MARCOS VINÍCIUS CALFAT MALDAUN

**Radiocirurgia no tratamento das metástases
cerebrais: resposta terapêutica e complicações
baseadas na localização da lesão**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Área de concentração: Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Paulo Henrique Pires de Aguiar

São Paulo

2006

MARCOS VINÍCIUS CALFAT MALDAUN

**Radiocirurgia no tratamento das metástases
cerebrais: resposta terapêutica e complicações
baseadas na localização da lesão**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Área de concentração: Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Paulo Henrique Pires de Aguiar

São Paulo

2006

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Maldaun, Marcos Vinícius Calfat

Radiocirurgia no tratamento das metástases cerebrais : resposta terapêutica e complicações baseadas na localização da lesão / Marcos Vinícius Calfat Maldaun. -- São Paulo, 2006.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Neurologia.

Área de concentração: Neurologia.

Orientador: Paulo Henrique Pires de Aguiar.

Descritores: 1.Metástase neoplásica 2.Radiocirurgia 3.Córtex cerebral 4.Eficácia
5.Morbidade 6.Corticosteróides

USP/FM/SBD-289/06

DEDICATÓRIA

A Deus, pela oportunidade de estar vivo com saúde para lutar e vencer mais este obstáculo, realizando um sonho, meu eterno agradecimento e devoção.

Aos meus pais, pelo seu amor, pelos seus exemplos de vida e caráter, divido com vocês a autoria desse trabalho.

Às minhas irmãs, pelo amor, amizade, carinho e compreensão, meu muito obrigado.

AGRADECIMENTOS

Ao *Dr. Raymond Sawaya* pela orientação, dedicação e amizade que possibilitaram a realização desta Tese, disponibilizando a experiência única mundial do Hospital M. D. *Anderson Cancer Center*, Houston – Texas, meus sinceros agradecimentos e minha admiração.

Ao *Prof. Dr. Paulo Henrique Pires de Aguiar* pela orientação e dedicação que possibilitaram a realização desta Tese, meus sinceros agradecimentos e a minha amizade.

Ao *Dr. Frederic Lang* pela orientação, dedicação, paciência na execução deste projeto.

Ao *Dr. Helder José Lessa Zambelli* pela amizade e oportunidade profissional meus agradecimentos e grande abraço.

Ao *Dr. Ricardo Ramina* que serviu de exemplo profissional, pessoal e idealizador de minha carreira.

Aos *Dr. Donizete Honorato e Venâncio Dantas*, professores de neurocirurgia da UNICAMP, pelo apoio e supervisão na minha formação como residente de neurocirurgia.

Ao *Prof. Milberto Scaff* pela oportunidade de desenvolver meu trabalho dentro do Grupo de Tumores do SNC do Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da USP.

Ao *Prof. Ricardo Nitrini* pela oportunidade de defender esta tese pelo Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da USP.

Aos colegas *Sérgio Mendonça de Barros*, *Eugênio Colombo*, *Anderson Seixas*, *Bráulio Brayner*, *Alexandros Panagopoulus*, *Fábio Garcia* e *Joel Teixeira*, pelo apoio profissional e incentivo.

Ao *Dr. Sebastião Correia* e *Dr. Fernando Maluf* pelo incentivo e por compartilhar com o autor vossa grande e única experiência neste assunto.

Aos amigos e funcionários do Hospital M.D. *Anderson Cancer Center*, que contribuíram para a realização deste trabalho e que lutaram comigo e minha família para minha reabilitação e seqüência do meu trabalho nos Estados Unidos, em especial para *Dra. Dima Suki* pelo apoio e auxílio inestimável na análise estatística dos dados.

À *Carol* pelo carinho, afeto, incentivo e paciência durante o desenvolvimento desta Tese.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suelly Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas

Lista de Figuras

Lista de Gráficos

Lista de Quadros

Lista de Tabelas

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO	1
2	REVISÃO DA LITERATURA	5
2.1	Metástases Cerebrais	5
2.1.1	Epidemiologia	5
2.1.2	Patogênese	9
2.1.3	Manifestação clínica e diagnóstico	12
2.1.4	Tratamento	14
2.2	Radiocirurgia	21
2.2.1	Histórico	21
2.2.2	Radiobiologia	22
2.2.3	Efetividade	25
2.2.4	Complicações	30
3	OBJETIVO	35

4	MÉTODO	37
4.1	Casuística	37
4.2	Metodologia	37
5	RESULTADOS	41
5.1	Características clínicas e radiológicas dos pacientes	41
5.2	Dependência ao corticóide	45
5.3	Complicações pós -tratamento	48
5.4	Fatores preditivos de complicações pós-tratamento	52
5.5	Fatores preditivos de falha terapêutica	55
5.6	Fatores preditivos de necrose	57
6	DISCUSSÃO	61
7	CONCLUSÕES	79
8	ANEXO	83
9	REFERÊNCIAS	85

LISTAS

ABREVIATURAS

BHE	Barreira hemato-encefálica
GK	<i>Gamma Knife</i>
Gy	<i>Gray</i>
HIC	Hipertensão intracraniana
KPS	Escala de performance de Karnofsky
LINAC	<i>Linear Accelerator</i> (Acelerador Linear)
MC	Metástase Cerebral
RM	Ressonância Magnética
RPA	<i>Recursive Partitioning Analysis</i> (Análise Recursiva)
RT	Radioterapia Total Cerebral
RTOG	Grupo oncológico de radioterapia
SIR	<i>Score index for radiosurgery</i> (índice de Escore para Radiocirurgia)
SNC	Sistema Nervoso Central
SRS	Radiocirurgia estereotáxica

FIGURAS

Figura 1	Classificação proposta por Gaspar <i>et al.</i>, subdividindo pacientes em classes (RPA) I, II ou III	18
Figura 2	Curva prognóstica para pacientes com RPA I, II e III	19
Figura 3	Efeitos radiobiológicos da radiocirurgia	25
Figura 4	Lesão localizada em área não eloqüente (grau I)	65
Figura 5	Lesão localizada próxima à área eloqüente (grau II)	65
Figura 6	Lesão localizada em área eloqüente (grau III)	66
Figura 7	Lesão grau III, com boa evolução após 3 meses de tratamento	69
Figura 8	Lesão grau III, que evolui com sangramento e piora do edema com necessidade de cirurgia	69

GRÁFICOS

Gráfico 1 – Correlação da dependência ao corticóide de acordo com grau funcional	47
Gráfico 2 – Correlação da dependência ao corticóide em diferentes áreas eloqüentes	47

QUADROS

Quadro 1 – Frequência de metástases em autópsia de pacientes com câncer	8
Quadro 2 – Estudo da multiplicidade de metástases cerebrais	11
Quadro 3 – Principais sintomas de pacientes com metástases cerebrais	13
Quadro 4 – Fluxograma para decisão terapêutica no tratamento de metástases cerebrais	17
Quadro 5 – Características das lesões tratadas com SRS publicadas nos últimos 5 anos	29

TABELAS

Tabela 1 –	Critérios de toxicidade do SNC pela RTOG	31
Tabela 2 –	Incidência de toxicidade SNC graus 3, 4 e 5 da graduação de RTOG pelo tamanho tumoral e dose	33
Tabela 3 –	Características demográficas e clínicas da presente série de 213 pacientes	42
Tabela 4 –	Dependência ao corticóide de acordo com a Graduação Funcional e relação com áreas eloqüentes	46
Tabela 5 –	Complicações em relação com Graduação Funcional Tumoral	48
Tabela 6 –	Complicações, de acordo com localizações cerebrais específicas e relação com áreas eloqüentes cerebrais	50
Tabela 7 –	Frequência de complicações clínicas e aplicação RTOG ...	52
Tabela 8 –	Fatores preditivos de complicações, incluindo falha ou necrose, em 261 tumores da presente série	53
Tabela 9 –	Fatores preditivos de falha terapêutica em 261 tumores da presente série	56
Tabela 10 –	Fatores preditivos de necrose em 261 tumores da presente série	58

RESUMO

Maldaun MVC. *Radiocirurgia no tratamento das metástases cerebrais: resposta terapêutica e complicações baseadas na localização da lesão* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006. 102p.

As metástases cerebrais são os tumores cerebrais mais frequentes do sistema nervoso central. Entre as modalidades terapêuticas, a radiocirurgia (SRS) vem ganhando destaque nas duas últimas décadas como forma efetiva de tratamento associada com baixa morbidade e mortalidade. Porém, mesmo após ampla revisão da literatura, várias perguntas permanecem sem resposta sobre a radiocirurgia no tratamento das metástases cerebrais, perguntas estas principalmente relacionadas sobre as complicações tardias, dependência ao corticóide e relação das complicações com áreas cerebrais funcionais eloqüentes. O objetivo deste trabalho foi analisar a radiocirurgia como modalidade terapêutica das metástases cerebrais (MC) de uma grande série de casos, que estuda criteriosamente clínica e radiologicamente as lesões e identificando fatores preditivos para complicações, falha terapêutica e necrose pós-tratamento, a qual enfatiza principalmente localização da MC e suas relações com áreas eloqüentes cerebrais. Foi realizado estudo retrospectivo em 213 pacientes com 261 metástases cerebrais tratadas com radiocirurgia. Várias características demográficas deste grupo de pacientes foram analisadas, onde destacamos a boa distribuição de lesões de várias histologias tratadas e na grande maioria de pacientes em bom estado geral. Além disso, dividimos estes tumores de acordo com uma classificação estabelecida para relação com áreas eloqüentes em 3 grupos (graus I, II e III). No nosso estudo encontramos dependência ao corticóide em 24,3% dos casos, que se distribui em 15%, 25% e 29% nas lesões grau I, II e III respectivamente. O autor demonstra que o dobro das lesões localizadas nas áreas eloqüentes apresenta dependência ao corticóide, comparando-se com tumores em áreas não eloqüentes. Destacamos que a dependência ao esteróide ocorre em 54,5% dos tumores do tronco cerebral, 38,8% dos relacionados com

centro motor/sensitivo, 35,5% daqueles relacionados com centros da fala e 20% dos casos relacionados com áreas visuais. Também nestes grupos específicos ocorreu queda destas taxas de dependência com o passar dos meses. Na nossa casuística, a SRS foi efetiva em 184 lesões tratadas (70,5%), diante de acompanhamento prolongado. As complicações em geral foram mais freqüentes em áreas eloqüentes, ocorrendo, especificamente, em 64,7% , 64,9% e 55,3% respectivamente, para lesões do tronco cerebral, centros da fala e áreas motoras/sensitivas. Dentre as muitas variáveis utilizadas encontramos diferenças significativas para complicações para casos com doença primária progressiva, lesões grau III (áreas eloqüentes), lesões do tronco cerebral e relacionadas com áreas motoras/sensitivas. Se estudarmos apenas os casos com falha terapêutica, notamos diferenças para predizer falha terapêutica em casos com doença sistêmica avançada, a não realização de radioterapia prévia e lesões relacionadas com áreas motoras/sensitivas e centros da fala. Foram considerados fatores preditivos de necrose pós-tratamento metástases de melanoma e carcinoma de células renais, presença de metástases outras além do encéfalo, realização prévia de radioterapia, doses acima de 20 Gy e tumores relacionados com áreas motoras/sensitivas. Em todas as análises, notamos diferenças significativas quanto maior o tamanho da lesão tratada. Não houve diferenças significativas quanto à efetividade ou complicações comparando as várias histologias, ocorrendo diferenças para o surgimento de necrose pós-tratamento em casos das lesões consideradas “radioresistentes” (melanoma e carcinoma de células renais). Considerando os resultados obtidos, conclui-se que a realização de radioterapia prévia a radiocirurgia esteve associada com maior efetividade e maior possibilidade de ocorrer necrose pós-tratamento. Doença primária em estágio avançado foi considerada como fator preditivo de complicação e de falha terapêutica. Lesões maiores apresentaram significativas diferenças para complicações, falhas terapêuticas e necrose pós-tratamento, do que lesões menores. Podemos concluir, ainda, que a localização da metástase cerebral deve ser considerada uma variável importante em predizer complicação do

tratamento, visto que encontramos significativas diferenças para o surgimento de complicações em lesões localizadas em áreas eloqüentes (grau III) e ainda especificamente em lesões do tronco cerebral e em áreas motoras/sensitivas, comparando-se com demais regiões cerebrais. Tais áreas também apresentaram maior taxa de dependência ao corticóide.

