterapia. Para la combinación de fármacos es conveniente utilizar una droga basal y a ésta adicionarle otra droga. En general esta droga adicionada es conveniente que sea de las "nuevas", debido al menor índice de interacciones y eventos adversos observados con estas medicaciones. Las drogas nuevas que pueden adicionarse a las clásicas para el tratamiento de pacientes refractarios al tratamiento son topiramato ^{7,15,27,33,38,42}, lamotrigina, ^{9,10,19,22,30,32,37} levetiracetam, ^{8,11,34} pregabalina, ^{3,14,16} oxcarbacepina, ⁴ gabapentin, ^{1,5,24,36} tiagabina ^{20,29,40} y zonisamida. ²¹ El felbamato ^{35,39} y vigabatrina ^{2,12,13,17,28,31} deben utilizarse solo ante pacientes que hayan fracasado a todas las drogas anteriores, debido a su potencial toxicidad hematológica y hepática para el felbamato y ocular para la vigabatrina.

3.3. PROFILAXIS ANTICONVULSIVANTE

En el caso de las MTS cerebrales, el uso empírico de profilaxis anticonvulsivante es controversial dado que los resultados de estudios retrospectivos y randomizados no demostrarían que

las drogas antiepilépticas reduzcan significativamente el riesgo de padecer una crisis cuando son utilizadas profilácticamente. Teniendo en cuenta los resultados de estos estudios y el potencial de toxicidad e interacciones medicamentosas que presentan estas drogas (por ejemplo, debido a la capacidad inductora de los microsomas hepáticos disminuyen la eficacia de los corticoides y de los agentes quimioterápicos), resulta necesario dilucidar si deben o no ser usados como profilaxis para el desarrollo de convulsiones en pacientes con MTS cerebrales. En una búsqueda sistemática de Metanálisis y Ensayos Clínicos Controlados randomizados publicados entre 1980 y 2006, en sujetos adultos mayores de 18 años, que cuente con un tamaño de la muestra superior a 20 en MEDLINE y bases Embase, Current Contents, and Cochrane, si bien se encontraron 109 artículos referidos a la profilaxis de las drogas antiepilépticas, sólo cinco estudios clínicos ^{1,2,3,6,7} cumplían los criterios de randomización y control con un tamaño de la muestra de al menos 20 pacientes. En los cinco estudios se incorporaron en total 403 pacientes con neoplasia cerebral primaria o secundaria diagnosticada por TAC o RM de cerebro. Además se encontraron 2 revisiones sistemáticas. ^{4,8}

A cada artículo seleccionado que cumpliera los criterios de inclusión le fue asignado un nivel de evidencia correspondiente basadas sobre definiciones a priori (Apéndice I), para la evaluación de eficacia de los ensayos clínicos controlados se utilizó la escala metodológica validada de Jadad (Apéndice II) ⁵. Se describen además los valores de la reducción del riesgo absoluto (RRA) para tener una crisis y el número necesario de pacientes por tratar para prevenir una crisis (NNT), se grafican los Odds ratio y NNT en una tabla. Se realizó además un análisis de chi cuadrado para cada uno de los grupo, utilizando el test de Fisher en los casos correspondientes.

Tres de los estudios incluyeron pacientes que habían sufrido resección total o parcial de su enfermedad. ^{2,6,7} Los anticonvulsivantes estudia-



dos incluyeron fenobarbital, fenitoina y ácido valproico.

No hay diferencia estadísticamente significativa entre tratar o no tratar con anticonvulsivantes a estos pacientes en relación al posterior desarrollo de crisis, con una tendencia a favor del grupo sin tratamiento. En general no hubo una disminución significativa tampoco en el análisis por subgrupo de tipo tumoral ni tampoco en los diferentes antiepilépticos usados.

No se describe que haya alguna variable clínica o de laboratorio que sea significativa para predecir la ocurrencia de una primera convulsión.

En un estudio¹ con 100 pacientes con tumores cerebrales de reciente diagnóstico se randomizó a dos grupos de tratamiento: Grupo A con drogas antiepilépticas y Grupo B sin drogas antiepilépticas. De los 100 pacientes, el 60% de los pacientes presentaban MTS cerebrales y un 40% de los pacientes presentaban tumor primario de SNC. Se realizó seguimiento de 6 meses. El 26% de los pacientes presentó crisis, 11 en el Grupo A y 15 en el grupo B. No hubo diferencias significativas en las tasas de supervivencia libre de crisis a los tres meses. Para establecer diferencias significativas entre grupos el poder necesario es de 900 pacientes.

Un meta-análisis efectuado por Sirven y col.⁸ analizó los estudios controlados randomizados entre 1996 y 2004. El autor revisó 474 artículos publicados, de los cuales 17 cumplieron criterios de randomización y control con placebo y 5 los siguientes criterios de inclusión: pacientes con tumores de la serie glial; MTS cerebrales; meningiomas sin historia previa de crisis o epilepsia. Se analizaron en total 403 pacientes adultos de los cuales 156 tenían MTS cerebrales. Los pacientes se randomizaron a droga antiepiléptica o placebo. En los estudios revisados la droga utilizada fue fenitoina, fenobarbital o ácido valproico. Tres de los estudios involucraron pacientes que sufrieron resección quirúrgica parcial o total en el momento de la administración de anticonvulsivante. Las concentraciones séricas fueron monitorizadas en todos los estudios. Cuatro estudios no mostraron

beneficio estadísticamente significativo. Se confirmó la falta de beneficio con tratamiento de una semana (OR 0,91; IC 95% 0,45-1,83). Se confirmó además la falta de beneficio a los seis meses (OR 1,01; IC 95% 0,51-1,98). Analizando solo al grupo de MTS tampoco se encontró beneficio (OR 2,50; IC 95% 0,25-24,72). Se hallaron leves diferencias en 3 de los estudios usados que sufrieron resección quirúrgica o resección parcial de su enfermedad.

En las Tablas 1 y 2 se resumen los diferentes estudios con análisis de OR, RRA y NNT. Se observa que se necesitan tratar más de 60 pacientes para prevenir una crisis en un paciente con MTS cerebral y la reducción del riesgo absoluto en realidad es muy baja (0,016). En el análisis de chi cuadrado para cada uno de los grupos otra vez la diferencia no es estadísticamente significativa y tampoco lo es en el grupo total de pacientes (P = 0,67).

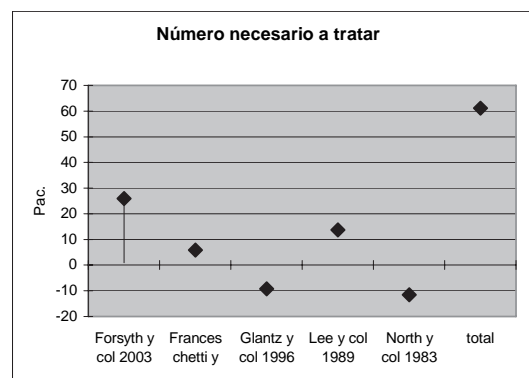
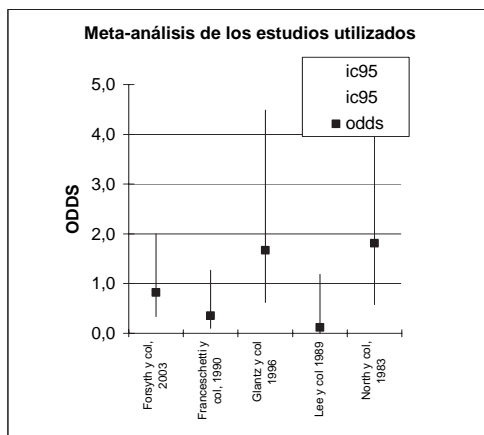
En conclusión, a la luz de los resultados actuales no existe evidencia que la terapia de profilaxis anticonvulsivante disminuya la incidencia de convulsiones en pacientes con MTS cerebrales y sin antecedentes de convulsiones (evidencia clase IA), por lo cuál los pacientes con MTS cerebrales sin el antecedente de convulsión no deben recibir tratamiento con anticonvulsivantes (recomendación grado A)

Estudios clínicos	Nivel de evidencia	Escala de JADAD
Forsyth y col, 2003 (1)	IB	3 puntos
Franceschetti y col, 1990 (2)	IB	¿
Glantz y col 1996 (3)	IB	5 puntos
Lee y col 1989 (4)	IB	3 puntos
North y col, 1983 (5)	IB	3 puntos
Sirven y col 2004 (6)	IA	5 puntos



Tabla 1. Referencias utilizadas para el análisis de eficacia de las drogas antiepilépticas en la profilaxis de metástasis cerebrales.

Estudios clínicos	Droga		Placebo		Prevalencia evento %		RRA	NNT	P
	N° eventos	N° pacientes	N° eventos	N° pacientes	Droga	Placebo			
Forsyth y col, 2003 (1)	11	46	15	54	23,91%	27,78%	3,86%	25	0,66
Franceschetti y col, 1990 (2)	6	41	7	22	14,63%	31,82%	17,18 % -	5	0,11 0,31
Glantz y col, 1996 (3)	13	37	9	37	35,14%	24,32%	10,81 %	-9	
Lee y col, 1989 (4)	0	44	3	41	0%	7,32%	7,32%	13	0,08
North y col, 1983 (5)	9	42	5	39	21,43%	12,82%	-8,61%	-11	0,30
TOTALES	39	210	39	193	18,57%	20,21%	0,016	61	0,67





APENDICE I

Niveles de evidencia del Oxford Centre for Evidence-based Medicine (May 2001)

Niveles de evidencia del Oxford Centre for Evidence-based Medicine (May 2001)

Grado de Recomendación	Nivel de Evidencia	Estudio sobre Terapia/prevención, Etiología/iatrogenia
A	1a	Revisión sistemática (con homogeneidad) de estudios controlados aleatorizados
	1b	Estudio controlado aleatorizado individual (con intervalo de confianza estrecho)
	1c	Todo o nada
B	2a	Revisión sistémica (con homogeneidad) de estudio de cohortes
	2b	Estudio Individual de cohortes (incluso un estudio controlado aleatorizado de baja calidad, con menos de un 80% de seguimiento)
	3a	Revisión sistemática (con homogeneidad) de estudios de casos y controles
	3b	Estudio de casos y controles individual
C	4	Series de casos (y cohortes y estudios de casos y controles de mala calidad)
D	5	Juicio de expertos sin valoración crítica explícita, o basado en investigaciones fisiológicas o de laboratorio o en "primeros principios"

Producido by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes. Tabla modificada y traducida del centro para medicina basada en evidencia. <http://www.cebm.net>

APÉNDICE II

Escala de Jadad para la valoración de la validez de un ensayo clínico aleatorio:

1- ¿El estudio fue descrito como aleatorizado?
SÍ/ NO

2- ¿El estudio fue descrito como doble ciego?
SÍ/ NO

3- ¿Existió una descripción de las pérdidas y retiradas? SÍ/ NO

Para cada una de estas preguntas se suma un punto para cada "SÍ" y se puntúa con cero puntos para cada "NO".

4- ¿El método para generar la secuencia de aleatorización (randomization) es descrito y



apropiado? Si "SÍ", suma 1 si "NO", resta 1
5- ¿El método para generar las condiciones de enmascaramiento (blinding) es descrito y apropiado? Si "SÍ", suma 1 si "NO", resta 1
La puntuación máxima que puede alcanzar un ECA es 5 puntos. Un ECA es de pobre calidad si su puntuación es inferior a 3.