Descritores: 1.Metástase neoplásica 2.Radiocirurgia 3.Córtex cerebral 4.Eficácia 5.Morbidade 6.Corticosteróides

SUMMARY

Maldaun MVC. *Stereotactic Radiosurgery in the treatment of brain metastases: efficacy and complications based on brain location* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2006. 102p.

Brain metastases are the most common Central Nervous System tumors. Among the therapy options stereotactic radiosurgery has become in the last two decades an usefulness treatment technique attending with lower complication and mortality rate. However, even an extended literature review, many questions remain unclear about this therapy modality, mainly related with long-term complications, steroids dependency, and relations with brain eloquent areas. The goal of this project is analyze stereotactic radiosurgery as treatment modality for brain metastases in a large series, considering clinics and radiologic lesions aspects and identifying predictors factors for complications, treatment failure and treatment necrosis regarding the relation with brain eloquent areas. We retrospectively review 213 patients with 261 brain metastases treated with stereotactic radiosurgery. Several demographics aspects were analysed. We noticed a good distribution of histological groups and the performing patient status. We also lump these lesions in groups based on their location in relation with eloquent brain areas (grade I, II and III). This study found a general steroids dependency rate of 24,3% for all cases, occurring in 15%, 25% and 29% in lesions grade I, II and III respectively. That's twice the frequency for lesions located in eloquent brain areas compared with non eloquent located lesions. Specifically, the steroids dependency occurred in 54,5% of brain stem tumors, 38,8% tumors related with motor/sensory centers, 35,5% speech center tumors related and 20% of cases related with visual areas. Even in these subgroups the dependency rate decreases with time. The long-term tumor local control was achieved in 184 treated lesion (70,5%). Complications were more often found in eloquent areas, specifically in 64,7% , 64,9% and 55,3% respectively for brain stem, speech centers and motor/sensory related lesions. Among all variables we found significant differences for complications in cases of progressive primary disease, lesions grade III (located in eloquent areas),

brain stem lesions, and related with motor/sensory areas. Regarding only treatment failure prediction, we noticed significances in cases of progressive primary disease, none previously radiated cases, and lesions related with motor/sensitive and speech areas. We considered predictors of treatment necrosis melanoma and renal cell carcinoma metastases, extra-cranial metastases, previously radiated patients, doses > 20Gy. In all analysis we found significant differences as bigger as the treated lesion. We did not find significant differences regarding efficacy and complication comparing all histological types. We identify statistically significant considering “radioresistent” tumors for treatment necrosis. Based on the results, we conclude that radiotherapy previously stereotactic radiosurgery were related higher effectiveness and treatment necrosis. Progressive primary disease predicts complications and treatment failure. Bigger lesions were statistically significant related with complications, treatment failure and necrosis compared with smaller ones. We can also conclude that brain location of metastases is an important variable to predict complications, with results that showed statistically significant differences found in grade III lesions, specifically brain stem tumors, lesions related in motor/sensitive areas, compared with non eloquent located lesions. These areas are also related with higher steroids dependency rates.

Descriptors: 1.Neoplasm metastasis 2.Radiosurgery 3.Cerebral cortex 4.Efficacy 5.Morbidity 6.Adrenal cortex hormones

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

As metástases cerebrais (MC) representam os tumores mais freqüentes do sistema nervoso central (SNC), podendo ocorrer de 10 a 15% dos casos de câncer sistêmico ^{1,2}. Dentre as várias modalidades terapêuticas, a radiocirurgia (SRS) ganhou destaque nas últimas décadas, principalmente por estar associada a um baixo custo, bom controle local do tumor e uma baixa morbidade e mortalidade ^{18, 24,26,28,6,34,62,67,69,96}.

A aplicabilidade da SRS no tratamento das MC, principalmente para metástases únicas, tornou-a, segundo grande parte da literatura, a melhor forma terapêutica, gerando uma discussão inconclusiva ao compará-la com a cirurgia, como método mais eficaz e seguro de controle destes tumores. Porém, na observação da prática clínica e mesmo após uma revisão da literatura extensa, diversas questões importantes permanecem sem resposta a respeito desta modalidade de tratamento. Dentre tais questionamentos, destacamos a real efetividade e o risco de complicações em longo prazo, a taxa de dependência ao corticóide pós-tratamento, o aparecimento de necrose pós-tratamento e principalmente, as relações entre a lesão tratada e áreas eloqüentes cerebrais. Os efeitos radiobiológicos da alta dose

ministrada na SRS promovem a liberação de fatores de necrose tumorais, além de outros fatores liberados e suas relações com as metaloproteinases, causando a morte celular com controle da doença, mas também podem causar edema peritumoral e um grau variado de captação de contraste anelar^{37,132,192}. Além disso, não está claro o que ocorre com o controle local da lesão quando acompanhamos estes pacientes por um período prolongado, bem como o comportamento biológico destas metástases tratadas quando progride a doença sistêmica, denotando um comportamento biológico agressivo, refratário as terapias sistêmicas aplicadas e depois de esgotado a resposta imune do indivíduo contra a doença.

Um dos determinantes da manifestação clínica, assim como da orientação terapêutica, é a localização cerebral da metástase e suas relações com áreas cerebrais funcionais. Como a tendência atual é a de se encaminhar para SRS lesões consideradas não cirúrgicas pela proximidade com áreas eloqüentes cerebrais, torna-se imprescindível a realização de um estudo criterioso, utilizando dentre as variáveis comumente aplicadas na literatura a localização da MC e suas relações com áreas cerebrais específicas funcionais.

O presente estudo visa analisar um grande número de pacientes com metástases cerebrais tratados com radiocirurgia, avaliando descritivamente uma série de variáveis em vários subgrupos histológicos e procurando identificar fatores preditivos de complicações, falha terapêutica e necrose pós-tratamento, com esta modalidade terapêutica nas diversas áreas

funcionais cerebrais, bem como a taxa de dependência ao corticóide das lesões estudadas.

REVISÃO DA LITERATURA

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Metástases cerebrais

2.1.1 Epidemiologia

Com o envelhecimento da população mundial, as novas técnicas diagnósticas e tratamento adequado com prolongamento da sobrevida dos pacientes, o câncer passou a ser uma doença com alta taxa de mortalidade da idade adulta, sendo superada apenas pelas doenças cardiovasculares. Em 2004, a Sociedade Americana de Câncer estipulou em mais de 1.350.000 casos novos diagnosticados nos Estados Unidos neste ano, com aproximadamente 550.000 óbitos decorrentes da doença (quase 1500 óbitos ao dia). Anualmente, são diagnosticados mais de 200.000 casos de tumores cerebrais nos Estados Unidos, sendo que mais de 160.000 casos correspondem a tumores metastáticos para o sistema nervoso central (SNC)^{1,2}.

As MC ocorrem em aproximadamente 10 a 15% dos pacientes com câncer sistêmico^{1,2}, mas tal incidência aumenta de acordo com a patologia

ou nas séries de autópsia. O Quadro 1 mostra a freqüência das metástases em autópsias de pacientes que morreram de câncer de diferentes histologias³. Embora qualquer tipo de câncer possa metastatizar para o SNC, a incidência de MC varia muito de acordo com a histologia³. Carcinoma de pulmão, especialmente de pequenas células e adenocarcinomas, são o tipo mais comum de câncer que metastizam para o SNC, ocorrendo independentemente do controle da doença primária. Mais de 50% dos pacientes com carcinoma de pequenas células durante a evolução desenvolvem MC^{3,4,5,6}. Segundo Schuette⁷, aproximadamente 40% de todos os pacientes com câncer pulmonar terão MC, dados semelhantes com a literatura, cuja incidência varia de 18 a 65% dos casos^{3,7,8,9,16,17,18}.

O câncer de mama aparece como o segundo mais freqüente em ocorrência, com 10-30% de todas as MC entre mulheres com tumores primários de mama^{1,3,10,11,12,13,14,15,27}. Pacientes jovens e na fase pré-menopausa estão mais sujeitas a desenvolver MC do que idosas e na fase pós-menopausa. Melanoma aparece em terceiro na tendência para metastizar para o SNC, o que representa 5-21% das MC. Apesar dos melanomas representarem apenas 4% de todos os cânceres, estes tumores apresentam a maior propensão para metastizar para SNC entre todos os cânceres. A incidência de MC entre pacientes com melanoma varia entre 6 – 43% nas séries clínicas e entre 12-90% das séries de autópsias^{1,3,16,17,18,19,20,21,22,23,24}.

Aproximadamente 3 a 10% dos pacientes com carcinoma colorretal podem apresentar metástases para o SNC, sendo, neste caso, freqüente a

ocorrência de metástases para fossa posterior (50% dos casos) ^{25,26,28}. Os carcinomas de células renais metastizam para o SNC de 8 a 18% dos casos ^{29,30,31,32,33}. Metástases de outros sítios primários são menos freqüentes, como carcinoma ovariano (1%) ^{34,35,36}, carcinoma de endométrio (0,6%) ^{37,40}, tumor carcinóide (1,5%) ³⁸, além de outros cânceres ^{39,40,41}. Pacientes sem história prévia de câncer podem apresentar sintomas devido a MC originária de uma doença maligna primária não diagnosticada. A freqüência de tal ocorrência varia na literatura de 5 a 50% dos casos de MC, sendo cada vez menor tal número em virtude das melhores técnicas investigatórias. Evolutivamente, a maioria destes casos diagnostica-se como tumores de origem pulmonar, mas em até 25% dos casos não é possível fazer o diagnóstico da origem da MC ^{3,42,43,44,45,46}.

A incidência das MC baseada na idade é similar à encontrada nos tumores sistêmicos primários. O pico de incidência ocorre entre a 5^a. e 7^a. décadas, mas a idade de risco depende do tipo do câncer ^{1,2,3,47}. A incidência em crianças é menor que no adulto, variando de 6 a 13%, sendo leucemia e linfoma os tipos mais comuns da infância, ao passo que os sarcomas são as MC sólidas mais freqüentes em crianças menores de 15 anos e os tumores de células germinativas entre 15 e 21 anos ^{1,2,3,47,48}.

Quadro 1 – Frequência de metástases em autopsia de pacientes com câncer

Investigadores	Histologia	No. Autopsias	% MC
Galluzi e Payne (1956)	pulmão	647	26
Newman e Hansen (1974)	pulmão	247	23
Takamura <i>et al.</i> (1982)	pulmão	747	36
Hirsch <i>et al.</i> (1982)	pequenas células	82	45
	adenocarcinoma	54	52
Sorensen <i>et al.</i> (1988)	adenocarcinoma	87	44
Total para pulmão		2380	32
Takamura <i>et al.</i> (1982)	mama	526	21
Tsukada <i>et al.</i> (1983)	mama	1044	18
Lee (1983) ^a	mama	3846	22
Total para mama		5416	21
Takamura <i>et al.</i> (1982)	melanoma	49	49
Amer <i>et al.</i> (1978)	melanoma	53	68
De Monte <i>et al.</i> (1983)	melanoma	56	64
Lee (1980) ^a	melanoma	553	46
Total para melanoma		711	48
Takamura <i>et al.</i> (1982)	renal GI	773	6
Saitoh <i>et al.</i> (1982)	renal	1828	10
Takamura <i>et al.</i> (1982)	renal	199	17
Total para câncer renal		2027	11

^a revisão da literatura

MC = metástase cerebral; No. = número

Fonte: Sawaya *et al.*³.

2.1.2 Patogênese

MC pode se desenvolver em qualquer compartimento morfológico do SNC, mas ocorre principalmente no parênquima, dura mater ou leptomeninges. Pode ainda, ocorrer em mais de um compartimento ou se estender, por exemplo, do parênquima cerebral para espaço ventricular ou dural e assim disseminando-se pelo SNC. Pode também iniciar seu processo de promoção oncológica pela leptomeninge (carcinomatose meníngea) e via espaço perivascular de Virchow-Robin atingir o parênquima.

Particularidades ocorrem de acordo com a doença primária, como os sarcomas que são muito mais freqüentes dentro do parênquima, leucemia que ocorre preferencialmente na leptomeninge, os carcinomas pélvicos e gastrintestinais que tem predileção pela fossa posterior (provavelmente devido à propagação via plexo venoso de Batson), carcinoma de próstata bem mais comum no crânio que no córtex^{1,3,49,50,51,52,53}. A maioria das MC ocorre na porção supratentorial (80 a 85%), localizadas nos hemisférios cerebrais, onde os êmbolos tumorais (migração) se alojam, principalmente na junção entre a substância branca e cinzenta. Em virtude da anatomia da circulação do polígono de Willis, nota-se uma distribuição maior das MC em território da artéria cerebral média, mas como já foi dito, podem ocorrer em qualquer parte do SNC, como cerebelo (10-15%), tronco encefálico (3-5%), plexo coróide (mais comum em adenocarcinoma células renais), glândula pineal, hipófise, etc.

O processo se inicia com um êmbolo tumoral (migração), que atinge micro vasos e adere no endotélio para então quebrar a barreira

hematoencefálica (BHC) e se desenvolver na matrix extracelular. Tal processo foi chamado por Paget de semear e fertilizar (“seed” e “soil”) ^{55,56}. Tanto a adesão endotelial quanto a promoção na matrix envolvem uma série de moléculas de adesão que vem sendo estudadas nos últimos anos, especialmente como potenciais alvos terapêuticos ^{1,3,51,52,54,55,56}. Uma vez localizada no SNC, ocorrerá a promoção tumoral, com crescimento de uma massa, geralmente de contornos bem definidos, mantendo uma interface com estruturas adjacentes e associada com edema perilesional. Este processo geralmente ocorre por alterações da BHC causada pelo tumor, o que permite a saída de fluidos e proteínas dos vasos para o tecido, que é denominada de edema vasogênico. A extensão do edema não necessariamente correlaciona-se com o tamanho do nódulo tumoral. A quebra da BHC também tem implicações clínicas importantes, principalmente nas decorrentes da quimioterapia. A lesão pode ser sólida ou cística (resultante de necrose central). Alguns tumores e principalmente o melanoma, o coriocarcinoma e o carcinoma testicular costumam ser hemorrágicos e invadem a parede vascular ^{1,3,16,17,21,23,24}. O córtex adjacente à MC apresenta uma astrogliose reativa. Alguns tipos histológicos, como carcinoma de pequenas células, adenocarcinoma pulmonar, melanoma e carcinoma de cólon, podem eventualmente invadir o parênquima, sendo responsáveis pela recidiva tumoral após ressecção cirúrgica ^{1,3}. Histologicamente, a grande maioria destas lesões corresponde a carcinomas, mas sarcomas também metastizam para o SNC e para qualquer um dos tipos a morfologia da MC tende a ser similar com a doença primária

^{1,3,50,51,52,53,54}. A imuno-histoquímica pode ajudar na diferenciação de um carcinoma das patologias malignas primárias do SNC, como glioblastoma multiforme e linfoma primário do SNC, principalmente quando se disponibilizam pequenas espécimes, como no caso das biópsias estereotáxicas. O índice de proliferação (“*labeling index*”) costuma ser mais alto que nos gliomas, variando entre 20 e 25%, indicando uma grande proliferação de células tumorais ^{1,3,52,58}.

A frequência de multiplicidade varia de acordo com a histologia. Melanoma, seguido de tumores pulmonares e de mama tem as maiores tendências a apresentarem MC múltiplas. O tumor que apresenta a menor tendência de multiplicidade é o carcinoma de células renais. O Quadro 2 retrata uma série de estudos mostrando a multiplicidade das MC.

Quadro 2 – Estudo da multiplicidade de metástases cerebrais

Estudo (Autópsia ou não)	Histologia	% MC Múltiplas	No. Pacientes
Ask-Upmark (1956)	mista	65	696
Chason <i>et al.</i> (1963)	mista	86	137
Graf <i>et al.</i> (1988)	mista	58	230
Delattre <i>et al.</i> (1988)	pulmão	54	140
Galluzi e Payne (1956)	pulmão	64	166
Tsukada <i>et al.</i> (1983)	mama	58	193
Patel <i>et al.</i> (1978)	melanoma	75	106
Madajewicz <i>et al.</i> (1984)	melanoma	73	64
Cascino <i>et al.</i> (1983)	colon	50	40
Decker <i>et al.</i> (1984)	renal	21	34

MC = metástase cerebral; No.= número
 Fonte: Adaptado de Sawaya *et al.*³.

2.1.3 Manifestação clínica e diagnóstico

As manifestações clínicas das MC dependem do número e da localização das lesões. Durante a doença, mais de 2/3 das lesões são sintomáticas. Mesmo com modernos métodos de investigação como a ressonância magnética (RM), as manifestações neurológicas correspondem como o maior indicativo de MC ^{1,3}. Os sinais e sintomas são bem similares com os apresentados por outros processos expansivos do SNC, o que causa aumento da pressão intracraniana (HIC) e/ou sinais irritativos focais de acordo com a proximidade das lesões com áreas eloqüentes. A HIC pode ser causada diretamente pelo tumor, pelo edema perilesional, por hidrocefalia obstrutiva ou por associação destes. Lesões da fossa posterior freqüentemente obstruem o aqueduto de Silvius causando hidrocefalia. Os sinais clássicos da HIC são letargia, náusea, vômito, cefaléia e confusão mental. Os principais sintomas e sinais decorrentes da presença de MC são sintetizados no Quadro 3. Os sintomas mais comuns são cefaléia, fraqueza motora e distúrbios mentais e de comportamento ^{1,3,71,137}. Os sintomas geralmente têm início de forma gradual e progressiva, podendo ter aparecimento súbito quando, por exemplo, ocorrem hemorragias intra-tumorais. Sangramentos são comuns em MC de origem de células germinativas e ocorrem em até 80% dos casos de melanoma, diagnosticado por ressonância magnética (RM), mesmo que sem apresentar alterações clínicas ^{1,3,59,175}.

Quadro 3 – Principais sintomas de pacientes com metástases cerebrais (MC)

Estudos	Pailler e Pellet (1975)	Hildebrand (1973)	Posner (1974)	Gamache (1982)	Takakura (1982)	Nisce (1971)
No. Pacientes / %	178 / %	50 / %	162 / %	94 / %	204 / %	560 / %
Sintomas						
Cefaléia	44	26	53	43	57	33
Hemiparesia	18	30	40	34	39	75
Alterações mentais e cognitivas	22	30	31	34	22	41
Crise	19	6	15	21	19	18
Ataxia	NA	NA	20	NA	5	NA
Afasia	1	4	10	NA	10	14
Alteração campo visual	1	6	NA	13	21	15
Hemiparestesias	10	2	NA	NA	NA	28

MC = metástase cerebral;

No. = número;

NA = não avaliado

Fonte: Sawaya *et al.*³.

O exame de escolha para o diagnóstico e definição terapêutica é a RM com contraste. A RM permite definir a presença ou não da MC, número, localização e relação com áreas eloqüentes cerebrais. As imagens pesadas em T1 (T1W) e T2 (T2W) são importantes na detecção das lesões^{1,3,76}. Imagens em T1 apresentam lesões geralmente circunscritas com aumento da intensidade do sinal. Geralmente, tendem a ser esferóides, podendo ter halo captante com região necrótica central e costumam ser localizadas na transição da substância branca com cinzenta. As imagens em T2 geralmente

apresentam lesão com sinal com menor intensidade e aumento da intensidade do edema perilesional. O uso do contraste de Gadolinium geralmente torna o exame mais sensível. A coleta de líquido se faz útil para o diagnóstico de metástases meníngeas. O diagnóstico diferencial inclui lesões como abscesso cerebral, gliomas malignos e meningiomas. Em torno de 89-93% dos pacientes com história de câncer com lesão única supratentorial apresentam MC, ao passo que apenas 15% de pacientes com lesão única do SNC sem história de câncer apresentam MC ^{1,3}.

2.1.4 Tratamento

Durante décadas tem-se debatido quais as melhores formas de tratamento das MC. A proposta terapêutica ideal é melhorar a qualidade e duração de vida dos pacientes. Existe uma série de opções terapêuticas como corticóide terapia, cirurgia, radioterapia, radiocirurgia, quimioterapia e até mesmo braquiterapia. Geralmente utiliza-se uma combinação destas modalidades. A determinação de qual a melhor modalidade de tratamento depende de aspectos pertinentes para cada caso. O Quadro 4 exemplifica o fluxograma geralmente utilizado por muitos serviços na decisão terapêutica. Nos casos sugestivos de MC sem doença primária diagnosticada torna-se essencial à realização de biópsia ou ressecção da lesão para diagnóstico histológico. Pacientes com lesão única ou poucas lesões acessíveis, apresentando sintomas decorrentes do efeito de massa ou hipertensão

intracraniana costumam ser submetidos à ressecção da lesão. No caso de lesões diagnosticadas radio e/ou quimiosensíveis, como linfomas, câncer de pequenas células ou germinativos, tendem a serem tratadas com estas formas de terapia.

O estadiamento da doença primária é um dos determinantes da melhor forma de tratamento das MC. Infelizmente, a maioria dos casos com MC já apresentam doença sistêmica avançada, com baixa expectativa de vida. A definição dos termos doença controlada ou avançada também depende da histologia e dos órgãos acometidos. Diante de pacientes com MC e com doença sistêmica controlada ou ausente, o número, tamanho, localização destas lesões, tanto quanto a condição clínica do paciente, determinam a melhor forma de tratamento.

O consenso do Fórum de Genova ⁶⁰ foi de que pacientes com MC múltiplas tratadas com radioterapia, mais SRS apresentaram melhor sobrevida do que aqueles tratados apenas com radioterapia, com sobrevida média de 36 meses e 6 meses, respectivamente. No trabalho desenvolvido por Li *et al.* ⁶¹ com pacientes com MC única de câncer pulmonar tratada com SRS, SRS mais radioterapia e só radioterapia, os melhores resultados foram obtidos com a associação de SRS e radioterapia; resultados similares foram encontrados por Patchell *et al.* ¹³⁶ em sua série. Kocher *et al.* ⁷² considera que pacientes com uma a três MC tratadas com SRS apresentam melhores resultados daqueles tratados com radioterapia, quando são jovens e com doença sistêmica controlada. Em média, pacientes tratados apenas com radioterapia apresentam sobrevida média de 6 meses ^{1,3,68}, sobrevida esta

que aumenta para 44 meses em se tratando de MC de câncer de mama ¹⁷. A literatura, com seus resultados e complicações a respeito da SRS no tratamento das MC será discutida mais adiante.