4. CLASIFICACIÓN

El conocimiento de los factores pronósticos es de suma utilidad para determinar la selección de los pacientes que se pueden beneficiar con terapia. En este sentido la clasificación de Recursive Partitioning Analysis (RPA) de la Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), ha permitido conformar tres grupos pronósticos de acuerdo a la sobrevida global en los pacientes tratados con radioterapia.^{1,2,4,5} Toman en cuenta el KPS 70, la edad 65 años, enfermedad primaria controlada, número de MTS y presencia de MTS extracraneales. Nosotros además del KPS, hemos añadido el score de ASA (clasificación de riesgo anestésico para la cirugía de la American Society of Anesthesiologists), como factor pronóstico para estimar co-morbilidades y estado de salud previo a la cirugía, y también consideramos que el valor de KPS 60 sería un límite adecuado.³

También existen otras consideraciones importantes a la hora de la toma de decisiones terapéuticas que no están presentes en la clasificación RPA. Por ejemplo, si el KPS es dependiente del déficit neurológico y puede ser rápidamente corregido con algún tratamiento; el tipo de tumor primario, su radiosensibilidad y/o quimiosensibilidad; efectos adversos de los tratamientos; si se trata de MTS recurrente o de nueva siembra.

En el caso de MTS múltiples, no hay acuerdo en un número determinado de lesiones para decidir la conducta terapéutica. Creemos que no resulta práctico limitarse a un número exacto de MTS, por lo que consideramos un número

variable entre un mínimo de 3 y un máximo de 5 lesiones, y la decisión de considerar 3, 4 o 5 lesiones dependerá de las localizaciones y tamaño y tipo de tumor de origen. Por ejemplo, las lesiones metastásicas de algunas enfermedades neoplásicas como el cáncer pulmonar de células pequeñas, tumores germinales, mieloma múltiple, leucemias o linfomas son tratados habitualmente mediante quimioterapia y/o radioterapia, y en estos casos las terapias locales como cirugía o radiocirugía no son la recomendación.

Excepción hecha de estas situaciones, la clasificación que elaboramos para la toma de decisiones es la siguiente:

Clase 1 a - MTS cerebral única, KPS>60

Clase 1 b - MTS cerebral única, KPS<60

Clase 2 - MTS cerebrales múltiples (hasta 3-5) sin MTS extracraneales

Clase 3 - MTS cerebrales múltiples (+3 -5 o con invasión leptomeníngea) sin MTS extracraneales

Clase 4 - MTS cerebrales + MTS extracraneales

5. CONFIRMACIÓN HISTOPATOLÓGICA

La confirmación histopatológica es un tópico crucial debido a que cuando los pacientes presentan una o más lesiones cerebrales y un cáncer sistémico conocido, las lesiones cerebrales no siempre son MTS. La incidencia de lesiones no metastásicas como abscesos cerebrales, tumores primarios, granulomas, o hemorragias es del 5 a 11%.^{1,5,8}

La obtención de material para el examen histopatológico puede realizarse a través de cirugía resectiva o de biopsia estereotáctica, y se elige realizar una única técnica para evitar la duplicación innecesaria de procedimientos. La cirugía de resección es el método preferido porque resuelve simultáneamente el diagnóstico y el tratamiento en un solo procedimiento. La biopsia estereotáctica se reserva para aquellos



casos que no son pasibles de cirugía resectiva como: lesiones no accesibles, mal estado general, severas comorbilidades, MTS cerebrales múltiples de tumor primario desconocido.

En síntesis, en el caso de lesión única resecable sin tumor primario conocido y sin MTS extracraneales, la recomendación es cirugía resectiva. En caso de situación igual a la anterior, pero con lesión única no resecable, la recomendación es obtener material mediante biopsia estereotáctica. Si las lesiones cerebrales son múltiples, no hay tumor primario detectable o historia de cáncer, y no hay lesiones extracraneales accesibles se procede a biopsia estereotáctica o a cirugía de la más accesible; pero si hay lesiones MTS extracraneales el diagnóstico se realizará a través de la biopsia de la lesión extraneural más accesible y de menor riesgo a los fines de evitar la biopsia o cirugía cerebral.

La excepción para realizar procedimientos invasivos diagnósticos serían las situaciones muy claras como tumor primario conocido, clínica compatible con la evolución neoplásica, y lesiones múltiples de tumores primarios como melanoma o cáncer de pulmón.

Las MTS tienden a ser lesiones nodulares bien circunscriptas y generalmente sólidas. Histológicamente así como ultraestructuralmente y su inmunofenotipo, usualmente son similares al tumor primario del cual se originan. Se puede ver proliferación vascular dentro y adyacente al tumor, ocasionalmente asociada a la formación de estructuras glomeruloides. La necrosis tumoral es frecuente y puede ser muy extensa, siendo en estos casos sólo reconocible el tejido tumoral en la periferia de la lesión o alrededor de los vasos sanguíneos. Algunas lesiones pueden tener un componente quístico debido a necrosis, depósitos de queratina degenerados de carcinomas de células escamosas; o una extensa secreción mucinosa en los adenocarcinomas; o hemorragias en las de melanoma, cáncer renal, carcinoma broncogénico o en el coriocarcinoma. Con excepción de las MTS de tumores anaplásicos de pequeñas células y algunos melanomas, las MTS parenquimatosas

tienen bordes bien definidos histológicamente con el tejido nervioso adyacente. La infiltración difusa de las leptomeninges puede ocurrir sola o acompañar a la MTS parenquimatosa. Este tipo de infiltración está más frecuentemente asociada a leucemias, linfomas, cáncer de mama, melanomas, cáncer de pulmón y carcinomas de origen en el tracto gastrointestinal.⁶

Aunque las MTS son tumores fácilmente reconocibles en el examen histopatológico, en ocasiones puede ser necesario recurrir a la inmunohistoquímica y aún a la microscopía electrónica para diagnosticar a las lesiones pobremente diferenciadas. El caso de la MTS única con primario desconocido representa un problema en el cual el análisis histológico puede contribuir casi en el 70% de los casos para orientar al origen del tumor primario. Por ejemplo, la positividad para citoqueratina 7 y para factor-1-transcripción-tiroidea (TTF-1) sugieren origen pulmonar; positividad para citoqueratina 20 y negatividad para citoqueratina 7 apunta a cáncer colorectal; positividad para vimentina y proteína S100 y negatividad para citoqueratinas sugiere melanoma; y positividad para citoqueratina 7 y CA15-3 con negatividad de TTF-1, CA 125, y CA 19-9 es sugerente de cáncer de mama.^{2,7} Otros anticuerpos como PSA identifican al cáncer de próstata, y tanto el Melan A como el HMB45 al melanoma cutáneo.³

6. TRATAMIENTOS ESPECÍFICOS

6.1. CIRUGÍA

Los objetivos de la cirugía son la confirmación del diagnóstico y el alivio rápido de los síntomas. Es un procedimiento de baja morbilidad, que provee buenos resultados y que produce una recuperación neurológica muy veloz al resolver el efecto de masa y el edema cerebral, permitiendo discontinuar los corticoides.^{18, 19, 26, 27, 29, 32, 37, 41}

Los factores a considerar para la indicación quirúrgica incluyen: estado del paciente (edad,



KPS y comorbilidades), número de MTS, y ausencia de MTS extracraneales.

En los pacientes con MTS cerebral única, el KPS es fundamental para la toma de decisiones terapéuticas, por lo que es muy importante identificar si dicho status puede ser corregido con la resección de la metástasis cerebral o si el KPS es dependiente de la enfermedad neoplásica sistémica. Los pacientes con MTS única, KPS alto, que son independientes a pesar del déficit, y que no tienen MTS extracraneales son generalmente los mejores candidatos para la cirugía.^{7,9,16,22,31,37}

Los tumores grandes, accesibles, y con efecto de masa son de resorte quirúrgico. También la cirugía es el tratamiento apropiado para el tumor pequeño que cursa con gran edema perilesional, o cuando presenta necrosis lo que los hace poco respondedores a los tratamientos radiantes.^{33,37} Cuando la lesión asienta en la fosa posterior, el tratamiento preferido también es la cirugía resectiva porque la radioterapia puede aumentar el edema y complicar la situación.^{10,12} Menos frecuente es la indicación por hidrocefalia obstructiva.^{7,22} Algunos pacientes que recibieron tratamientos previos con radioterapia o radiocirugía, y que tuvieron fracaso en el control de la/las MTS o sufrieron radionecrosis sintomática son candidatos para la cirugía sin mayores problemas.^{3,22,40} Los tumores pequeños, accesibles y que tienen escaso edema perilesional pueden ser tratados indistintamente con cirugía o con radiocirugía. Los tumores pequeños <3 cm profundamente localizados se benefician con la radiocirugía, pero no así los profundos de mayor tamaño que tienen un riesgo aumentado de radiotoxicidad.^{9, 18, 20, 23, 34,}

³⁶

En los pacientes con MTS cerebrales múltiples, la causa de muerte suele ser la progresión de la enfermedad neurológica.³⁵ Por este motivo, cuando hay lesiones múltiples pero sin MTS extracraneales, los pacientes con buen status funcional podrían beneficiarse de cirugía, radiocirugía, o de la combinación de ambos métodos para alivio rápido de la lesión más sintomática

con cirugía y control de las restantes con radiocirugía o radioterapia, aunque no hay publicaciones con nivel de evidencia adecuado sobre este tema y no todos los autores coinciden.^{1,14, 26,}

²⁸ Si se decide cirugía, la condición ideal es que las resecciones se realicen en un solo tiempo quirúrgico.^{4,15,17,22,25,42}

La técnica moderna de la cirugía de las MTS está bien reglada. La incisión cutánea preferida es lineal porque favorece la rápida cicatrización en pacientes bajo tratamiento con corticoides o inmunosupresión, y que recibirán radioterapia postoperatoria precoz. Cuando las lesiones asientan en o cerca de áreas elocuentes, la RM funcional y/o la Tractografía preoperatorias contribuyen en la planificación. Las cirugías son guiadas mediante ultrasonido, estereotaxia o neuronavegación, y/o con neurofisiología intraoperatoria, lo que permite realizar procedimientos mínimamente invasivos, precisos, seguros y altamente efectivos.^{30,38,41} El abordaje puede ser transcortical o trans-sulcal dependiendo del volumen y localización de la lesión. El tipo de resección tumoral preferida es "en bloc", salvo que un tamaño voluminoso de la lesión lo haga contraproducente. Las MTS tienden a desplazar más que a infiltrar el tejido cerebral, pero dado que se pueden encontrar células metastásicas a algunos mm del borde lesional, especialmente en los cánceres de pulmón y en los melanomas malignos, lo ideal es reseccionar 5 mm alrededor de la lesión siempre que no se esté en área elocuente. Al finalizar la resección, el cierre dural debe ser hermético.²²

Con respecto al tiempo de supervivencia, Bindal y col. encontraron que los pacientes tratados con cirugía tenían supervivencias más largas que con radiocirugía, 16.4 meses versus 7.5 meses.⁶ También se ha reportado que la cirugía tuvo mejor control local del tumor, y que menos frecuentemente en estos casos la causa de muerte dependió del sistema nervioso.^{4, 5, 6, 33} Al presente, estudios retrospectivos sugieren que ambos métodos son efectivos en términos de supervivencia e independencia funcional, pero no hay estudios con evidencia Clase I comparando



cirugía y radiocirugía.^{2,4, 8,11, 13,18,21,23,36} Esperamos que el estudio fase III EORTC 22952, randomizado y prospectivo pueda ayudar a clarificar los roles de ambas terapias.¹¹

La probabilidad de recurrencia local de las MTS cerebrales tratadas mediante cirugía seguida de radioterapia es baja, mientras que otros métodos como la radiocirugía o la radioterapia cuando se realizan solas presentan casi el doble de posibilidades de recurrencia local.^{6,27,33, 39} La comparación entre cirugía seguida de radioterapia versus radioterapia como único tratamiento, demostró claramente la ventaja del tratamiento combinado con buen nivel de evidencia en dos estudios independientes, prospectivos y randomizados, y aunque algunos centros se estén cuestionando la necesidad de radioterapia postoperatoria de rutina para los pacientes con MTS cerebral única tratada y enfermedad controlada, no hay evidencia que avale esta última conducta en la actualidad.^{24, 27}

6.2. RADIOCIRUGÍA

La Radiocirugía Estereotáctica es en la actualidad, ampliamente conocida y utilizada para el tratamiento de las MTS cerebrales. Mediante el uso de múltiples finos haces de radiación bien colimados, es capaz de destruir pequeñas lesiones intracraneales independientemente de su ubicación y con una precisión submilimétrica. Debido a que las MTS son lesiones extracraneales, la radiocirugía permite entregar a las mismas, una dosis biológicamente efectiva y que por su gran gradiente de dosis, la radiación que recibe el cerebro adyacente es mínima y por lo tanto mínima su afectación.