Uma série de publicações coloca a cirurgia como a melhor opção de tratamento para MC únicas, com taxas de complicações cirúrgicas de aproximadamente 10% e sobrevida média de 15 a 30 meses ^{62,63,64,65,66,67,69,70,71,73,74,77,78,79,80,84,193}. Lovo *et al.* ⁸⁶ apresentam resultados demonstrando que pacientes submetidos à cirurgia seguida de radioterapia tem melhor sobrevida do que aqueles apenas operados. Shinoura *et al.* ⁶⁵ descrevem taxas de controle da doença melhores com ressecção cirurgia seguida de radioterapia, quando comparadas com SRS (recorrência em 25 e 7,2 meses, respectivamente). Em outro estudo retrospectivo, Bindal *et al.* ⁶⁶ evidenciam que pacientes submetidos à cirurgia apresentaram sobrevida melhor, com melhor controle da lesão, quando comparados com pacientes tratados com SRS. Contudo, Schoggl *et al.* ⁶⁷ apresentam resultados similares comparando as 2 modalidades terapêuticas. Uma outra série de publicações também refere a SRS como melhor opção terapêutica ^{75,80,81,82,83}. Na revisão realizada por Tsao *et al.* ⁸⁵, com 109 médicos de Ontário - Canadá, demonstrou-se que a maioria indica cirurgia em pacientes com bom “*status*” clínico, radioterapia pós-operatória é indicada para diminuir o risco de recorrência tumoral, SRS mais radioterapia melhora a sobrevida em pacientes com lesões não ressecadas e que SRS melhora a sobrevida de pacientes selecionados. Entretanto, não havia até então

publicações com estudos randomizados envolvendo SRS e comparando as modalidades terapêuticas.

Quadro 4 – Fluxograma para decisão terapêutica no tratamento de metástases cerebrais

Devido às centenas de publicações envolvendo MC, a maioria com falta de padrão na inclusão de variáveis para seleção de pacientes e discussão apropriada de resultados e sobrevida de acordo com fatores padronizados, Gaspar *et al.*⁸⁸, em 1997, estabeleceram o “*recursive partitioning analysis*” (RPA) dos fatores prognósticos. Com isso foi estabelecido o desenho estratificado, classificando os pacientes em subgrupo RPA I, II e III (Figura 1).

Figura 1 – Classificação subdividindo pacientes em classes (RPA) I, II ou III

Fonte: Gaspar *et al.*⁸⁸

Basicamente, utiliza-se a condição neurológica do paciente (KPS), o controle da doença primária, idade e metástases em outros órgãos, como

fatores subdividindo os pacientes nestes subgrupos. De acordo com esta subdivisão os pacientes RPA I apresentaram, significativamente, melhores resultados de sobrevida média que os pacientes dos subgrupos RPA II e III (Figura 2).

Figura 2 – Curva prognostica para pacientes com RPA I, II e III

Fonte: Gaspar *et al.*⁸⁸

Em outra meta-análise, com mais de 500 pacientes, Nieder *et al.*⁸⁹ essencialmente confirma o valor das classes prognósticas do RPA, com pacientes RPA classe I apresentando melhor sobrevida e melhor resposta às modalidades terapêuticas agressivas. Em outra publicação, Nieder *et al.*⁹⁰

evidencia que a utilização do RPA perde seu valor quando existem 4 ou mais MC. Desde 1997, a RPA vem sendo utilizada pelos autores na literatura como uma forma uniforme de classificar os pacientes em subgrupos, de modo que torna os resultados mais fidedignos e minimizando os efeitos de eventuais desvios na seleção e interpretação dos resultados.

Além dos fatores prognósticos estudados, pouca importância tem se dado para outros fatores, principalmente quanto à localização da lesão. A grande maioria dos trabalhos publicados dividem as lesões em superficiais ou profundas, supra ou infratentoriais, por lobos cerebrais, mas pouca ênfase se dá para as relações destas lesões com áreas eloqüentes. Tais relações são essenciais para um planejamento terapêutico adequado, como saber se a lesão é ressecável ou não, a dose da radiocirurgia, os efeitos adversos do tratamento e a dependência ou não ao corticóide pós-tratamento. Maor *et al.*⁹¹ dividem as lesões pelos lobos cerebrais, da mesma forma que vários outros autores^{18,24,28,65,66,74,102,106,111,112,113}. Já Huber *et al.*⁹² dividem as lesões em supra ou infratentoriais, critério igualmente adotado por outros autores^{26,34,62,67,69,96,98,99,100}. Brow *et al.*⁹⁵ e Flickinger *et al.*³⁴ as subdividem em superficiais ou profundas. Outros trabalhos simplesmente não consideram a localização das lesões em suas análises^{14,61,83,85,86,87,88,89,94,97,101,103,104,105,107, 108,109,110,176,178,183}.

Considerando que a localização da MC é determinante na sintomatologia apresentada pelo paciente, na possibilidade ou não de ressecção e com diferenças na morbidade cirúrgica, estipula a dose da SRS, torna-se imprescindível uma melhor discussão das formas de tratamento de

acordo com a localização da MC e suas relações com áreas eloqüentes. Sawaya *et al.*^{70,114} subdividiram os tumores cerebrais em grau I (localizados em áreas não eloqüentes), grau II (próximo a áreas eloqüentes) e grau III (para aqueles em áreas eloqüentes). A classificação modificada utilizada no presente projeto é apresentada no Anexo.

2.2 Radiocirurgia

2.2.1 Histórico

A SRS foi desenvolvida pelo neurocirurgião sueco Lars Leksell em 1951. Leksell desenvolveu uma técnica capaz de destruir uma lesão alvo estipulada com uma dose única e alta de radiação através de estreitos colimadores. A técnica de SRS permite rápida queda de dose nas margens da lesão, permitindo segura proteção do cérebro e tecidos adjacentes.

Inicialmente o sistema foi desenvolvido para tratar doenças funcionais cerebrais por ablação de localizações específicas, principalmente o transtorno obsessivo compulsivo, pois se tratava da era da lobotomia. No seu trabalho inicial utilizou-se do aparato tecnológico disponível chamado de 200 kV X-ray. Em 1968 desenvolveu-se na Suécia a unidade Gamma. No decorrer das décadas subseqüentes, com a melhora das técnicas diagnósticas e com processadores de imagem tridimensionais, seu uso potencial alastrou-se para outras patologias como malformações artério-

venosas, doença de Cushing, neurinomas de acústico, tratamento de dor e Parkinson, inicialmente na Europa e principalmente na década de 80. O sistema radiocirúrgico desenvolvido por Leksell se tornou conhecido como *Gamma Knife* (GK). Outros sistemas se desenvolveram, destacando-se o acelerador linear (LINAC).

A utilização de SRS no tratamento de MC ocorreu na década de 80 por Sturm *et al.*¹¹⁵, utilizando com LINAC altas doses entre 2000 e 3000 cGy para 12 lesões inoperáveis e radioresistentes e mostrando redução do volume e edema perilesional e melhora dos sintomas causados pelas lesões. Logo após, Loeffler *et al.*¹¹⁶ confirmaram a efetividade da SRS no tratamento das MC recorrentes. Desde então, diversas publicações têm mostrado a efetividade do tratamento das MC com SRS, especialmente com otimização das doses, grupos de risco de complicação e fatores prognósticos com maiores períodos de acompanhamento pós-tratamento. Atualmente, nos centros americanos de unidade Gamma, o tratamento de MC soma mais de 1/3 dos casos¹⁰⁶, mas cada serviço apresenta sua própria característica epidemiológica.

2.2.2 Radiobiologia

Basicamente o sistema aplicador consiste de um arco estereotáxico fixo ao crânio com pinos, que se encaixa dentro de uma câmara de cobalto (GK) ou ao LINAC com tecnologia rotatória. Coordenadas tridimensionais

estereotáticas são traçadas, definindo dessa forma um ponto central ou isocentro, que consiste no centro do alvo da lesão. O sistema serve de fonte de partículas, através de vários canais, concentrando doses radioativas no alvo em questão. Pelos colimadores secundários de vários tamanhos são estabelecidos arcos ao redor do alvo. A dose acumula-se no centro, caindo rapidamente nas bordas da lesão mapeada. O número de arcos utilizados depende do formato da lesão. A prescrição da dose radiocirúrgica vem sendo otimizada empiricamente de acordo com a radiobiologia e repercussões clínicas radioterapêuticas, tentando estabelecer equilíbrio efetividade/tolerabilidade.

Define-se radiocirurgia como a precisa e completa destruição de um alvo escolhido contendo tecido normal e/ou patológico, sem significativo dano pela radiação, seja concomitante ou tardio de tecidos adjacentes ^{37, 156,157,165,146,174,192}.

O radiobiologista Van der Kogel acredita que o conceito de radiobiologia com SRS (dose única) é diferente da irradiação fracionada ^{37, 117}. A diferença entre SRS e radioterapia é o tamanho do volume a ser tratado. Um exemplo disto é que como a radioterapia trata uma grande área, geralmente doses menores devem ser aplicadas. Assim muitas lesões tidas radioresistentes, se tornam responsivas com doses maiores e únicas com a SRS ^{29,31,32,33,37,38,95,99,105,107,118,119,120,121,122,123,124,125,126,127,128,129,130,131,148,167, 192}.

O alvo estabelecido e preciso, é a essência dos efeitos radiobiológicos da SRS. Seus efeitos ainda são estudados e uma série de

questões permanece sem resposta, como os efeitos em diversas doenças neurológicas, áreas epileptogênicas, interação farmacológica e a diversidade de resposta para casos de pacientes com mesma patologia.

Preconiza-se que a SRS causa vasculopatia proliferativa em uma malformação artério-venosa, começando com lesão endotelial secundária as altas doses de radiação, tornando os vasos hialinizados e mais finos e levando ao fechamento luminal. Como MC são tumores caracterizados por sobreviver em situações hipóxicas, pressupõe-se que a alta dose radioativa ministrada cause uma combinação de lesão citotóxica com degeneração celular e efeitos vasculares tardios. A maioria dos estudos patológicos de MC tratadas com SRS mostra áreas de necrose coagulativa e células tumorais não viáveis ^{37,132,172}. Szeifert *et al.* ¹³⁴ realizaram análise imunohistoquímica em 5 casos de MC tratadas com SRS, ratificando que as células endoteliais vasculares são o principal alvo da alta e única dose da SRS. Os mesmos autores também evidenciam ¹³⁹ uma resposta imune celular contra células tumorais, provavelmente estimulada pela energia ionizante da radiação focal. Os fatores de necrose tumorais e outros fatores liberados com o tratamento e suas relações com as metaloproteinases e outras proteínas na matrix extracelular devem causar o edema peritumoral e o grau variado de captação anelar, mas ainda tais efeitos e as relações da microbiologia tumoral e radiobiologia estão sob estudo. A Figura 3 resume os possíveis eventos decorrentes da SRS no tratamento das MC.

Figura 3 – Efeitos radiobiológicos da SRS

2.2.3 Efetividade

Desde o início da utilização da SRS para o tratamento das MC, centenas de publicações vêm relatando sua alta taxa de efetividade e baixas taxas de complicações. O Quadro 5 mostra os resultados obtidos pelas grandes séries realizadas principalmente na década de 1990. Em geral, as taxas de controle local da lesão variam de 85 a 95% dos casos. Huber *et al.*⁹² apresentam taxas de controle local de 91% em 2 anos de acompanhamento de 87 MC tratadas com SRS, enquanto Ulm *et al.* atingiram 75% em sua série com 383 pacientes¹⁵⁵, Sansur *et al.*⁹⁸ apresentaram taxas de controle local de 82% em 173 pacientes tratados.

Simonova *et al.*⁹⁹ trataram com SRS 237 pacientes com controle local de 94,9% dos casos.

Li *et al.* compararam SRS com radioterapia e ambas associadas mostrando melhores resultados com SRS e com SRS mais radioterapia do que apenas com radioterapia⁶¹. Resultados semelhantes foram encontrados por Kocher *et al.*⁷², comparando SRS com radioterapia. Gerosa *et al.*¹¹⁸ estudaram retrospectivamente em 804 pacientes mais de 1300 MC com controle local de 94% dos casos. Em uma série com 424 MC tratadas com SRS, Pan *et al.*⁵ obtiveram controle em 84,4% das lesões de adenocarcinoma de pulmão, ao passo que Gerosa *et al.*¹⁴¹ atingiram taxas de 94% para estas lesões. Serizawa *et al.*¹⁴⁹ compararam os resultados de MC pulmonar de pequenas células e não pequenas células com resultados acima de 90% de controle em ambos. Bindal *et al.*⁶⁶ relataram que, em 6 meses de acompanhamento, a MC tratada com SRS foi considerada sem progressão em 86%, ao passo que tal valor cai para 69% após 1 ano.

Brown *et al.*⁹⁵ evidenciaram taxas de controle de 88% em MC chamadas “radioresistentes”; resultados também satisfatórios apresentados por Feuvret *et al.*¹⁰⁸, Gerosa *et al.*¹²⁰ e Koc *et al.*¹²² para tais lesões. Herfarth *et al.*¹²¹ analisaram unicamente pacientes com 122 MC de melanomas com controle local em 82% dos casos. Já Kim *et al.*¹⁰⁷ obtiveram resultados piores para MC de adenocarcinomas de células renais, ao passo que Chang *et al.*¹²⁴ mostraram resultados de sobrevida melhor para MC de adenocarcinoma de células renais comparado com melanoma e sarcoma. Em 146 MC de câncer de células renais, Sheehan *et al.*³²

mostraram apenas 4% de crescimento das lesões após tratamento com SRS; valor similar apresentado por Noel *et al.*²⁹ em 65 MC tratadas. As taxas de controle são menores quando SRS é aplicada para recorrência do tumor^{109,169}. Hasegawa *et al.*¹⁵⁴ mostraram que 16,3% das MC de câncer gastrintestinais progrediram com o tratamento. Muacevic *et al.*¹⁸⁰, em sua série de 620 MC de câncer mama tratadas com SRS, referem taxas de controle local de 94%.

Publicações recentes tem mostrado efetividade satisfatória no tratamento de MC múltiplas com SRS^{103,121,126,129,135,140,142,144,147,150,152,158,164,168}. Não houve diferença estatística com MC tratadas com SRS e SRS mais radioterapia no estudo feito por Jawahar *et al.*¹⁶³, bem como no estudo feito por Hasegawa *et al.*¹⁷⁰.

Assim como nas séries cirúrgicas, dependendo dos fatores prognósticos, existem resultados variados de sobrevida e controle local, bem como a toxicidade do tratamento, de acordo com dose aplicada e ao tamanho das lesões. Pacientes selecionados com RPA I ou II ou “*score index for radiosurgery*” (SIR) entre 8 e 10 apresentam melhores resultados⁹⁶. Goodman *et al.*¹¹¹ apresentaram resultados diferentes, de acordo com o grau de captação de contraste da lesão, com controle melhor para MC com captação homogêneas. Shaw *et al.*¹⁰⁰ colocaram como doses seguras e efetivas 24Gy, 18Gy e 15Gy, respectivamente para tumores menores de 20mm, entre 21 e 30 mm e entre 31 e 40mm de diâmetro. Matsuo *et al.*¹⁰⁵ preconizaram a utilização de 25 Gy para lesões menores de 10mm e 20Gy para lesões maiores, com diminuição da dose quando a MC for próxima a

áreas de “alto risco”. Shehata *et al.*¹⁸² não observaram melhor resultado no controle da doença com doses maiores que 20Gy, sendo que estas foram associadas com maiores taxas de complicações. Schomas *et al.*¹⁴³ e Sheehan *et al.*¹⁵³ evidenciam que a mínima dose alvo é um fator preditivo de efetividade, bem como o tamanho tumoral, assim como Noel *et al.*¹⁶². Shuto *et al.*¹⁶¹ analisaram 31 MC em tronco cerebral tratadas com dose < 15Gy com controle em 77,4% dos casos. Não há outros trabalhos específicos e detalhados de acordo com a localização da MC e sua relação com áreas cerebrais eloqüentes.

Alguns trabalhos retrospectivos compararam a efetividade da SRS com os resultados cirúrgicos. Bindal *et al.*⁶⁶ compararam 31 pacientes tratados com SRS com 62 pacientes submetidos à ressecção cirúrgica da MC e evidenciaram melhor sobrevida e controle local das lesões nos casos cirúrgicos, assim como Shinoura *et al.*⁶⁵ em 98 lesões estudadas. Já em um estudo com 133 pacientes, Schoggl *et al.*⁶⁷ concluíram que ambas são modalidades similares de tratamento. Mesma conclusão de outros autores em seus estudos retrospectivos^{31,123,185}. Em um estudo multi-institucional Aucher *et al.*¹⁸⁴ compararam 122 pacientes e também obtiveram resultados similares entre as 2 modalidades. No estudo de Cho *et al.*¹⁸⁶ foram analisados 225 pacientes tratados com radioterapia, SRS mais radioterapia e cirurgia mais radioterapia, demonstrando que tanto o grupo cirúrgico como o da SRS apresentaram melhor sobrevida que o grupo da radioterapia apenas. Siomin *et al.*¹⁸¹ demonstraram menor taxa de carcinomatose meníngea em pacientes com MC da fossa posterior tratadas com SRS do

que com cirurgia. Em seu estudo de custo benefício comparando SRS e cirurgia, Mehta *et al.*¹³³ e Wellis *et al.*¹³⁸ apresentaram efetividade similar, mas custo superior de procedimento e período pós-tratamento para pacientes cirúrgicos, devido ao baixo tempo de internação e recuperação dos pacientes tratados com SRS. Não há ainda trabalhos publicados com estudos prospectivos e randomizados que compara SRS e cirurgia.

Quadro 5 – Características das lesões tratadas com SRS publicadas nos últimos 5 anos

Autor / ano	No. casos	Histologia	Controle local % ou Sobrevida média	Dose média (Gy)	Volume em cm ³	Referência localização	Referência ao uso corticóide
Matsuo 1999	162	variada	79,6% 11 meses	19,5	4,49	NR	NR
Shaw 2000	168	variada	60% 7,5 meses	21	8,2	NR	Apenas cita
Maor 2000	84	variada	77% 7 meses	19	3,59	lobos	NR
Weltman 2000	125	variada	* 6,8 meses	18	3,3	Supra ou infratentorial	NR
Schoggl 2000	66	variada	95% 12 meses	17	7,8	Supra ou infratentorial	NR
Kim 2000	121	variada	82% 12 meses	15,4	2,8	NR	NR
Simonova 2000	237	variada	94.9% 10 meses	21	7,5	Supra ou infratentorial	NR
Goodman 2001	682	variada	86% 12,2 meses	18,5	1,7	NR	NR
Brown 2002	83	radio- resistentes	88% 14,2 meses	18	20mm*	Superficial ou profundo	Apenas cita
Sheehan 2002	627	pulmão	84% 15 meses	16	2,9 ml	Lobos	Apenas cita
Shinoura 2002	52	variada	90% 8,2 meses	23	1,55ml	Lobos	NR
Gerosa 2002	1307	variada	93% 13,5 meses	20,6	4,8	NR	NR
Gerosa 2005	836	pulmão	94% 14,5 meses	21,4	6,2		
Chang 2005	264	radio- resistentes	72,7% 7,5 meses	18	1,6	NR	NR

NR = não refere; “radio-resistentes” referente a melanomas, células renais e sarcomas;

* varia com tamanho da lesão

2.2.4 Complicações da SRS no tratamento das MC

Apesar das centenas de publicações da SRS no tratamento das MC, faltam estudos detalhados sobre as complicações desta modalidade terapêutica, sendo que a literatura limita-se a descrições sucintas, com pouco tempo de “*follow-up*” dos casos, apenas avaliando a efetividade do tratamento, sem especificações das complicações, dependência ao corticóide ou relação do tratamento com lesões em ou próximas a áreas eloqüentes. Como já foi dito, a SRS obtém em média uma taxa de falha do tratamento, com recidiva local, de 10% (variando entre 3 a 30%), porém a maioria dos estudos com tempo de acompanhamento pós-tratamento pequeno. Define-se controle da lesão à manutenção ou diminuição do tamanho da MC. Contudo, o paciente pode apresentar manutenção do tamanho da lesão com piora clínica devido ao edema, necrose ou fatores de liberação tumoral. Além disso, apenas recentemente foram estabelecidas às relações dose / volume e da localização da lesão, com efetividade e neurotoxicidade^{100,166,171,173179}.

Outro fator interessante é como classificar radionecrose com repercussões clínicas de necrose decorrente do tratamento e ainda a potencialização ou não pela radioterapia pré ou pós-tratamento. Obviamente, quanto maior o volume, maior a chance de complicações e necrose. Conforme constatado por Huber *et al.*⁹², pode ocorrer aumento transitório lesional pós-tratamento em até 19% dos casos, sem necessariamente classificar tais casos com falha terapêutica.

Por fim, até praticamente ignorado pelos estudos até então, questiona-se se a dependência ao corticóide pós-tratamento deve ou não ser considerado como um quesito agravante para o paciente. Shehata *et al.*¹⁸² demonstraram que doses superiores a 20Gy estavam significativamente associadas a neurotoxicidade com grau 3 ou 4 utilizando a escala RTOG (Tabela 1).

Tabela 1 – Critérios de toxicidade do SNC pela RTOG

Grau	Definição
1	Sintomas neurológicos leves; sem necessidade de medicação
2	Sintomas neurológicos moderados; necessidade de medicação em pacientes não internados (ex. corticóides)
3	Sintomas neurológicos severos; necessidade de medicação em internados ou não
4	Sintomas neurológicos graves (coma, crises não controláveis, coma); inclui suspeita clínica, radiológica ou comprovação histológica de radionecrose
5	Óbito

SNC = sistema nervoso central;
 RTOG = Grupo Oncológico de Radioterapia
 Fonte: Shaw *et al.*¹⁰⁰.

Petrovich *et al.*¹⁵², em mais de 1300 lesões tratadas, tiveram 20 casos (4,7%) que necessitaram de craniotomia para remoção de foco necrótico. Em um estudo retrospectivo com 200 casos, Kondziolka *et al.*¹⁴⁵ compararam alguns efeitos colaterais entre SRS e radioterapia, sendo que algum tipo de manifestação ocorreu em 34% e 63% respectivamente; apenas 5% dos pacientes tratados com SRS queixaram-se de fadiga, com 76% de satisfação com o tratamento. Já O'Neill *et al.*¹⁸⁷ não tiveram complicações em sua série. Liu *et al.*¹⁹¹ mostraram, em sua série, que 39 pacientes (26,7%) tiveram complicações com o tratamento. Radionecrose e

hemorragia pós-tratamento ocorreram respectivamente em 12,9 e 9,7 % no estudo de Bindal *et al.*⁶⁶. Já Chin *et al.*¹⁰⁴ encontraram 2,2% de complicações agudas da SRS em 835 casos tratados, ao passo que Simonova *et al.*⁹⁹ constataram toxicidade aguda em 10 % dos casos da sua série. Em um estudo enfatizando a avaliação neurocognitiva dos pacientes, Regine *et al.*¹⁷⁷ descreveram que os pacientes com MC são passíveis de realizar bateria de testes neuropsicológicos, sendo estes dificultados principalmente pela piora na performance (KPS) e não por outros fatores institucionais. Em uma revisão feita em 2004, Melder *et al.*¹⁷⁹ encontraram 4 casos de tumores induzidos pela SRS, diferentemente de uma incidência maior nos casos tratados com radioterapia. Thomsen *et al.*¹⁸⁸ relataram caso de transformação sarcomatosa de um neurinoma tratado com SRS. Yu *et al.*¹⁹⁰ relatam casos de glioblastoma após tratamento de meningioma com SRS. A grande dificuldade de se concluir uma indução maligna pós-tratamento de SRS é a ausência do diagnóstico histopatológico pré-tratamento com SRS¹⁸⁹.