Las ventajas de esta técnica sobre la cirugía convencional están fundamentadas en su posibilidad de acceder a áreas quirúrgicamente inaccesibles ya sea por la profundidad de su localización o por la elocuencia de sus estructuras, por ser menos invasiva, no hay incisión alguna pues sólo requiere la fijación del marco localizador al cráneo que se realiza con anestesia local y una leve sedación, por su breve

estadía hospitalaria, en la mayoría de los centros del mundo se realiza en forma ambulatoria, por su posibilidad de tratar más de una lesión en un solo tiempo y por ser económica, demostrado esto en el análisis de costo-efectividad realizado por la Salud Pública de Francia. Por otro lado la radiocirugía promueve el control de tipos tumorales radioresistentes como son las MTS de melanoma, riñón y colon, donde la radioterapia fraccionada tiene menos efecto.

Con respecto a su efectividad, existen numerosas publicaciones que demuestran un control tumoral local entre el 85% y el 95%, dependiendo de su tamaño y tipo tumoral primario.¹⁻⁸

Una revisión en 21 trabajos publicados, demostró que la sobrevida mediana obtenida con la radiocirugía sobre 1700 casos de MTS tratados con esta técnica fue de 9,6 meses y el porcentaje de control tumoral del 85%.³

Por contrapartida debemos tener en cuenta las desventajas de la radiocirugía respecto a la cirugía y que son: su limitación para tratar volúmenes superiores a 12 cc, su falta de corroboración histológica, considerando que hasta un 11% de pacientes oncológicos tienen otro tipo de lesiones como tumores primarios o abscesos⁶⁻⁷⁻⁹ y por no tener un efecto inmediato, considerando el tiempo medio de respuesta de 20 días para aliviar un síntoma compresivo o reducir la presión intracraneana.

El hecho de su bajo riesgo y facilidad de realización sugieren a la radiocirugía como alternativa a la cirugía en MTS cerebrales de pequeño volumen. No obstante existen, en la actualidad, grandes controversias al respecto, quizás fundamentadas en la falta de estudios prospectivos randomizados que comparen los resultados de ambos tratamientos. Si bien existen numerosos estudios retrospectivos,¹⁻²⁻⁴ que han intentado evaluar la eficacia de estas modalidades las conclusiones obtenidas no son concluyentes como para resolver dichas controversias. Hasta tanto estas controversias se hayan resuelto sería mejor considerar a la cirugía y la radiocirugía como modalidades complementarias más que competitivas, tomando en cuenta que la



radiocirugía es capaz de controlar pequeñas lesiones situadas en áreas críticas o en la profundidad del cerebro con la mínima morbilidad y que la cirugía puede actuar rápidamente para revertir síntomas producidos por lesiones de mayor tamaño.

En referencia a la radiocirugía podríamos considerarla típicamente recomendada en las siguientes situaciones: lesiones solitarias quirúrgicamente inaccesibles; lesiones múltiples; en pacientes que carezcan de condiciones para una cirugía sea esto por lo avanzado de su enfermedad como por patologías concurrentes; o como forma de manejo multimodal, en caso de lesiones múltiples donde una de ellas sea de gran volumen y requiera cirugía, para el tratamiento del resto, de menor tamaño.

También hay que tener presente que el tratamiento de las MTS cerebrales es siempre paliativo dirigido a una complicación de una enfermedad maligna diseminada y que la reducción de tiempos de tratamiento y su dependencia eleva en estos pacientes su calidad de vida.

6.3. RADIOTERAPIA

El tratamiento más reconocido de la enfermedad metastásica cerebral es la radioterapia, con una respuesta al tratamiento entre el 50% y 75%, pero con una sobrevida media de 9 a 18 semanas luego de la radioterapia, especialmente en pacientes con MTS múltiples.^{3, 13, 14, 15, 17, 21}

El tratamiento standard con radioterapia es cráneo total (RCT) 30 Gy en 10 fracciones diarias de 3 Gy⁸ ó 37.5 Gy en 15 fracciones de 2.5 Gy por día (RTOG 9508)(1). El RTOG evaluó en 3 estudios randomizados distintos esquemas de fraccionamiento que varían desde 20 Gy en una semana a 40 Gy en 4 semanas. La mejoría de la función neurológica fue similar en todos (50%) y la duración de la mejoría fue de 10 a 12 semanas.⁴ Esto fue comprobado en otro estudio del RTOG comparando fraccionamientos acelerados (54.4 Gy en 2 fracciones diarias de 1.6 Gy) con el convencional de 30 Gy en 10 días de 3 Gy.^{14, 23} Esquemas rápidos de 15 Gy

en 2 fracciones ó 10 Gy en una fracción han llevado a riesgo de herniación, corta duración de la mejoría, recaídas tempranas y escasas respuestas.⁴

Estudios realizados en Memorial Sloan-Kettering Cancer Center indican que las MTS de cáncer de mama ó pulmón son más radiosensibles y se comprueba por clínica y TAC, a diferencia de las MTS de melanoma, renal o colon. Esto podría avalar el tratamiento localizado en estas últimas, con radioterapia externa conformacional, radioterapia estereotáctica hipofraccionada o radiocirugía dependiendo del volumen de tratamiento.⁵ Sin embargo, esta respuesta no necesariamente se correlaciona siempre con el control local, y lesiones radioreistentes pueden tener mejor control local que las lesiones radiosensibles. Somoza et al. informó de 32 MTS de melanoma en 23 pacientes tratados con radiocirugía, con control local en 31 de 32 MTS (97%) a pesar de una tasa de respuesta en imagen de 13 de 32 (41%).³²

Flickinger et al. informa que la histología de mama es factor predictivo de sobrevida ($p=0.0002$), dado que las pacientes con cáncer de mama tienen una sobrevida de 18 meses en comparación con la sobrevida de 12 meses de otras histologías.¹¹

Neider et al. realizó el análisis por imágenes de la respuesta a la RCT administrando 30 Gy en 10 fracciones en 108 pacientes con 336 lesiones medibles. La tasa de respuesta global fue de 59%, por lesión (respuesta completa 24%, respuesta parcial 35%). Según el tipo histológico la respuesta completa fue de 37% para carcinoma de células pequeñas, 35% para cáncer de mama, 25% para cáncer de células escamosas, 14% para adenocarcinoma no de mama, 0% para carcinoma de células renales y 0% para melanoma. Mejoraba la tasa de respuesta completa cuando se asociaba a pequeños volúmenes y ausencia de necrosis. Se observó remisión completa en 39% de las MTS, 15% de respuesta si la necrosis era menor al 50% y 11% si la necrosis era de 50% ó mayor. La respuesta completa era inversamente relacionada



al volumen, 52% para lesiones de 0.5ml ó menores al 52% hasta 0% para lesiones iguales ó mayores a 10 ml.^{24,25}

Los efectos adversos inmediatos producidos por la radioterapia craneal son alopecia, dermatitis, fatiga y en algunos casos ototoxicidad. A largo plazo, luego de los 6 - 12 meses de finalizado el tratamiento, la toxicidad puede ser ataxia, demencia, incontinencia esfinteriana y trastornos cognitivos.⁹ Algunos prefieren esquemas con tiempos más prolongados de administración, 3 o 4 semanas, con reducción de la dosis por fracción para pacientes de mejor pronóstico, pero esto aún no ha sido validado por estudios prospectivos randomizados.

En relación a radioterapia y cirugía como forma de tratamiento existen 2 estudios randomizados que comparan cirugía y RCT versus RCT sola.^{12,27,26}

En el grupo de Patchell et al. la recurrencia fue del 20% para cirugía más RCT y del 52% para RCT sola ($p < 0.02$), con un tiempo medio de recurrencia de 59 semanas para el tratamiento combinado y de 21 semanas para el de RCT sola ($p < 0.0001$).²⁷ La duración media de la independencia funcional, definida como KPS mayor o igual a 70, fue de 38 semanas para el tratamiento combinado y de 8 semanas para RCT sola ($p < 0.005$).¹⁷ Noordijk et al. halló que la sobrevida media de pacientes con enfermedad extracraneal controlada fue de 12 meses para el tratamiento combinado y 7 meses para el de RCT sola ($p = 0.02$).²⁶ El tratamiento combinado no fue significativamente beneficioso en pacientes con enfermedad extracraneal activa o edad mayor a 60 años (sobrevida media 5 meses en ambos grupos).

Se sabe que la RCT luego de la cirugía disminuye la tasa de recaída tanto en el lecho quirúrgico y también en el resto del cerebro.²⁸ Otro estudio randomizado fue el de Patchell et al. en el que 95 pacientes fueron operados y luego fueron observados o recibieron RCT (50.4 Gy en 28 fracciones); el brazo que recibió RCT tenía una significativa disminución de la recaída.²⁷ Algunos centros en los pacientes de buen pronóstico (RPA clase I), no indican RCT luego

de la cirugía y realizan un estrecho seguimiento del paciente con la finalidad de detectar recurrencias precoces (cada 2 a 3 meses). Pero se debe considerar que la RCT ha demostrado claramente reducir el riesgo de recurrencia local luego de la resección quirúrgica.

Con respecto a radioterapia y radiocirugía, se publicaron tres estudios randomizados^{1,7,13} y 7 retrospectivos^{6,3,22,29,31,34,35} que comparan pacientes tratados con RCT sola vs RCT más radiocirugía. Los tres estudios randomizados incorporaron pacientes con ≤ 3 nuevas MTS y ≤ 4 cm y demostraron mejoría en el control local cuando los pacientes recibían radiocirugía como boost a la RCT, comparado con RCT sola (82%-92% vs 0%-71%). Ninguno demostró mejoría significativa en la sobrevida global en los 2 brazos del estudio. Sin embargo pacientes con MTS presentan una mejora en la sobrevida cuando se agregaba la radiocirugía como boost.

El primero en realizar uno de estos estudios randomizados con RCT con y sin radiocirugía como boost fue Kondziolka et al.¹³ Los criterios de inclusión utilizados fueron KPS mayor ó igual a 70, 2 a 4 metástasis de 2.5cm o menores. La RCT consistió en 30 Gy en 12 fracciones; y la radiocirugía fue realizada dentro del mes anterior o posterior a la RCT a una dosis de 16 Gy. Se ingresaron 27 pacientes y los 2 brazos fueron bien balanceados con respecto a la edad, KPS y presencia de enfermedad extracraneal. El brazo con radiocirugía tuvo una significativa mejoría en el control local de la enfermedad (media, 36 vs. 6 meses; $p = .0005$) y también en el tiempo de recaída de alguna de las MTS (media, 34 vs. 5 meses; $p = .002$). Sin embargo no se encontraron diferencias en la sobrevida global y algunos pacientes que recaeron luego de RCT fueron rescatados con radiocirugía.