Suzuki *et al.*¹⁵⁹ identificaram sangramento intratumoral em 7,4% das MC antes da SRS e em 18,5% das MC após a SRS, sendo metade dos casos no primeiro mês após o tratamento. Tais sangramentos ocorreram principalmente em tumores maiores com altas doses no tratamento (20 a 25 Gy).

Em uma grande revisão da literatura Boyd *et al.*¹¹⁰ enfatizaram que dependência ao corticóide e edema pós-tratamento não são considerados problemas comuns. Shaw *et al.*¹⁰⁰ mostraram que 18 a 25% dos casos

tratados na vigência de esteróides descontinuam o uso no primeiro ano, 31 a 45% de casos sem usos de esteróides permanecem sem o mesmo após o tratamento e que 10% necessitaram iniciar o uso após o tratamento. O mesmo autor apresentou o resultado final do protocolo RTOG 90-05 constata que, quanto maiores o tamanho da lesão tratada e a maior dose aplicada, maiores as incidências de toxicidade grau 3, 4 e 5 (Tabela 2).

Tabela 2 – Incidência de toxicidade SNC grau 3, 4 e 5 da graduação de RTOG pelo tamanho tumoral e dose

Tamanho Lesão*	Dose (Gy)	No. pacientes	% de pacientes com toxicidade		
			Aguda	Crônica	Total
≤ 20 mm	18	12	0	8	8
	21	18	0	11	11
	24	10	0	10	10
21- 30 mm	15	15	7	7	14
	18	15	0	20	20
	21	13	8	31	38
	24	12	33	25	58
31- 40 mm	12	21	5	5	10
	15	22	0	14	14
	18	18	17	33	50

* Diâmetro máximo;
 SNC = sistema nervoso central;
 RTOG = Grupo Oncológico de Radioterapia
 Fonte: Shaw *et al.*¹⁰⁰

OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

O presente estudo objetiva,

- ❑ Analisar retrospectivamente um grande número de casos de metástases cerebrais tratados com radiocirurgia.
- ❑ Avaliar descritivamente os casos tratados, enfatizando aspectos clínicos, radiológicos e principalmente a localização da lesão e suas relações com áreas cerebrais funcionais.
- ❑ Avaliar eficácia do tratamento e suas taxas de complicações, nas diversas áreas funcionais cerebrais.
- ❑ Descrever as taxas de dependência ao corticóide pós-tratamento e suas relações com áreas cerebrais funcionais
- ❑ Identificar fatores preditivos de complicações do tratamento das metástases cerebrais com radiocirurgia.
- ❑ Identificar fatores preditivos de falha terapêutica do tratamento das metástases cerebrais com radiocirurgia.
- ❑ Identificar fatores preditivos de necrose do tratamento das metástases cerebrais com radiocirurgia.

MÉTODO

4 MÉTODO

4.1 Casuística

Foram analisadas retrospectivamente 261 metástases cerebrais em 213 pacientes consecutivos tratados com SRS (acelerador linear – LINAC) no Hospital M. D. *Anderson Cancer Center (The University of Texas, Houston)* entre janeiro de 1993 e abril de 2002. Os pacientes foram submetidos ao procedimento de SRS utilizando o arco estereotáxico Brown-Roberts-Wells.

4.2 Metodologia

O planejamento terapêutico foi feito por tomografia computadorizada com cortes de 3mm, utilizando o programa de software XKIFE-3 (*Radionics, Burlington, Mass*). O prontuário médico de todos os pacientes foi revisado para obtenção de informações e características do tratamento.

Como critério de inclusão, apenas pacientes com uma ou duas metástases cerebrais foram incluídos neste projeto. Foram coletadas informações pré-tratamento, como a idade do paciente, a escala de Karnofsky (KPS), o ano de diagnóstico e a histologia do câncer primário, tratamento prévio com radioterapia e/ou quimioterapia e a extensão da doença primária usando, inclusive, a graduação da “*Recursive Partitioning Analysis*” (RPA), conforme descrita na Figura 1. Foram ainda registrados os sintomas relacionados com cada lesão. As lesões foram tratadas com múltiplos arcos com uma dose média de 18Gy (variando de 10 a 24 Gy).

Em todos os casos, a RM pré-tratamento foi revista, com o volume tumoral calculado. Os tumores foram definidos com grau I, II ou III, de acordo com a localização relativa da lesão com áreas cerebrais específicas, conforme discriminadas no Anexo. Além disso, lesões foram agrupadas em aquelas relacionadas com centro motor/sensitivo (localizadas próximas ou no córtex motor, pré-motor ou sensitivo, próximo ou na cápsula interna), relacionadas com área da fala (localizadas próximas ou nas áreas de Wernick ou Broca), relacionadas com centro visual (localizadas próximas ou no centro visual, ou próximos ou na corona radiata). Também foram analisadas áreas específicas como tronco cerebral, ínsula, uncus/hipocampo ou lobos. As RM de controle foram realizadas em intervalos de 1, 3, 6, 12 e 18 meses ou até último retorno ambulatorial ou óbito.

Os tempos de progressão tumoral, necrose pós-tratamento e hemorragia foram registrados. Falha de tratamento foi definida como recorrência local das lesões tratadas com SRS com crescimento maior que

25% do volume (baseado nas RM de controle) e/ou deterioração clínica devido progressão tumoral, piora do edema peritumoral, necrose pós-tratamento ou hemorragia. Necrose pós-tratamento foi definida como o aparecimento radiológico na RM, confirmado ou não histologicamente por cirurgia, de necrose que cursou com aparecimento de sintomas clínicos ou dependência ao corticóide. Foram realizadas sistemáticas revisões de todas as imagens disponíveis e descrições de laudo radiográfico para identificar as falhas terapêuticas, bem como o surgimento de necrose pós-tratamento. Obviamente, estes casos de necrose pós-tratamento estão incluídos no grupo de pacientes que foram considerados como tendo falha terapêutica.

As complicações neurológicas e sistêmicas do tratamento foram descritas, inclusive as taxas de dependência ao corticóide e suas relações com áreas cerebrais específicas. Foram considerados pacientes dependentes ao corticóide aqueles com uso contínuo de pelo menos 3 meses, ou que apresentaram piora dos sintomas ao abandonar corticoideterapia, retornando ao seu uso com melhora dos sintomas em qualquer momento da evolução clínica do paciente.

Foi realizada análise estatística descritiva e estudo uni e multivariável, aplicando método de Kaplan Méier e modelo de regressão de Cox, definindo mediana, risco relativo e intervalo de confiança e estabelecendo os fatores preditivos de falha terapêutica, complicações e dependência ao corticóide, enfatizando, entre outras variáveis, determinadas regiões cerebrais de acordo com a eloqüência cerebral. Um valor p menor ou igual 0,05 foi estabelecido como significativo estatisticamente.

RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 Características clínicas e radiológicas dos pacientes

A Tabela 3 sumariza as características clínicas e radiológicas dos 213 pacientes. No momento da SRS a idade média dos pacientes foi de 55 anos, variando entre 12 e 93. foram submetidos ao procedimento 117 homens (55%) e 96 mulheres (45%). O KPS médio foi de 80, oscilando entre 40 e 100. A graduação de RPA de 1, 2, e 3 foi encontrada em 19,7%, 76,1% e 4,2% dos pacientes respectivamente. Quarenta pacientes (19%) receberam radioterapia cerebral (RT) previamente e nenhum paciente tenha história de cirurgia prévia ao procedimento naquela lesão. Os sintomas no momento da apresentação, a saber crises convulsivas, déficit motor/sensitivo, problemas de fala e alterações cognitivas, foram vistos em 142 pacientes (67%), ao passo que 71 (33%) eram assintomáticos e diagnosticados por exames de triagem.

Do ponto de vista histológico 78% dos pacientes (37%) tinham MC de carcinoma pulmonar, 52 (24%) de melanomas, 37 (17%) de carcinoma de células renais, 24 (11%) de carcinoma de mama e 22 (10%) outros tipos de

câncer como sarcoma, coloretal ou carcinoma desconhecido, entre outros. No presente estudo 52% dos pacientes tinham a doença sistêmica progressiva no momento da apresentação clínica e 59% deles apresentavam outros focos de metástase além do cérebro. A maioria dos pacientes, 134 (63%), estava sob o uso de esteróides antes da realização do tratamento com SRS.

Com relação às 261 lesões tratadas, o volume médio tumoral no momento do tratamento foi de 1,8 cm³, oscilando entre 0,1 e 19,9 cm³.

Tabela 3 – Características demográficas de 213 pacientes

Característica		No. Casos	%
Sexo	Masculino	117	55
	Feminino	96	45
Idade, anos média/ variação		55	12 - 93
No. de metástases cerebral	1	139	65
	2	74	35
Pré SRS KPS	< 70	9	14
	70	30	14
	≥ 80	174	82
RPA	1	42	19,7
	2	162	76,1
	3	9	4,2
Localização tumor primário			
Pulmão	Adenocarcinoma	71	37
	Carcinoma de pequenas células	7	
Melanoma		52	24
Adenocarcinoma mama		37	17
Outros ^b		22	10
Intervalo do diagnóstico entre câncer primário e metástase cerebral, anos ^c média, variação		1,4	0-28,3
Estágio da doença primária			
Sem evidência de doença		11	5
Estável		91	43
Progressiva		111	52

(continua)

(continuação)

Outras localizações de metástases ^a				
		Não	88	41
		Sim	125	59
		Pulmão	65	30
		Ossos	46	22
		Fígado	29	14
		Linfonodos	13	6
		Adrenal	7	3
		Cólon	4	2
		Pâncreas	3	1
		Renal	2	1
		Outros ^d	11	5
Radioterapia prévia		Sim	40	19
		Não	173	81
Uso prévio de esteróides		Sim	134	63
		Não	79	37
Sintomas da lesão cerebral		Sim	142	67
		Não	71	33
Características dos sintomas associados, Graduação Funcional Tumoral, localização tumoral, tumores corticais, volume tumoral média e variação, SRS dose média e variação de GY, de 213 pacientes				
Característica		No. Casos	%	
Sintomas associados				
Déficit motor		66	25	
Cefaléia		56	22	
Problemas visuais		26	10	
Déficit sensitivo		29	11	
Déficit cognitivo ou memória		29	11	
Crises convulsivas		28	11	
Ataxia		14	5	
Problemas da fala		10	4	
Déficit nervos cranianos		7	2	
Tontura		1	---	

(continua)

(conclusão)			
Graduação Funcional Tumoral	I – não eloqüente	54	21
	II – próximo a eloqüente	108	41
	III – eloqüente	99	38
Localização tumoral	Frontal	108	41
	Parietal	35	13
	Cerebelar	28	11
	Occipital	25	10
	Tronco cerebral	17	7
	Temporal	16	6
	Núcleos da base	7	3
	Uncus / hipocampo	6	2
	Ínsula	5	2
	Ventrículo lateral	4	2
	Seio cavernoso	3	1
	Tálamo	2	1
	Terceiro ventrículo	2	1
	Glândula pineal	1	---
	Hipotálamo	1	---
	Corpo caloso	1	---
Tumores ^e corticais			
Relacionados com a região motora / sensorial		76	29
Relacionado com área da fala		37	14
Relacionado com área visual		29	11
Volume tumoral, média e variação		1,8	0,1 – 19,9
SRS dose média e variação de Gy		18	10 - 24

^b – Inclui: primário desconhecido (5), sarcoma/fibrohistiocitoma (4), câncer colorretal (3), tireóide (3), uterino (3), esofágico (2), bexiga (1) e mesotelioma (1).

^a – Pacientes podem ter mais de um sintoma / localização de metástase.

^c – Se diagnóstico da lesão primária antes das metástases cerebrais.

^d – Inclui peritônio (2), esôfago (1), crânio (1), seios paranasais (1), subcutâneo (1), ovário (1), laringe (1), escalpe (1), bexiga (1), mama (1).

^e – Pode ser em mais de uma área cortical. Inclui tumores próximos ou na área motor / sensitiva do córtex, próximos ou na área da cápsula interna, próximos ou na área de Wernick, próximos ou na área de Broca e próximos ou na área do córtex visual ou coroa radiada.

No aspecto relativo à localização tumoral, 54 lesões (21%) estavam localizados em áreas cerebrais não eloqüentes (Grau I), 108 lesões (41%) em áreas próximas a áreas eloqüentes (Grau II) e 99 lesões (38) foram localizadas em áreas eloqüentes (Grau III). A Tabela 5 especifica a localização de todas as lesões tratadas. Considerando as lesões situadas em áreas motoras/sensitivas, incluindo lesões no córtex motor/sensitivo ou próximas a ele e lesões na cápsula interna ou próximas a ela, 37 (14%) estavam relacionadas com áreas da fala, inclusive nas áreas de Wernick e Broca ou próximas a elas, e 29 (11%) estavam relacionadas com o centro visual, incluindo lesões localizadas no córtex visual e corona radiata ou próximas a elas. Além disso, 17 das lesões tratadas estavam localizadas no tronco cerebral.

5.2 Dependência ao corticóide

A dependência ao uso de corticóide, de acordo com a graduação funcional e as relações com áreas eloqüentes, está evidenciada na Tabela 4. Além disso, discriminou-se o uso de corticóide, em qualquer um dos períodos, ou com dependência evidenciada pela piora dos sintomas após abandono do medicamento. A melhora após retornar ao uso ocorreu em 6 (15%), 19 (25%) e 20 (29%) dos pacientes com lesões localizadas nas áreas funcionais classificadas como Grau I, II e III respectivamente. Quando foram consideradas todas as lesões tratadas, apenas 6% dos casos mantinham o uso da medicação após 1 ano de SRS. A dependência ao esteróide foi

encontrada em 19 (38,8%) dos pacientes com tumores relacionados com áreas motora/sensitiva, em 11 (35,5) nas áreas da fala, 5 (20%) nas áreas visuais e 6 (54,5%) no tronco cerebral. A taxa de dependência diminui de 37,3% aos 3 meses para 28,6% aos 6 meses. Mas 13,3% dos pacientes, com lesões relacionadas com áreas motora/sensitiva, persistiram no uso após 1 ano da SRS. O Gráfico I ressalta o aumento da dependência ao corticóide comparando Grau funcional I, II e III. Já o Gráfico 2 denota a dependência ao corticóide em diferentes áreas eloqüentes cerebrais.

Tabela 4 – Dependência ao corticóide de acordo com a Graduação Funcional e Relação com as áreas eloqüentes

		Dependência ao uso contínuo							
		Corticóide				Esteróides			
		3, 6, 12 meses		3 meses		6 meses		12 meses	
		Sim %	Não %	Sim %	Não %	Sim %	Não %	Sim %	Não %
Graduação funcional	I	6	34	6	5	2	20	---	12
		15%	85%	14,6%	85,4%	9,1%	90,9%		100%
	II	19	57	19	60	8	42	3	29
		25%	75%	24,1%	75,9%	16%	84%	9,4%	95,7%
	III	20	49	20	49	8	35	1	22
		29%	71%	29%	71%	18,6%	81,4%	4,3%	95,7%
Totais	45	140	45	114	18	97	4	63	
	24,3%	75,7%	23,8%	76,2%	15,7%	84,3%	6%	94%	
Relação com áreas eloqüentes									
Centro motor/ sensitivo	19	30	19	32	8	20	2	13	
	38,8%	61,2%	37,3%	62,7%	28,6%	71,4%	13,3%	86,7%	
Centro da fala	11	20	11	21	4	14	---	10	
	35,5%	64,5%	34,4%	65,6%	22,2%	77,8%		100%	
Centro visual	5	20	5	21	2	13	1	9	
	20%	80%	19,2%	80,8%	13,3%	86,7%	10%	90%	
Tronco cerebral	6	5	6	5	2	3	---	1	
	54,5%	45,5%	54,5%	45,5%	40%	60%		100%

Gráfico 1 – Dependência ao corticóide de acordo com o Grau funcional

Gráfico 2 – Dependência ao corticóide em diferentes áreas a eloqüentes

5.3 Complicações pós-tratamento

As complicações que ocorreram, bem como as suas relações com as áreas funcionais, são apresentadas na Tabela 5. A taxa geral de complicações foi de 44,1 % (115 casos). A manifestação clínica mais comum foi a crise convulsiva (15,7%), seguida de alterações cognitivas/memória (10%), déficits motor/sensitivo (9,2%), hemorragia intratumoral (6,1%), alterações visuais (2,3%), déficits de fala (1,9%) e cefaléia freqüente (1,9%). A grande maioria dos casos de hemorragia ocorreu em lesões localizadas em áreas eloqüentes, geralmente associadas com doses de radiação menores. O óbito ocorrido dentro do período de trinta dias após SRS foi verificado em 8 pacientes, todos com lesões em áreas eloqüentes (75%) ou próximas (25%), sendo que em 4 dos casos (50%) a localização era o tronco cerebral.

Tabela 5 – Complicações em relação com Graduação funcional Tumoral

Complicação	No. Casos %	Grau funcional		
		I	II	III
Total complicações	115 44,1%	18 33,3%	43 39,8%	54 54,5% ^a
Crises convulsivas	41 15,7%	8 19,5%	13 31,7%	20 48,6%
Déficit motor/sensitivo	24 9,2%	2 8,3%	5 20,8	17 70,8%
Alteração visual	6 2,3%	0	3 50%	3 50%

(continua)

Complicação	No. Casos %	(conclusão)		
		Grau funcional		
		I	II	III
Alteração da fala	5 1,9	0	1 20%	4 80%
Déficit cognitivo/memória	26 10%	4 15,4%	8 30,8%	14 53,8%
Cefaléia	5 1,9%	N/A	N/A	N/A
Náusea	1 0,4%	N/A	N/A	N/A
TVP	1 0,4%	N/A	N/A	N/A
Miopatia / cushing devido ao uso de esteróide	5 1,9%	N/A	N/A	N/A
Hidrocefalia	3 1,1%	N/A	N/A	N/A
Hemorragia	16 6,1%	3 18,75%	4 25%	9 56,25%
Morte precoce	8 3,7%	0	2 25%	6 75%
Falha	77 29,5	14 25,9%	30 27,8%	33 33,3 ^a
Necrose	33 12,6%	2 3,7%	16 14,8%	15 15,15%
Totais	261	54	108	99

^a - % sobre total de cada uma das regiões funcionais

N/A = não aplicado

A distribuição das complicações baseadas com áreas cerebrais específicas está discriminada na Tabela 6, bem como suas relações com centros eloqüentes. As complicações mais freqüentes ocorreram em lesões do tronco cerebral (64,7%) quando comparadas com lesões nas áreas não eloqüentes (33,3%) ou próximas às eloqüentes (39,8%). Todas as

complicações listadas foram mais freqüentes em pacientes com lesões em áreas eloqüentes quando comparadas com lesões em áreas não eloqüentes. A maioria dos pacientes com lesões relacionadas com áreas motoras/sensitivas (55,3%), área da fala (64,9%) e tronco cerebral (64,7%) apresentaram algum tipo de complicação, sendo que em 34,5% dos casos com lesões relacionadas com o centro visual.

Tabela 6 – Complicações de acordo com localizações cerebrais específicas e relação com as áreas eloqüentes cerebrais

Localização das lesões	No. Casos	Complicações		Falha		Necrose	
		Sim %	Não %	Sim %	Não %	Sim %	Não %
Gânglios da base	7	3 42,9%	4 57,1%	1 14,3%	6 85,7%	---	7 100%
Tronco cerebral	17	11 64,7%	6 35,3%	4 23,5%	13 76,5%	1 5,9%	16 91,1%
Seio cavernoso	3	---	3 100%	---	3 100%	---	3 100%
Cerebelo	28	4 14,3%	24 85,7%	2 7,1%	26 92,9%	1 3,6%	27 96,4%
Corpo caloso	1	---	1 100%	---	1 100%	---	1 100%
Ventrículo lateral	4	2 50%	2 50%	1 25%	3 75%	1 25%	3 75%
Terceiro ventrículo	2	1 50%	1 50%	1 50%	1 50%	1 50%	1 50%
Tálamo	2	1 50%	1 50%	1 50%	1 50%	---	2 100%
Hipotálamo	1	---	1 100%	---	1 100%	---	1 100%

(continua)

(conclusão)

Localização das lesões	No. Casos	Complicações		Falha		Necrose	
		Sim %	Não %	Sim %	Não %	Sim %	Não %
Uncus / hipocampo	5	2 40%	3 60%	2 40%	3 60%	1 20%	4 80%
Pineal	1	---	1 100%	---	1 100%	---	1 100%
Ínsula	5	2 40%	3 60%	2 40%	3 60%	1 20%	4 80%
Lobo frontal	109	56 51,4%	53 48,6%	39 35,8%	70 64,2%	16 14,7%	93 85,3%
Lobo temporal	16	8 50%	8 50%	5 31,3%	11 68,8%	1 6,3%	15 93,8%
Lobo parietal	35	19 54,3%	16 45,7%	15 42,9%	20 57,1%	7 20%	28 80%
Lobo occipital	25	8 32%	17 68%	5 20%	20 80%	4 16%	21 84%
TOTAIS	261	118 45,2%	143 54,8%	77 29,5%	184 70,5%	33 12,6%	228 87,4%
Relação com áreas eloqüentes							
Centro motor / sensitivo	76	42 55,3%	34 44,7%	31 40,8%	45 59,2%	14 18,4%	62 81,6%
Centro da fala	37	24 64,9%	13 35,1%	20 54,1%	17 45,9%	8 21,6%	29 78,4%
Centro visual	29	10 34,5%	19 65,5%	7 24,1%	22 75,9%	4 13,8%	25 86,2%
Tronco cerebral	17	11 64,7%	6 35,3%	10 58,8%	7 41,2%	1 5,9%	16 94,1%
TOTAIS	159	87 54,7%	72 45,3%	68 42,8%	91 57,2%	27 17%	132 83%

As complicações foram graduadas de acordo com a classificação de toxicidade de RTOG, incluindo suas relações com a graduação funcional. Tais resultados constam na Tabela 7. A taxa total de necrose foi constatada em 33 casos (12,6%) e taxa de falha terapêutica foi confirmada em 77 (29,5%) lesões.

Tabela 7 – Frequência de complicações clínicas e aplicação RTOG

Complicação	No de casos/%		RTOG (No. de casos)				
			1	2	3	4	5
Crises Convulsivas	41	15,7			N/A		
Déficit Motor/sensitivo	24	9,19	0	16	8	0	0
Alteração Visual	6	2,3	0	4	2	0	0
Alteração da Fala	5	1,9	1	2	2	0	0
Alteração Cognitiva/memória	26	10	6	15	5	0	0
Cefaléia	5	1,9	0	2	3	0	0
Náusea	1	0,4	1	0	0	0	0
TVP	1	0,4			N/A		
Miopatia/cushing relacionado ao uso de esteróide	5	1,9			N/A		
Hidrocefalia	3	1,1			N/A		
Hemorragia	16	3,1			N/A		
Morte precoce	8	3,7	0	0	0	0	8
Necrose	33	12,6	0	0	0	33	0

N/A= não aplicado

5.3 Fatores preditivos de complicações pós-tratamento

Foi analisada uma série de características dos pacientes e das 261 lesões, incluindo a presença ou não de sintomas prévios, a histologia primária, o intervalo do diagnóstico do câncer primário para a metástase cerebral, o estágio da doença primária, a presença de outras doenças metastáticas, a realização de RT previamente a SRS, a realização de quimioterapia previamente a SRS, a graduação funcional do tumor, a

localização em áreas específicas como tronco cerebral, áreas motora/sensitivas, área da fala, área visual, o volume tumoral e a dose da SRS. Todas as variáveis, bem como a média de tempo das complicações e a significância de cada uma, estão mostradas na Tabela 8. A média de tempo de aparecimento das complicações foi de 18,7 meses, ocorrendo desde o primeiro mês após a SRS até o último dia de acompanhamento registrado. Foi encontrada significância estatística como fator preditivo de complicação a presença de doença sistêmica progressiva ($p = 0,001$), lesões com volume $\geq 1 \text{ cm}^3$ ($p = 0,04$), tumores localizados em áreas eloqüentes cerebrais (Grau III) ($p = 0,04$), no tronco cerebral ($p = 0,003$) e relacionadas com o centro motor/sensitivo ($p = 0,03$).