En 1996, el RTOG activa un estudio fase III de RCT con y sin radiocirugía como boost (RTOG 9508).¹ Reclutaron 333 pacientes con 1 a 3 metástasis recientemente diagnosticadas. Las MTS únicas debían ser consideradas irreseca-



bles (localización profunda o zona elocuente de la corteza). Los criterios de exclusión fueron MTS en tronco cerebral, quiasma óptico, RPA clase III y pacientes que habían recibido tratamiento sistémico el mes anterior a ser ingresados. La dosis de RCT fue de 37.5 Gy en 15 fracciones de 2.5 Gy diarios y la dosis de radiocirugía se realizó en base al tamaño tumoral de acuerdo a los criterios de toxicidad obtenidos del RTOG 9005, $\leq 2\text{cm}$ (24 Gy); 2.1 - 3cm (18 Gy); 3.1 - 4cm (15 Gy). No se observó mejora de la sobrevida en las MTS múltiples. Un análisis univariado demostró una significativa ventaja en el grupo de RCT más radiocirugía en los siguientes pacientes: aquéllos con MTS única (sobrevida media, 6.5 vs. 4.9 meses; $p = .039$), pacientes con tamaños tumorales $< 2\text{cm}$ (sobrevida media, 6.5 vs. 5.3 meses; $p = .045$) y pacientes con RPA clase I (sobrevida media, 11.6 vs. 9.6 meses; $p = 0.45$). Los pacientes tratados con radiocirugía tendían a estabilizar ó mejorar el KPS a lo largo de 6 meses (3% vs. 27%; $p = .03$). El análisis multivariado demostró que la radiocirugía mejora la sobrevida solamente en pacientes con MTS únicas ($p < .0001$) o RPA clase I ($p < .0001$). El riesgo de recurrencia local fue 43% mayor en el brazo sin radiocirugía. Los pacientes que recibieron solamente radiocirugía tenían mejora del KPS y disminuían la ingesta de corticoides, sin embargo no se vieron diferencias cuando se evaluó el status mental. El autor concluye que la RCT más radiocirugía mejora el KPS de pacientes con 1 a 3 metástasis y la sobrevida en pacientes con metástasis únicas.

Recientemente se publicaron las conclusiones del primer estudio japonés randomizado controlado de 132 pacientes portadores de 1 a 4 MTS cerebrales, cada una $< 3\text{cm}$ de diámetro, ingresados en 11 hospitales de Japón entre Octubre de 1999 y Diciembre de 2003, donde 65 pacientes recibieron RCT más radiocirugía y 67 pacientes radiocirugía sola.² La dosis de RCT elegida fue de 30 Gy en 10 fracciones y la dosis de radiocirugía fue prescrita en el margen tumoral; las MTS menores a 2cm fueron

tratados con dosis de 22 Gy a 25 Gy y en las de diámetro mayor a 2cm las dosis de tratamiento fueron de 18 Gy a 20 Gy; la dosis de radiocirugía fue reducida un 30% cuando fue combinada con RCT, debido a que la dosis óptima de esta combinación aún no ha sido bien determinada por estudios randomizados prospectivos fase I de escalamiento de dosis. El tiempo medio de sobrevida y la tasa actuarial de sobrevida a un año fue de 7.5 meses y 38.5% (IC95%, 26.7% - 50.3%) en el grupo de RCT más radiocirugía, y de 8 meses y 28.4% (IC 95%, 17.6% - 39.2%) para la radiocirugía sola ($p = .42$). La recurrencia tumoral a 12 meses fue 46.8% en el brazo con RCT con radiocirugía, y 76.4% para el brazo de radiocirugía sola ($p < .001$). Los tratamientos de rescate fueron menos frecuentemente requeridos en el grupo de RCT más radiocirugía ($n=10$) que en el grupo de radiocirugía sola ($n=29$) ($p < .001$). La mortalidad debido a causas neurológicas fue del 22.8% en los pacientes que realizaron RCT más radiocirugía, y del 19.3% en los tratados con radiocirugía sola ($p = .64$). Los autores concluyen que la radiocirugía sola sin RCT se asocia a un aumento del riesgo de recurrencia, pero el uso de RCT más radiocirugía no mejora la sobrevida en pacientes con 1 a 4 MTS, los tratamientos de rescate con RCT son frecuentemente requeridos cuando no se usó RCT de inicio.

Se encuentra también en curso un estudio randomizado de cirugía ó radiocirugía con o sin RCT, y creemos que este estudio aportará más datos con respecto al rol de la RCT como adyuvancia. (http://groups.eortc.be/radio/Protocols/22952_26001.htm.)¹⁰

Lindvall P et al.¹⁶ publicaron su experiencia con 77 pacientes tratados con la combinación de RCT y radioterapia estereotáctica conformacional hipofraccionada (RCH) versus RCH sola, siendo ésta una alternativa apropiada para pacientes con MTS mayores a 10 cc. La dosis de RCT fue de 30 Gy y la dosis media estereotáctica fue de 17 Gy en 1 a 3 fracciones, mientras que la dosis y fraccionamiento utiliza-



dos en los casos tratados con RCH fue de 40 Gy en 5 fracciones. El 25% de los pacientes que realizaron RCH sola desarrollaron nuevas MTS distantes del área irradiada, el control local fue del 100% en el tratamiento combinado y 84% en el tratamiento estereotáctico sólo.

El riesgo de nuevas MTS cerebrales luego de la RCT es de aproximadamente el 22% - 73%, pero el porcentaje de pacientes reirradiados es menor de 3 - 10%. Las recurrencias pueden ser tratadas con radiocirugía, cirugía o radioterapia estereotáctica con fraccionamiento standard o hipofraccionada pero lo que se recomienda es realizar una cuidadosa selección de los pacientes, los cuales deberían ser clase I.^{18,19}

Un tema de interés creciente es el de la radioterapia y los radiosensibilizadores. Los radiosensibilizadores son agentes farmacológicos que atenúan la toxicidad producida por la RCT cuando se administran junto con ella. Motexafin Gadolinium (MGd) es un mediador redox que actúa selectivamente sobre las células tumorales disminuyendo el consumo local de oxígeno. Metha et al. comunicaron la sobrevida y seguimiento neurológico de un estudio randomizado de 401 pacientes que realizaron RCT con o sin MGd. No se observaron diferencias significativas en la sobrevida media (5.2 meses en el brazo con el radiosensibilizador comparado con 4.9 meses en el brazo control), pero el deterioro neurológico fue disminuido.²⁰

Otro estudio randomizado fase III se realiza con Efaproxiral RSR 13 que es un modificador alostérico de la hemoglobina y disminuye la afinidad del oxígeno por la hemoglobina, aumentando la concentración de oxígeno en los tejidos. Los pacientes realizaron RCT 30 Gy en 10 fracciones con suplemento de oxígeno con o sin RSR 13. Los pacientes con RSR 13 experimentaron mejoría de la sobrevida con respecto a los del grupo control (5.3 meses vs. 4.5 meses). Entre pacientes con cáncer de mama la sobrevida con RSR 13 fue de 8.7 meses y de 4.6 en el brazo control. Aún no se puede determinar la utilidad de éstos radiosensibilizadores en el tratamiento de los pacientes con MTS en SNC,

pero los resultados preliminares son alentadores.^{30,33}

6.4. QUIMIOTERAPIA

El papel de la quimioterapia en el tratamiento de los pacientes con MTS cerebrales no está claramente definido. En el momento actual la quimioterapia se usa muy poco en el manejo de las MTS cerebrales en pacientes no incluidos en protocolos de investigación. La excepción a esto son los tumores muy quimiosensibles como el carcinoma de células pequeñas de pulmón, los tumores germinales y las neoplasias linfoides. Las MTS de carcinoma de pulmón a células no pequeñas y de cáncer de mama son menos quimiosensibles.¹⁶

Tradicionalmente se ha asumido que la BHE previene que los agentes quimioterapéuticos ingresen al SNC. Sin embargo existe evidencia que la BHE se interrumpe parcialmente en las MTS cerebrales.¹⁵ Este hecho sugiere que otros factores pueden contribuir a los resultados poco alentadores del uso de quimioterapia en pacientes con MTS cerebrales. Estos factores incluyen la resistencia intrínseca de muchos de los tumores que metastatizan en cerebro, el uso de drogas que atraviesan la BHE en lugar de usar agentes conocidos como efectivos en la enfermedad primaria y la tendencia de las MTS cerebrales a desarrollarse después que los agentes quimioterapéuticos han fallado en el control de la enfermedad sistémica.^{15,6} La interrupción de la BHE se observa claramente en las TAC y RM de cerebro como edema y captación de contraste, aún en lesiones de pocos milímetros. Algunos estudios han demostrado que la penetración de la quimioterapia de agentes con limitada habilidad de cruzar la BHE intacta no difiere de la penetración en MTS extraneurales.^{20,21}

Además algunos estudios clínicos demuestran respuestas objetivas a la quimioterapia sistémica similares para las MTS cerebrales y las MTS sistémicas. Para tipos tumorales específicos y varios regímenes terapéuticos la respuesta observada de las MTS cerebrales es la siguien-



Tabla 3²²

Autor (ref)	# Ptes	Tumor primario	Tratamiento previo	Tratamiento	RO %	Sobrevida media en meses
Bernardo y col	22	Pulmón no pequeñas cel	No	VCR GEM CARBO	45	7
Franciosi y col	43	Pulmón no pequeñas cel	No	CCDP VP16	37	8
Robinet y col	76	Pulmón no pequeñas cel	No	CDDP VNB	27	No aplica
Postmus y col	80	Pulmón pequeñas cel	Qx 69	VM26	33	No Inform
Postmus y col	60	Pulmón pequeñas cel	Qx 43	VM26	21	No inform
Twelves y col	19	Pulmón pequeñas cel	No	CFM VCR VP16	53	6.5
Korfel y col	30	Pulmón pequeñas cel	Qx todos Rx 8	TOPO	33	3.6
Groen y col	20	Pulmón pequeñas cel	Qx todos Rx 13	CARBO	40	No inform
Cocconi y col	22	Mama	Si incluye Qx	CDDP VP16	55	13
Boogerd y col	22	Mama	Qx 7 Rx/MC 7	CMF o FEC	47	6
Rosner y col	100	Mama	Qx 63	Varios	50	No inform
Franciosi y col	56	Mama	Qx 28	CDDP VP16	51	13
Chang y col	34	Melanoma	Qx 5	DTIC/FOTO	12	4.5

Ref: referencias, Ptes: pacientes, RO: respuesta objetiva, RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial y EE: enfermedad estable. Qx quimioterapia, Rx radioterapia cráneo total

Autor (ref)	TMZ dosis/m2/d	# Ptes	RO	Sobrevida media en meses
[8,1,13,19,2,11,3,23,9]				
Agente único				
Christodoulou	150x5c/4	27	4	4.5
Abrey	150x7c/2	41	6	6.6
Friedman	150x7c/2	Pulmón 29, mama15, melanoma 3, otros 5	3 RP pulmón 2 melanoma 1	No inform Todos pretratados Todos pretratados
Siena	150x7c/2	Pulmón 21, mama 21 melanoma 21	24/19/40 RP+EE	No inform
Agarwala	200x5c/4	117	1RC 7RP	3.5
+ Rx cráneo total				
Dardoufas	60+ 36-39 Gy	20	4 RC 7 RP	No inform
Antonadou	30 Gy	123 (108 pulmón)	31 vs 50 (p=0.028)	4,93 vs 7,87
	vs 75+ 30 Gy randomizado			RR Ptes pulmón 27%.vs 48 (p=0.031) Mediana progresión SNC 4.8 m vs 50% sin enfermedad en SNC (p<0.001).
Verger	40 Gy vs	44 40 Gy		3.7 vs 4.5
	75+ 40 Gy randomizado	41 75+ 40 Gy		Muerte progresión SNC 68% vs(41% p=0.045
Christodoulou	150-200 +CDDP 75	mama 15, pulmón 12 otros 5	1 RC (pulmón no peq cel) 9 RP (6 mama, 2 melanoma 1 pulmón no peq cel	5.5
				17 Rx cerebral 27 quimioterapia por enfermedad extra craneana

Ref: referencias, TMZ: Temozolomide, Ptes: pacientes, RO: respuesta objetiva, RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial y EE: enfermedad estable.



te: cáncer de pulmón de células no pequeñas (27% a 45%), cáncer de pulmón de células pequeñas (21% a 40%), cáncer de mama (47% a 55%), y melanoma (12%). La mediana de supervivencia fue: cáncer de pulmón de células no pequeñas (7 a 8 meses), cáncer de pulmón de células no pequeñas (3 a 6 meses), cáncer de mama (6 a 13 meses), y melanoma (4.5 meses).^{10,5,4} Los escasos estudios fase III comparando quimioterapia sola vs. la combinación de quimioterapia y RCT no son conclusivos y no existen estudios comparando quimioterapia sola vs. RCT.^{18,12, 17}

Aunque, como dijimos anteriormente, el papel de la quimioterapia en el tratamiento de las MTS cerebrales aun es un tema controvertido una nueva generación de drogas antineoplásicas muestra alguna promesa.

TEMOZOLAMIDA

Varios estudios fase II sugieren que la temozolamida como agente único tiene una actividad moderada en pacientes con MTS cerebrales recaídas o progresadas. La eficacia de esta droga más RCT en forma concomitante en pacientes con diagnóstico reciente de MTS cerebrales se evaluó en 4 estudios fase II. El más importante en número incluyó 123 pacientes, 108 con cáncer de pulmón a células no pequeñas. Los pacientes fueron randomizados para recibir temozolamida (75 mg/m²/d) + RCT (10 fracciones de 3 Gy cada una) o RCT sola. Además los pacientes asignados al tratamiento concomitante continuaron luego de un mes de finalizada la radioterapia con temozolamida (200 mg/m² día 1 a 5 cada 4 semanas por 6 ciclos). El grupo que recibió el tratamiento combinado presentó una respuesta mayor que los que recibieron radioterapia sola (50% v 31%); (p=0.028). Los pacientes menores de 60 años y con un KPS mayor a 90 fueron los que más se beneficiaron (P = .003). No hubo diferencia en la supervivencia (4,93 vs. 7,87 meses; P = .179)

TOPOTECAN

La potencial actividad antitumoral del topotecan en pacientes con MTS cerebrales de carcinoma de pulmón a células no pequeñas se ha investigado en varios estudios. En un estudio multicéntrico fase II se utilizó topotecan en 30 pacientes pretratados con carcinoma de pulmón a células no pequeñas que recayeron con MTS cerebrales sintomáticas. Catorce habían recibido una línea de tratamiento y 16 dos o más líneas, 8 habían recibido también RCT (7 profiláctico). Veinticuatro pacientes presentaban MTS sistémicas concomitantes. Las MTS cerebrales respondieron en el 33 % de los pacientes (3 RC y 7 RP). Cuatro de los pacientes respondedores habían recibido RCT. La respuesta sistémica fue del 29% (7/24). La mediana a la progresión de 3.1 meses (0.25-14.2+ meses) y la mediana de supervivencia de 3.6 meses (0.25-14.2+ meses).¹⁴

GEFITINIB

El gefitinib es un inhibidor del receptor asociado a la tirosinkinasa del factor de crecimiento epidérmico. Es activo por vía oral. Un estudio fase II incluyó 27 pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas. La dosis utilizada fue de 250 mg día. Veinte pacientes (74%) habían recibido platino en primera línea y 11 (41%) RCT. Para veinte pacientes evaluables la respuesta sistémica fue del 30% (6 RP). Con respecto a las MTS cerebrales dos pacientes obtuvieron respuesta (uno completa). Ambos pacientes habían recibido RCT.⁷

EN CONCLUSIÓN

1. La BHE está interrumpida en los pacientes con imágenes en RM que captan contraste y por lo tanto ésta no limita el uso de quimioterapia.
2. La respuesta de estas MTS cerebrales a la quimioterapia será similar a la respuesta del tumor primario.
3. El tratamiento quimioterápico inmediato (1ra línea) en lugar de la radioterapia para las MTS cerebrales debería basarse por lo tanto no en la premisa de si la droga penetra la BHE sino en la quimiosensibilidad de la lesión primaria.



4. La quimioterapia en primera línea para MTS cerebrales debería considerarse en pacientes con

- a. Tumores primarios quimiosensibles
- b. Con MTS cerebrales clínicamente asintomáticas o con signos y síntomas neurológicos mínimos y en los cuales hay indicación de quimioterapia sistémica por MTS en otras localizaciones no cerebrales.
- c. Debería considerarse también en pacientes con MTS cerebrales recaídos a la radioterapia y excelente status funcional

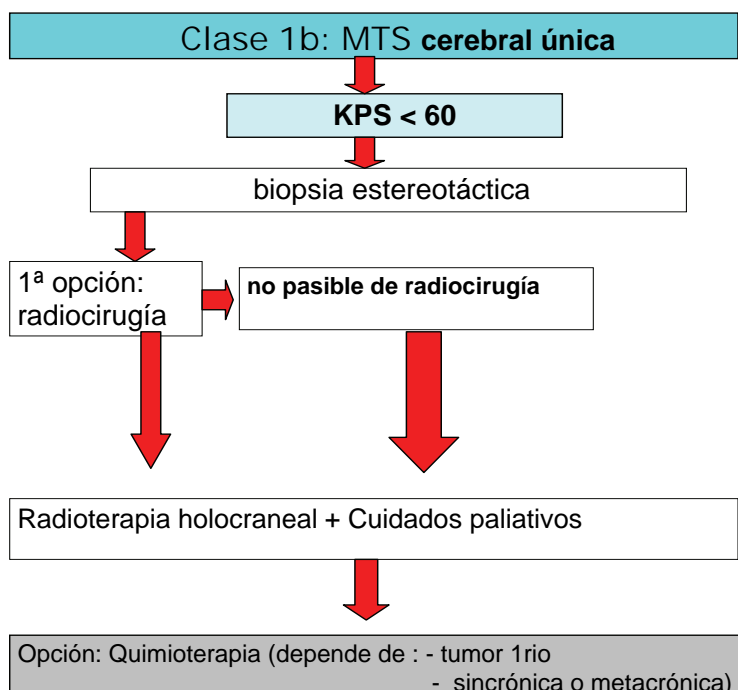
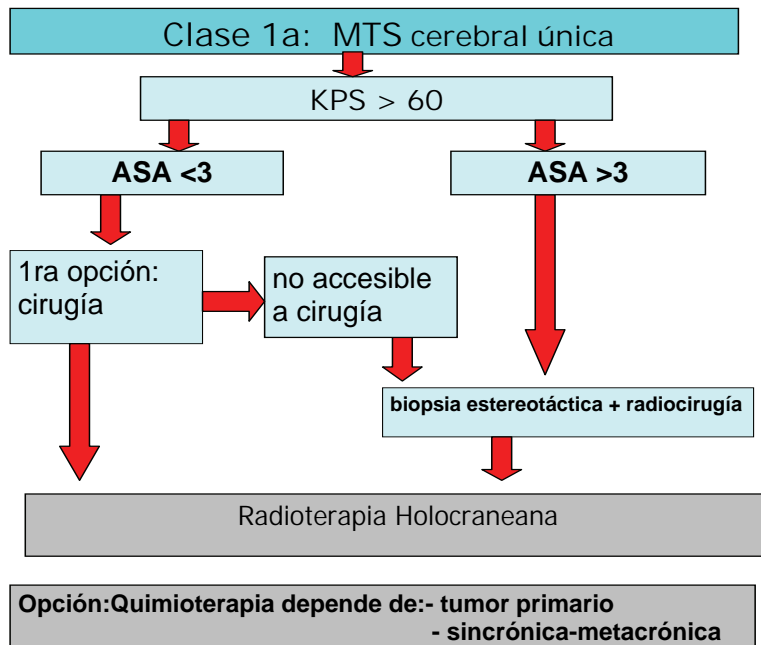
5. Las drogas anticonvulsivantes pueden alterar significativamente la farmacocinética de los agentes quimioterapéuticos. Este hecho debe siempre tenerse en cuenta en la elección de los

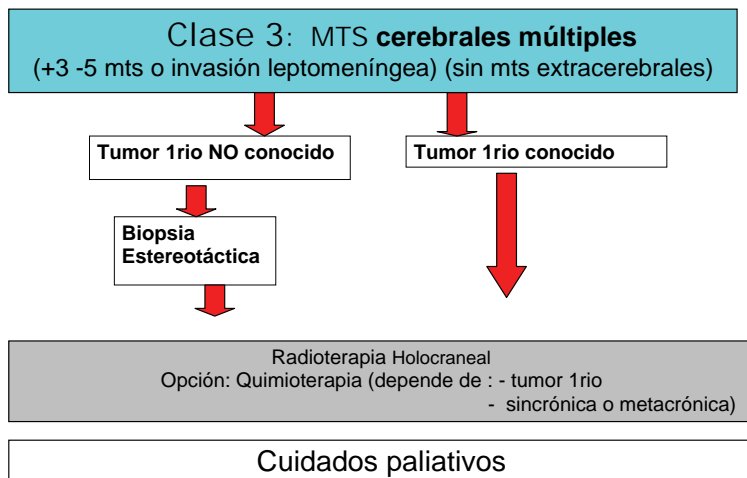
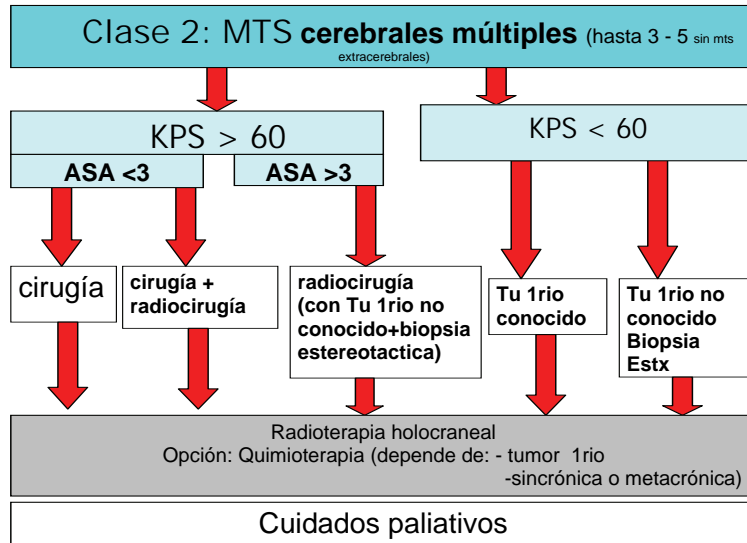
fármacos anticonvulsivantes a usar cuando el paciente requiera citostáticos que se metabolizan a través del citocromo P450. Los anticonvulsivantes no deben usarse en forma profiláctica en pacientes que no han tenido convulsiones previamente. La excepción podrían ser los pacientes con MTS de melanoma que se localizan frecuentemente en la sustancia gris y aquellos que presentan concomitantemente enfermedad leptomeníngea.

7. CONSENSO PARA EL TRATAMIENTO DE LAS METÁSTASIS CEBRALES

Clasificación de MTS cerebrales

- clase 1a y 1b: única
- clase 2: múltiples (hasta 3 - 5 mts)
- clase 3: diseminada (+3 - 5 mts o con invasión leptomeníngea)
- clase 4: con MTS extracraneales







metastasis: The role of radiation following surgical resection. *JAMA* 280: 1527-1529, 1998.

12. Modha A, Shepard SR, Gutin PH. Surgery of brain metastases-Is there still a place for it? *Journal of Neuro-Oncology* 75 (1): 21-29, 2005.

13. Norden AD, Wen PY, Kesari S. Brain metastases. *Curr Opin Neurol* 18 (6): 654-661, 2005.

14. Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, Tans JT, Lambooy N, Metsaars JA, Wattendorff AR, Brand R, Hermans J. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 29: 711-717, 1994.

15. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, Markesbery WR, Macdonald JS, Young B. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 322: 494-500, 1990.

16. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, Markesbery WR, Foon KA, Young B. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases of the brain: A randomized trial *JAMA* 280: 1485-1489, 1998.

17. Tsukada Y, Fouad A, Picaren JW, Lane WW. Central nervous system metastasis from breast carcinoma. Autopsy study. *Cancer* 52: 2349-2354, 1983.

18. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, et al. Treatment of a single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 33: 583-90, 1993.

19. Vogelbaum MA, Suh JH. Resectable brain metastases. *J Clin Oncol* 10;24(8): 1289-94, 2006.

20. Zimm S, Wampler GL, Stablein D, et al. Intracerebral metastases in soli-tumor patients : Natural history and results of treatment. *Cancer* 48 : 384-394, 1981.

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

USO DE CORTICOIDES

1. Boyd TS, Mehta MP. Stereotactic radiosurgery for brain metastases. *Oncology* 13: 1397-1409, 1999.

2. Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJCM, et al. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43: 795-803, 1999 .

3. Sneed PK. Metastatic brain tumors. En: *Brain Cancer. Atlas of Clinical Oncology of American Cancer Soci-*

ety. 375-390, 2002.

4. Vecht CJ, Hovestadt A, Verbiest HB, van Vliet JJ, van Putten WL. Dose-effect relationship of dexamethasone on Karnofsky performance in metastatic brain tumors. A randomized study of doses of 4, 8, and 16 mg per day. *Neurology* 44: 675-680, 1994.

USO DE ANTICONVULSIVANTES

1. Anhut H, Ashman P, Feuerstein T, et al, for the International Gabapentin Study Group. Gabapentin as add-on therapy in patients with partial seizures. *Epilepsia* 1994; 35: 795-801.

2. Arzimanoglou A, Dumas C, Ghirardi L. Multicentre clinical evaluation of vigabatrin (Sabril) in mild to moderate partial epilepsies. French Neurologists Sabril Study Group. *Seizure* 1997; 6: 225-31.

3. Arroyo S, Anhut H, Kugler AR, et al. Pregabalin add-on treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study in adults with partial seizures. *Epilepsia* 2004; 45(1): 20-7.

4. Barcs G, Walker E, Elger C, et al. Oxcarbazepine placebo-controlled, dose-ranging trial in refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41: 1597-1607.

5. Baulac M, Cavalcanti D, Semah F, et al, for the French Gabapentin Collaborative Group. Gabapentin added-on therapy with adaptable dosages in 610 patients with partial epilepsy: an open, observational study. *Seizure* 1998; 7: 55-62.

6. Ben-Menachem E, Henricksen O, Dam M, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia* 1996; 37: 539-43.

7. Ben-Menachem E, Falter U. Efficacy and tolerability of levetiracetam 3000 mg in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. *Epilepsia* 2000; 41: 1276-83.

8. Betts T, Waegemans T, Crawford P. A multicentre, double-blind, randomized, parallel group study to evaluate the tolerability and efficacy of two oral doses of levetiracetam, 2000 mg daily and 4000 mg daily, without titration in patients with refractory epilepsy. *Seizure* 2000; 9: 80-7.

9. Binnie C, Debets M, Engelsman M, et al. Double-blind crossover trial of lamotrigine as add-on therapy in intractable epilepsy. *Epilepsy Res* 1989; 4: 222-9.

10. Boas J, Dam M, Friis M, et al. Controlled trial of lamotrigine (Lamictal) for treatment-resistant partial seizures.



Acta Neurol Scand 1996; 94: 247-52.

11. Cereghino J, Biton V, Abou-Khalil B, et al. Levetiracetam for partial seizures: results of a double blind, randomized clinical trial. *Neurology* 2000; 55: 236-42.

12. Coppola G, Terraciano A, Pascotto A. Vigabatrin as add-on therapy in children and adolescents with refractory epilepsy: an open trial. *Brain Dev* 1997; 19: 459-63.

13. Dalla Bernardina B, Fontana E, Vigeveno F, et al. Efficacy and tolerability of vigabatrin in children with refractory partial seizures: a single-blind dose-increasing study. *Epilepsia* 1995; 36: 687-9.

14. Elger CE, Brodie MJ, Anhut H, Lee CM, Barrett JA. Pregabalin add-on treatment in patients with partial seizures: a novel evaluation of flexible-dose and fixed-dose treatment in a double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 2005; 46(12): 1926-36.

15. Faught E, Wilder B, Ramsay R, et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 200, 400, and 600 mg daily doses. *Neurology* 1996; 46: 1684-16.

16. French JA, Kugler AR, Robbins JL, Knapp LE, Garofalo EA. Dose-response trial of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures. *Neurology* 2003 27; 60(10): 1631-7.

17. Guberman A, Bruni J. Long-term open multicentre, add-on trial of vigabatrin in adult resistant partial epilepsy. The Canadian Vigabatrin Study Group. *Seizure* 2000; 9:112-8.

18. Houtkooper M, Lammertsma A, Meyer J, et al. Oxcarbazepine (GP 47.680): a possible alternative to carbamazepine? *Epilepsia* 1987; 28: 693-8.

19. Jawad S, Richen A, Goodwin G, et al. Controlled trial of lamotrigine (Lamictal) for refractory partial seizures. *Epilepsia* 1989; 30: 356-63.

20. Kalviainen R, Brodie M, Duncan J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of tiagabine given three-times daily as add-on therapy for refractory partial seizures. *Epilepsy Res* 1998; 30:31-40.

21. Leppik I, Willmore L, Homan R, et al. Efficacy and safety of zonisamide: results of a multicenter study. *Epilepsy Res* 1993; 14: 165-73.

22. Loiseau P, Yuen A, Duche B, et al. A randomized double-blind crossover add-on trial of lamotrigine in patients with treatment-resistant partial seizures. *Epilepsy Res* 1990; 7: 136-145.

23. Marson AG, Williamson PR, Clough H, Hutton JL, Chadwick DW. Epilepsy Monotherapy Trial Group, Carba-

mazepine versus Valproate monotherapy for epilepsy: meta-analysis. *Epilepsia* 2002; 43:505-513.

24. McLean M, Ramsay R, Leppik I, et al. Gabapentin as add-on therapy in refractory partial epilepsy: a double-blind, placebo-controlled, parallel group study. *Neurology* 1993; 43: 2292-8.

25. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidelines Development methods. Guideline Development Methods, Chapter 7: Reviewing and grading the evidence. London: NICE; February 2004 (updated March 2005). http://www.nice.org.uk/pdf/GDM_Chapter7_0305.pdf.

26. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidelines Development methods. Guideline Development Methods - Chapter 11 Creating guideline recommendations. London: NICE; February 2004 (updated March 2005). http://www.nice.org.uk/pdf/GDM_Chapter11_0305.pdf.

27. Privitera M, Fincham R, Penry J, et al. Topiramate placebo-controlled dosing ranging trial in refractory partial epilepsy using 600, 800, and 1,000 mg daily doses. *Neurology* 1996; 46: 1678-83.

28. Rimmer E, Richens A. Double-blind study of gamma-vinyl GABA in patients with refractory epilepsy. *Lancet* 1984; 1: 189-90.

29. Sachdeo R, Leroy R, Krauss G, et al. Tiagabine therapy for complex partial seizures: a dose frequency study. *Arch Neurol* 1997; 54: 595-601.

30. Sander J, Patsalos P, Oxley J, et al. A randomized double-blind placebo-controlled add-on trial of lamotrigine in patients with severe epilepsy. *Epilepsy Res* 1990; 6: 221-6.

31. Sander J, Trevisol-Bittencourt P, Hart Y, Shorvon S. Evaluation of vigabatrin as an add-on drug in the management of severe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 1008-10.

32. Schapel G, Beran R, Vajda F, et al. Double blind, placebo controlled, crossover study of lamotrigine in treatment resistant partial seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993; 56: 448-53.

33. Sharief M, Viteri C, Ben-Menachem E, et al. Double-blind, placebo-controlled study of topiramate in patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsy Res* 1996; 25: 217-24.

34. Shorvon S, Lowenthal A, Janz D, et al. Multicenter double-blind, randomized, placebo controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia* 2000; 41: 1179-86.

35. Siegel H, Kelley K, Stertz B, et al. The efficacy of felbamate as add-on therapy to valproic acid in the Lennox-Gas-



taut syndrome. *Epilepsy Res* 1999; 34: 91-7.

36. Sivenius J, Kalviainen R, Ylinen A, et al. Double blind study of gabapentin in the treatment of partial seizures. *Epilepsia* 1991; 32: 539-42.

37. Smith D, Baker G, Davies G, et al. Outcomes of add-on treatment with lamotrigine in partial epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34: 312-22.

38. Tassinari C, Michelucci R, Chauvel P, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate (600 mg daily) for the treatment of refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 1996; 37: 763-8.

39. Theodore W, Raubertas R, Porter R, et al. Felbamate: a clinical trial for complex partial seizures. *Epilepsia* 1991; 32: 392-7.

40. Tudur Smith C, Marson AG, Williamson PH. Carbamazepine versus Phenobarbitone monotherapy for epilepsy (Cochrane Review) In: Cochrane Library, Issue 4, 2004. Chichester U.K: John Wiley and sons, Ltd.

41. Uthman B, Rowan J, Ahmann P, et al. Tiagabine for complex partial seizures. *Arch Neurol* 1998; 55: 56-62.

42. Yen D, Yu H, Guo Y, et al. A double-blind, placebo-controlled study of topiramate in adult patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41: 1162-6.

PROFILAXIS ANTICONVULSIVANTE

1. Forsyth PA, Weaver S, Fulton D, et al. Prophylactic anti-convulsants in patients with brain tumour. *Can J Neurol Sci*. 30:106-112; 2003

2. Franceschetti S, Binelli S, Casazza M, et al. Influence of surgery and antiepileptic drugs on seizures symptomatic of cerebral tumours. *Acta Neurochir (Wien)*103:47-5, 1990 .

3. Glantz MJ, Cole BF, Friedberg MH, et al. A randomized, blinded, placebo-controlled trial of divalproex sodium prophylaxis in adults with newly diagnosed brain tumors. *Neurology* 46:985-991, 1996.

4. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, Rect. LD, Wen PY, Chamberlain MC, Grossman SA, Cairncross JG. Practice parameter: Anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 54:1886-1993, 2000.

5. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. . Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clin Trials* 17:1-12, 1996.

6. Lee ST, Lui TN, Chang CN, et al. Prophylactic anticonvul-

sants for prevention of immediate and early postcraniotomy seizures. *Surg Neurol* 31:361-364, 1989.

7. North JB, Penhall RK, Hanieh A, Frewin DB, Taylor WB. Phenytoin and postoperative epilepsy: a double-blind study. *J Neurosurg* 58:672-677, 1983;.

8. Sirven, Joseph I. MD; Wingerchuk, Dean M. MD; Dratzkowski, Joseph F. MD; Lyons, Mark K. MD; Zimmerman, Richard S. MD. Seizure Prophylaxis in Patients With Brain Tumors: A Meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 79(12): 1489-1494, 2004.

CLASIFICACIÓN

1. Gaspar L, Scott C, Rotman M, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37: 745-51, 1997.

2. Gaspar LE, Scott C, Murray K, Curran W. Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47: 1001-06, 2000.

3. Hernandez D, Rabadan AT, Sardi M, Ferrara MP, Castiglioni M, Christiansen S - The value of RPA's Classification in the analysis of the survival time in a series of 54 patients with brain metastases treated by surgery and radiotherapy. 74th Annual Meeting of the American Association of Neurological Surgeons (AANS). San Francisco. April 22-27, 2006

4. Lutterbach J, Bartelt S, Ostertag C. Long-term survival in patients with brain metastases. *J Cancer Res Clin Oncol* 128: 417-25, 2002.

5. Regine WF, Rogozinska A, Kryscio RJ, Tibbs PA, Young AB, Patchell RA. Recursive partitioning analysis classifications I and II: applicability evaluated in a randomized trial for resected single brain metastases. *Am J Clin Oncol* 27: 505-09, 2004.

CONFIRMACIÓN HISTOPATOLÓGICA

1. Barker FG2nd. Surgical and radiosurgical management of brain metastases. *Surg Clin North Am* 85: 329-345, 2005

2. Drlicek M, Bodenteich A, Urbanits S, Grisold W. Immunohistochemical panel of antibodies in the diagnosis of brain metastases of the unknown primary. *Pathol Res Pract.* 200(10):727-34,2004

3. Giordana MT, Cordera S, Boghi A. Cerebral metastases as first symptom of cancer: a clinico-pathologic study. *J Neurooncol.*50(3):265-73, 2000

4. Hojo S, Hirano A, Pathology of metastases affecting the



central nervous system. In: Takakura K, Sano K, Hojo S et al editors. *Metastatic Tumors of the central nervous system*. Tokyo: Igaku- Shoin p 5-35, 1982

5. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, Markesbery WR, Macdonald JS, Young B. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 322: 494-500, 1990.
6. Posner JB. *Neurologic complications of Cancer*. FA Davis. Philadelphia. 1995
7. Taweevisit M, Isarakul P, Chaipipat M, Keetacheeva K, Wattanasirmit V, Shuangshoti S. Cytokeratin 7 and 20 as immunohistochemical markers in identification of primary tumors in craniospinal metastases: do they have a significant role? *Neuropathology* 23(4):271-4, 2003.
8. Voorhies RM, Sundaresan N, Thaler HT. The single supratentorial lesion. An evaluation of preoperative diagnostic tests. *J Neurosurg* 53: 364-368, 1980.

CIRUGÍA

1. Andrews DW, Scout CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, Werner-Wasik M, Demas W, Ryu J, Bahary JP, Souhami L, Rotman M, Mehta MP, Curran WJ Jr. Whole brain radiation therapy with or without radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases : Phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 363: 1665-1672, 2004.
2. Auchter RM, Lamond JP, Alexander E, Buatti JM, Chappell R, Friedman WA, Kinsella TJ, Levin AB, Noyes WR, Schultz CJ, Loeffler JS, Mehta MP. A multiinstitutional outcome and prognostic factor analysis of radiosurgery for resectable single brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 35: 27-35, 1996.
3. Barker FG 2nd. Surgical and radiosurgical management of brain metastases. *Surg Clin North Am* 85: 329-345, 2005
4. Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, Lee JJ. Surgical treatment of multiple brain metastases. *J Neurosurg* 79: 210-216, 1993
5. Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, Hess KR, Taylor SH. Reoperation for recurrent metastatic brain tumors. *J Neurosurg* 83: 600-604, 1995
6. Bindal AK, Bindal RK, Hess KR, Shiu A, Hassenbuch SJ, Shi WM, Sawaya R. Surgery versus radiosurgery in the treatment of brain metastases. *J Neurosurg* 84: 748-754, 1996
7. Black PM, Johnson MD. Surgical resection for patients with solid brain metastases: current status. *J Neurooncol* 69:

119-124, 2004

8. Chang EL, Selek U, Hassenbuch SJ 3rd, et al. Outcome variation among "radioresistant" brain metastases treated with stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery* 56: 936-945, 2005
9. Darc AO, Sawaya R. Surgery versus Radiosurgery for brain metastasis: Surgical advances and radiosurgical myths. *Clin Neurosurg* 51: 255-263, 2004
10. Delattre JY, Krol G, Thaler HT, Posner JB. Distribution of brain metastases. *Arch Neurol* 45:741-744, 1988
11. European Organisation for Research and Treatment of Cancer: EORTC 22952/26001: A randomized phase III study of no radiotherapy versus whole brain radiotherapy for 1-3 metastases from solid tumour after surgical resection or radiosurgery. Available at: http://groups.eortc.be/radio/Protocols/22952_26001.htm.
12. Fadul C, Misulis KE, Wiley RG. Cerebellar metastases: diagnostic and management considerations. *J Clin Oncol* 5: 1107-15, 1987
13. Fuentes R, Bonfill X, Exposito J. Surgery versus radiosurgery for patients with a solitary brain metastasis from non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 25:1: CD4840, 2006
14. Fujimaki T. Surgical treatment of brain metastasis. *Int J Clin Oncol* 10: 74-80, 2005
15. Hazuka MB, Burleson Wd, Stroud DN, Leonard CE, Lilehei KO, Kinzie JJ. Multiple brain metastases are associated with poor survival in patients treated with surgery and radiotherapy. *J Clin Oncol* 11: 369-373, 1993
16. Hernandez D, Rabadán AT, Sardi M, Castiglioni M, Christiansen S. The value of RPA's Classification in the analysis of the survival time in a series of 54 patients with brain metastases treated by surgery and radiotherapy. 74th Annual Meeting of the American Association of Neurological Surgeons (AANS). San Francisco. April 22-27, 2006
17. Iwadate Y, Namba H, Yamaura A. Significance of surgical resections for the treatment of multiple brain metastases. *Anticancer Res* 20: 573-577, 2000
18. Kaal EVC, Niël Ch GJH, Vecht ChJ. Therapeutic management of brain metastasis. *Lancet Neurol* 4: 289-98, 2005.
19. Lang FF, Wildrick DM, Sawaya R. Management of cerebral metastases: The role of surgery. *Cancer control* 5: 124-129, 1998.
20. Mehta MP, Rozental JM, Levin AB, Mackie TR, Kubsad SS, Gehring MA, Kinsella TJ. Defining the role of radio-



- surgery in the management of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 24: 619-625, 1992
21. Mehta M, Noyes W, Craig B, Lamond J, Auchter R, French M, Johnson M, Levin A, Badie B, Robbins I, Kinsella T. A cost-effectiveness and cost-utility analysis of radiosurgery versus resection for single-brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39: 445-454, 1997
22. Modha A, Shepard SR, Gutin PH. Surgery of brain metastases-Is there still a place for it? *Journal of Neuro-Oncology* 75 (1): 21-29, 2005
23. Muacevic A, Kreth FW, Hortsman GA, Schmid-Elsaesser R, Wowra B, Steiger HJ, Reulen HJ. Surgery and radiotherapy compared with gamma knife radiosurgery in the treatment of solitary cerebral metastases of small diameter. *J Neurosurg* 91: 35-43, 1999
24. Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, Tans JT, Lambooi N, Metsaars JA, Wattendorff AR, Brand R, Hermans J. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 29: 711-717, 1994
25. Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall Wa. Brain metastases: Histology, multiplicity, surgery and survival. *Cancer* 78: 1781-1788, 1996
26. Paek SH, Audu PB, Sperling MR, et al. Reevaluation of surgery for the treatment of brain metastases: review of 208 patients with single or multiple brain metastases treated at one institution with modern neurosurgical techniques. *Neurosurgery* 56: 1021-1034, 2005.
27. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, Markesbery WR, Macdonald JS, Young B. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 322: 494-500, 1990.
28. Pollock BE, Brown PD, Foote RL, Stafford SL, Schomber PJ. Properly selected patients with multiple brain metastases may benefit for aggressive treatment of the intracranial disease. *J Neurooncol* 61: 73-80, 2003
29. Rabadan A, Hernandez D, Baccanelli M, Zaloff Dakoff JM, Varela M, Christiansen S, Eleta M, Tejjido C. Premio del XI Congreso Argentino de Cancerología: Factores Predictores de Morbimortalidad en 182 cirugías de tumores malignos de cerebro. 2004
30. Rabadan AT, Hernandez D, Pietrani M, Eleta M, Ferrara P, Langhi L, Hasdeu S, Christiansen S, Kitroser M. Experiencia con la cirugía oncológica de los tumores intraxiales localizados en áreas elocuentes cerebrales. XLVII Jornadas Anuales de la Sociedad de Neurocirugía de la Provincia de Buenos Aires, 2005
31. Regine WF, Rogozinska A, Kryscio RJ, Tibbs PA, Young AB, Patchell RA. Recursive partitioning analysis classifications I and II: applicability evaluated in a randomized trial for resected single brain metastases. *Am J Clin Oncol* 2004; 27: 505-09
32. Sawaya R, Ligon BL, Bindal AK, Bindal RK, Hess KR. Surgical treatment of brain metastatic tumors. *J Neurooncol* 27: 269-277, 1996.
33. Sawaya R. Surgical treatment of brain metastases. *Clin Neurosurg* 45: 41-47, 1999
34. Shaw E, Scott C, Souhami L, Dinapoli R, Bahary JP, Kline R, Wharam M, Schultz C, Davey P, Loeffler J, Del Rowe J, Marks L, Fisher B, Shin K. Radiosurgery for the treatment of previously irradiated recurrent primary brain tumor and brain metastases: Initial report of radiation therapy oncology group protocol (90-05). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 34: 647-654, 1996
35. Shaw EG, Gaspar LE, Gibas FA, Lewin AA, Wharam MD Jr, Larson D, Bloomer WD, Buckley JA, Loeffler JS, Malcolm AW, Mendenhall WM, Schneider JF, Schupak KD, Simpson JR, Gutin PH, Rogers L, Leibel S. Multiple brain metastases: American Collage of radiology- ACR Appropriateness Criteria. *Radiology* 215 (suppl) : 1121-1128, 2000
36. Schoggl A, Kitz K, Reddy M, Wolfsberger S, Schneider B, Dieckmann K, Ungersbock K. Defining the role of stereotactic radiosurgery versus microsurgery in the treatment of single brain metastases. *Acta Neurochi (Wien)* 142: 621-626, 2000
37. Sills AK. Current treatment approaches to surgery for brain metastases. *Neurosurgery* 57 (5 Suppl): S24-32, 2005
38. Stark AM, Tscheslog H, Buhl R, et al. Surgical treatment for brain metastases: prognostic factors and survival in 177 patients. *Neurosurg review* 28: 115-119, 2005
39. Tan TC, Black PM. Image-guided craniotomy for cerebral metastases: Techniques and outcomes. *Neurosurgery* 53: 82-90, 2003
40. Vecil GG, Suki D, Maldaun MV, et al. Resection of brain metastases previously treated with stereotactic radiosurgery. *J Neurosurg* 102: 209-215, 2005
41. Vogelbaum MA, Suh JH. Resectable brain metastases. *J Clin Oncol* 10;24(8): 1289-94, 2006
42. Wronski M, Arbit E, McCormick B. Surgical treatment of 70 patients with brain metastases from breast carcinoma.



Cancer 80: 1746-1754, 1997

RADIOCIRUGÍA

1. Auchter RM, Lamond JP, Alexander E, et al: A multiinstitutional outcome and prognostic factor analysis of radiosurgery for resectable single brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 35:27-35, 1996.
2. Bindal AK, Bindal RK, Hess KR, et al: Surgery versus radiosurgery in the treatment of brain metastases. *J Neurosurg* 84:748-754, 1996.
3. Boyd TS, Mehta MP: Stereotactic radiosurgery for brain metastases. *Oncology* 13:1397-1409, 1999.
4. Cho KH, Hall WA, Lee AK, et al: Stereotactic radiosurgery for patients with single brain metastases. *J Radiosurg* 1:79-85, 1998.
5. Fuller BG, Kaplan ID, Adler J, et al: Stereotaxic radiosurgery for brain metastases. The importance of adjuvant whole brain irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23:413-418, 1992.
6. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW: A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 322:494-500, 1990.
7. Sawaya R, Bindal RK, Lang FF, et al: Metastatic brain tumors. In Kaye AH, Laws ER (Eds): *Brain Tumors. An Encyclopedic Approach*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2001. pp 999-1026.
8. Schoggl A, Kitz K, Reddy M, et al: Defining the role of stereotaxic radiosurgery versus microsurgery in the treatment of single brain metastases. *Acta Neurochir (Wien)* 142:621-626, 2000.
9. Voorhies R, Sundaresan N, Thaler H: The single supratentorial lesion: An evaluation of preoperative diagnostic test. *J Neurosurg* 53:338-344, 1980.

RADIOTERAPIA

1. Andrews DW, Scout CB, Sperdutto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, Werner-Wasik M, Demas W, Ryu J, Bahary JP, Souhami L, Rotman M, Mehta MP, Curran WJ Jr. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three metastases: Phase III results of the RTGO 9508 randomised trial. *Lancet* 363: 1665-1672, 2004.
2. Aoyama H, Shirato H, Tago M, Kobashi G et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs.

stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases. A randomized controlled trial. *JAMA* 295, N21: 2483-91, 2006.

3. Auchter RM, Lamond JP, Alexander E et al. A multiinstitutional outcome and prognostic factors analysis of radiosurgery for resectable single brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 35: 27-35, 1996 .
4. Borgelt B, Gelber R, Kramer S et al. The palliation of brain metastases: Final results of the first two studies of the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 6:1, 1980.
5. Cairncross JG, Kim JH, Posner JB. Radiation therapy for brain metastases. *Ann Neurol* 7:529, 1980.
6. Chang EL, Hassenbusch SJ 3rd, Shiu AS, et al. The role of tumor size in the radiosurgical management of patients with ambiguous brain metastases. *Neurosurgery* 272-280, 2003.
7. Chougule PB, Burton-Williams M, Saris S et al. Randomized treatment of brain metastases with gamma knife radiosurgery, whole brain radiotherapy or both. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 48:114, 2000 (Abstract).
8. Coia LR: The role of radiation therapy in the treatment of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23:229, 1992.
9. De Angelis LM, Dellatre JM. Radiation induced dementia in patients cured of brain Metastases. *Neurology* 39(6):789-96, 1989.
10. European Organisation for Research and Treatment of Cancer: EORTC 22952/26001: A randomized phase III study of no radiotherapy versus whole brain radiotherapy for 1-3 metastases from solid tumour after surgical resection or radiosurgery. Available at: http://groups.eortc.be/radio/Protocols/22952_26001.htm.
11. Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, et al. A multi-institutional experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 28:797-802, 1994 .
12. Gaspar LE, Scott C, Rotman M et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37: 745-51, 1997.
13. Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD; Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45: 427-34, 1999.
14. Kurtz JM, Gelber R, Brady LW, et al. The palliation of



- brain metastases in the favorable patient population: a randomized clinical trial by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 7: 891-5,1981.
15. Lagerwaard FS, Levendag PC, Nowak PJ, Eijkenboom WH. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 43: 795-803,1999.
16. Lindvall P, Bergström P, et al. Hypofractionated conformal stereotactic radiotherapy alone or in combination with whole-brain radiotherapy in patients with cerebral metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.61,5:1460-66,2005.
17. May WA, Djalilian HR, Nussbaun ES. Long-term survival with metastatic cancer to the brain. *Med Oncol* 17:279-86,2000.
18. Maranzano E, Trippa F, Pacchiarini D, Chirico L, Basagni ML, Rossi R, Bellavita R, Schiavone C, Italiani M, Mutti M. Re-irradiation of brain metastases and metastatic spinal cord compression: clinical practice suggestions. *Tumori* 91 (4): 325-330,2005 .
19. Mehta M, Tsao M, Flickinger JC, Mills M, Rogers CL, Souhami L et al. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 63, 1:37-46,2005.
20. Mehta MP, Rodrigus P, Terhaard CH, et al. Survival and neurologic outcomes in a randomized trial of motexafin gadolinium and whole radiation therapy in brain metastases. *J Clin Oncol* 21: 2529-36,2003.
21. Mintz AH, Kestle J, Ratbone MP et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastases. *Cancer* 78: 1470-6, 1996.
22. .Muacevic A, Pret FW, Tonn JC et al. Stereotactic radiosurgery for multiple brain metastases from breast carcinoma. *Cancer* 100:1705-1711,2004.
23. Murray KJ, Scott C, Greenberg HM, et al. A randomized phase III study of accelerated hyperfractionation versus standard in patients with unresected brain metastases: A report of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9104. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39: 571,1997.
24. Nieder c, Berberich W, Schnabel K, et al. Tumor-related prognostic factors for remission of brain metastases after radiotherapy. *Int J Radiat Oncolo Biol Phys*. 39 (1):25,1997.
25. Nieder C, Nestle U, Motaref B,Walter K. Prognostic factors in brain metastases: should patients be selected for aggressive treatment according the recursive partitioning analysis (RPA) classes? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46: 297-302,2000.
26. Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H. The choice of treatment of single brain metastasis Should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 29:711,1994 .
27. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, Markesbery WR, Macdonald JS, Young B. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 322: 494-500,1990.
28. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, Markesbery WR, Foon KA, Young B. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases of the brain: A randomized trial *JAMA* 280: 1485-1489,1998.
29. Sanghavi SN, Miranpuri SS, Chappell R et al. Radio-surgery for patients with brain metastases: a multi-institutional analysis; stratified by the RTOG recursive partitioning analysis method. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51:426-434,2001.
30. Shaw E, Scout C, Suh J et al. RSR 13 plus cranial radiation therapy in patients with brain metastases: comparison with the Radiation Therapy Oncology Group recursive partitioning analysis brain metastases database. *J Clin Oncol* 21: 2364-71, 2003
31. Shehata MK, Young B, Reid B, et al. Stereotactic radiosurgery of 468 brain metastases ≤ 2 cm: implications for SRS dose and whole brain radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59:87-93,2004.
32. Somoza S, Kondziolka D, Lunsford LD et al. Stereotactic radiosurgery for cerebral metastatic melanoma. *J Neurosurg* 79:661-666,1993.
33. Stea B, Suh J, Shaw E, et al. Efaproxiral (EFAPROXYN) as an adjunct to whole brain radiation therapy for the treatment of brain metastases originating from breast cancer: updated survival results of the randomized REACH (RT-009)study. *Breast Cancer Res Treat* 88: (suppl 1): abstr 4064,2004 .
34. Varlotto JM, Flickinger JC, Niranjana A et al. Analysis of tumor control and toxicity in patients who have survived at least one year after radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57:452-464,2003 .
35. Wang LG, Guo Y, Zhang X et al Brain metastasis: experience of Xi-Jing Hospital. *Stereotact Funct Neurosurg* 78:70-83, 2002.



QUIMIOTERAPIA

1. Abrey LE, Olson JD, Raizer JJ, Mack M, Rodavitch A, Boutros DY, et al. A phase II trial of temozolomide for patients with recurrent or progressive brain metastases. *J Neurooncol* 53:259-65, 2001.
2. Agarwala SS, Kirkwood JM, Gore M, Dreno B, Thatcher N, Czarnetski B, et al. Temozolomide for the treatment of Brain Metastases associated with metastatic melanoma: A Phase II Study. *J Clin Oncol* 22:2101-7, 2004.
3. Antonadou D, Coliarakis N, Paraskevaidis M, et al., A multi-institutional trial comparing survival of patients with brain metastases from lung cancer treated with Temozolomide plus radiotherapy versus radiotherapy alone, *Lung Cancer* 41(Suppl 2): p. 42, (2003);.
4. Bernardo G, Cuzzoni Q, Strada MR, et al. First-line chemotherapy with vinorelbine, gemcitabine and carboplatin in the treatment of brain metastases from non-small-cell lung cancer: a phase II study. *Cancer Invest* 20, 293-302, 2002.
5. Boogerd W, Dalesio O, Bais EM, Van der Sande JJ. Response of brain metastases from breast cancer to systemic chemotherapy. *Cancer* 69, 972-980, 1992.
6. Buckner JC: The role of chemotherapy in the treatment of patients with brain metastases from solid tumors. *Cancer Metastasis Rev* 10:335-341, 1991.
7. Ceresoli GL, Cappuzzo F, Gregorc V, Bartolini S, Crino L, Villa E. Gefitinib in patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer: A prospective trial. *Ann Oncol* 5:1042-7, 2004.
8. Christodoulou C, Bafaloukos D, Kosmidis P, Samantas E, Bamias A, Papakostas P, et al. Phase II study of temozolomide in heavily pretreated cancer patients with brain metastases. *Ann Oncol* 2:249-54, 2001.
9. Christodoulou C, Bafaloukos D, Linardor H, Aravantinos G, Bamias A, Carina M, et al. Temozolomide combined with cisplatin in patients with brain metastasis from solid tumors: a Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) Phase II Study. *J Neuro Oncol* 71:61-5, 2005.
10. Crino L, Scagliotti GV, De Marinis F, et al. Gemcitabine and cisplatin versus mitomycin, ifosfamide and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase III study of the Italian lung cancer project. *J Clin Oncol* 17, 3522-3530, 1999.
11. Dardoufas C, Miliadou A, Skarleas C, Kouloulis V, Mavroidi P, Couvaris J, Gennatas K, Vassilaki M, Gogas H, Polyzos A, Couvouvissis E, Vlachos L. Concomitant Temozolomide (TMZ) and radiotherapy (RT) Followed by Adjuvant Treatment with Temozolomide in patients with Brain Metastases *Proc Am Soc Clin Oncol* 20:2001 (abstr 2048).
12. Delaunay MM, Lesimple T, Nguyen BB, et al. Randomised phase III trial of fotemustine versus fotemustine plus whole brain irradiation in cerebral metastases of melanoma. *Cancer Radiother* 2003, 7, 1-8. Patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2003, 28, 158-166
13. Friedman HS, Evans B, Reardon D. Phase II trial of temozolomide for patients with progressive brain metastasis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22:408, 2003.
14. Korfel A, Oehm C, von Pawel J, Keppler U, Depperman M, Kaubitsch S, et al. Response to topotecan of symptomatic brain metastases of small-cell lung cancer also after whole-brain irradiation: a multicenter phase II study. *Eur J Cancer* 38:1724-9, 2002.
15. Lesser GJ: Chemotherapy of cerebral metastases from solid tumors. *Neurosurg Clin North Am* 7:527-536, 1996
16. Posner JB, Neurologic complications of cancer. F.A. Davis Company: Philadelphia: 1995
17. Postmus PE, Haaxma-Reiche H, Smit EF, et al. Treatment of brain metastases of small-cell lung cancer: comparing teniposide and teniposide with whole-brain radiotherapy-a phase III study of the European Organization for the Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 18, 3400-3408, 2000.
18. Robinet G, Thomas P, Breton JL, et al. Results of phase III study of early versus delayed whole-brain radiotherapy with concurrent cisplatin and vinorelbine combination in inoperable brain metastases of non-small-cell lung cancer: Groupe francais de pneumocancerologie (GFPC) protocol 95-1. *Ann Oncol* 12, 59-67, 2001.
19. Siena S, Lanonio G, Baietta E. Multicenter phase II study of temozolamide therapy for brain metastases in patients with malignant melanoma, breast cancer and non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22:102, 2003.
20. Steward DJ, Molepo JM, Green RM, et al. Factors affecting platinum concentrations in human surgical tumour specimens alter cisplatin. *Br J Cancer* 71,598-604, 1995.
21. Steward DJ. A critique of the role of the blood-brain barrier in the chemotherapy of human brain tumours. *J Neuro Oncol* 20,121-139, 1994.
22. van den Bent MJ. Current Perspectives. The role of



chemotherapy in brain metastases. *European Journal of Cancer* 39, 2114-2120, 2003.

23. Verger E, Gil M, Yaya R, et al. Temozolamide and concurrent whole brain radiotherapy in patients with brain metastases: A phase II randomized trial. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 61:185-191, 2005.