Tabela 8 – Fatores preditivos de complicações, incluindo falha ou necrose, em 261 tumores da presente série

Variáveis	N	Mediana de tempo de complicação (meses)	Risco relativo	95% intervalo confiança	p
Total	261	18,7			
Sintomas prévios					
Sim	170	13,3	1,25	0,80-1,95	0,33
Não	91	20,7	1,0	-	
Localização do Câncer Primário					
Mama	27	9,2	1,0	---	-
Pulmão	92	21,2	0,86	0,43-1,69	0,65
Melanoma	67	7,2	1,36	0,70-2,65	0,36
Renal	47	NA	0,59	0,26-1,34	0,21
Outros	188	20,7	1,0	---	---

(continua)

(continuação)

Variáveis	N	Mediana de tempo de complicação (meses)	Risco relativo	95% intervalo confiança	p
Localização do Câncer Primário					
Adenocarcinoma Pulmão	85	21,2	0,88	0,20-3,75	0,86
Câncer pequenas células	7	10,3	1,0	-	-
Intervalo do diagnóstico do câncer primário para metástase cerebral					
>6 meses	79	14,1	1,0	---	---
<6 meses	176	21,2	1,1	0,69-1,76	0,69
Estágio da Doença					
Estável / sem evidência doença	126	20,7	1,0	---	---
Progressiva	135	8,5	2,11	1,35-3,32	0,001
Outras localizações metástases					
Sim	160	20,3	0,9	0,58-1,38	0,61
Não	101	16,4	1,0	---	---
RT antes da SRS					
Sim	52	8,8	1,0	---	---
Não	209	20,3	0,7	0,42-1,16	0,17
Quimioterapia antes da SRS					
Sim	34	11,8	1,0	---	---
Não	227	20,3	0,94	0,51-1,74	0,86
Graduação Funcional Tumor					
I (não eloqüente)	54	NA	1,0	---	---
II (próximo a eloqüente)	108	21,2	1,06	0,55-2,04	0,87
III (eloqüente)	99	10,3	1,92	1,03-3,57	0,04
Graduação Funcional					
I-II (não/próximo a eloqüente)	162	21,23	1,0	---	---
III (eloqüente)	99	10,3	1,85	1,21-2,82	0,0045

(continua)

(conclusão)					
Variáveis	N	Mediana de tempo de complicação (meses)	Risco relativo	95% intervalo confiança	p
Localização do Tumor					
Tronco Cerebral					
Sim	17	6,4	2,72	1,4-5,29	0,003
Não	244	19,3	1,0	---	---
Cortical – área motora/sensorial					
Sim	76	7,5	1,64	1,06-2,56	0,03
Não	185	19,3	1,0	---	---
Cortical – áreas da fala					
Sim	37	14,1	1,32	0,76-2,27	0,32
Não	224	19,3	1,0	---	---
Cortical – área visual					
Sim	29	20,3	0,51	0,22-1,16	0,11
Não	232	14,0	1,0	---	---
Volume Tumor (cm³)					
<1.0	84	NA	1,0	---	---
>1.0	176	13,3	1,68	1,02-2,75	0,04
<2.0	143	21,2	1,0	-	-
>2.0	117	13,3	1,58	1,03-2,41	0,04
SRS dose (Gy)					
<20	170	11,8	1,0	---	---
>20	90	NA	0,64	0,40-1,03	0,06

NA – não atingido

5.4 Fatores preditivos de falha terapêutica

A Tabela 9 analisa os 261 tumores tratados, estudando as mesmas variáveis descritas anteriormente na Tabela 8. As variáveis que foram significativas como fatores preditivos de falha terapêutica, incluíram doença sistêmica progressiva (0,0008), outros sítios de doença metastática (0,02),

pacientes que não receberam RT anteriormente à SRS ($p = 0,04$), lesões com volume $\geq 1 \text{ cm}^3$ ($0,04$), lesões localizadas especificamente no tronco cerebral e relacionadas com centros motor/sensitivos ($p = 0,0005$) e lesões relacionadas com os centros da fala.

Tabela 9 – Fatores preditivos de falha terapêutica em 261 tumores da presente série

Variáveis	N	Mediana de tempo de falha (meses)	Risco relativo	95% intervalo confiança	p
Localização do Câncer primário					
Mama	27	27,9	1,0	---	---
Pulmão	92	13,7	1,53	0,70-3,34	0,28
Melanoma	67	12,6	1,74	0,78-3,38	0,17
Renal	47	NA	0,99	0,41-2,40	0,98
Carcinoma pulmonar					
Não pequenas células	85	15,3	1,1	0,26-4,74	0,89
Carcinoma de pequenas células	7	9,1	1,0	---	---
Intervalo do tumor primário para metástase cerebral					
≥ 6 meses	176	18,7	1,0	---	---
< 6 meses	79	9,1	1,29	0,79-2,1	0,30
Estágio da doença primária					
Estável /sem evidência doença	126	27,9	1,0	---	---
Progressiva	135	9,1	2,22	1,39-3,55	0,0008
Outras localizações de metástases					
Sim	160	NA	0,60	0,38-0,94	0,02
Não	101	10,2	1,0	---	-
RT antes da SRS					
Sim	52	8,5	1,0	-	---
Não	209	27,9	0,56	0,33-0,94	0,03
Quimioterapia antes da SRS					
Sim	34	12,6	1,0	---	---
Não	227	16,4	1,04	0,53-2,02	0,91

(continua)

(conclusão)						
Variáveis		N	Mediana de tempo de falha (meses)	Risco relativo	95% intervalo confiança	p
Graduação Funcional Tumoral						
I (não eloqüente)		54	NA	1,0	-	-
II (próxima a eloqüente)		108	15,3	1,01	0,54-1,91	0,96
II (eloqüente)		99	11,5	1,29	0,69-2,41	0,43
Localização Tumor						
Tronco Cerebral	Sim	17	10,3	1,01	0,37-2,75	0,99
	Não	244	16,4	1,0	-	-
Cortical – áreas motora/sensorial	Sim	76	6,8	2,27	1,43-3,59	0,0005
	Não	185	18,7	1,0	-	-
Cortical – áreas da fala	Sim	37	6,7	2,4	1,44-4,01	0,0008
	Não	224	27,9	1,0	-	-
Cortical – áreas visuais	Sim	29	NA	0,66	0,3-1,44	0,30
	Não	232	14,1	1,0	-	-
Volume Tumor	<1,0 cm ³	84	NA	1,0	---	---
	≥1,0 cm ³	176	12,6	1,71	1,02-2,86	0,04
	<0,5 cm ³	43	NA	1,0	---	--
	≥0,5 cm ³	260	13,7	2,16	1,04-4,5	0,04
SRS dose (Gy)						
<20		170	15,3	1,29	0,8-2,07	0,30
≥20		90	NA	1,0	-	-

NA - não atingido

5.5 Fatores preditivos de necrose

Mais uma vez utilizaram-se as mesmas variáveis descritas na Tabela 8 para analisar quais estavam relacionadas com o aparecimento de necrose tumoral pós-tratamento das 261 lesões. A Tabela 10 apresenta os resultados. As variáveis consideradas, que foram estatisticamente

significativas como fatores preditivos do surgimento de necrose pós-tratamento, foram a presença de doença em outro sítio metastático ($p = 0,0007$), pacientes que receberam RT previamente à SRS ($p = 0,03$), tumores relacionados com centros motor/sensitivos ($p = 0,01$), lesões com volume $\geq 1 \text{ cm}^3$ ($p = 0,02$), doses de SRS $\geq 20 \text{ Gy}$ ($p = 0,01$) MC tratadas cuja doença primária consistia de melanoma ($p = 0,05$) ou carcinoma de células renais ($p = 0,03$).

Tabela 10 – Fatores preditivos de necrose em 261 tumores da presente série

Variáveis	N	Mediana de tempo de necrose (meses)	Risco relativo	95% intervalo confiança	p
Localização do Câncer primário					
Mama	27	20,7	1,0	---	---
Pulmão	92	NA	0,72	0,31-1,69	0,45
Melanoma	67	NA	0,3	0,09-0,98	0,05
Renal	47	NA	0,24	0,06-0,88	0,03
Intervalo do diagnóstico primário para a metástase cerebral					
≥ 6 meses	79	NA	1,0	---	---
< 6 meses	176	29,2	1,51	0,73-3,15	0,27
Estágio da doença primária					
Estável / NED	126	29,2	1,0	---	---
Progressiva	135	NA	0,7	0,29-1,66	0,42
Outras localizações de metástases					
Sim	160	NA	0,28	0,14-0,59	0,0007
Não	101	20,7	1,0	---	---
RT antes da SRS					
Sim	52	1,7	2,49	1,12-5,52	0,03
Não	209	NA	1,0	---	---
Quimioterapia antes da SRS					
Sim	34	NA	1,75	0,71-4,28	0,22
Não	227	NA	1,0	---	---

(continua)

(conclusão)						
Variáveis	N	Mediana de tempo de necrose (meses)	Risco relativo	95% intervalo confiança	p	
Graduação Funcional						
I (não eloqüente)	54	NA	1,0	---	---	
II (próximo a eloqüente)	108	NA	3,64	0,83-15,89	0,09	
III (eloqüente)	99	27,9	3,81	0,87-16,77	0,08	
Graduação Tumoral						
I (não-eloquente)	54	NA	1,0	---	---	
II - III (próximo a eloqüente)	207	29,2	3,72	0,89-15,61	0,07	
Localização Tumor						
Tronco Cerebral	Sim	17	NA	0,69	0,09-5,11	0,72
	Não	244	29,2	1,0	---	---
Cortical – áreas motora/sensorial	Sim	76	27,9	2,44	1,21-4,89	0,01
	Não	185	NA	1,0	---	---
Cortical – áreas da fala	Sim	37	14,1	1,76	0,79-3,92	0,17
	Não	224	29,2	1,0	---	---
Cortical – área visual	Não	29	NA	0,94	0,33-2,67	0,91
	Sim	232	29,2	1,0	---	---
Volume Tumor						
<1.0 cm ³	84	NA	1,0	---	---	
≥1.0 cm ³	176	27,9	3,27	1,26-8,48	0,02	
SRS dose (Gy)						
<20	170	27,9	1,0	---	---	
≥20	90	NA	0,32	0,13-0,79	0,01	

NA – não atingido

DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

Nas últimas duas décadas, centenas de publicações trouxeram importantes informações sobre a aplicabilidade da SRS como modalidade terapêutica no tratamento das MC. Inicialmente, a literatura enfatizava a efetividade do tratamento, tentava estabelecer quem seriam os pacientes ideais e os tipos histológicos de MC sujeitas ao tratamento, o equilíbrio ideal entre dose efetiva/tóxica e principalmente, comparava a SRS com os resultados cirúrgicos^{18,24,28,65,66,67,69,74,85,88,95,99,100}.

Após a publicação de Gaspar *et al.*⁸⁸, ficou claro que os resultados seriam melhores e o tratamento mais seguro nos indivíduos mais jovens, com boas condições clínicas e com a doença sistêmica controlada. Desde então, dezenas de publicações trouxeram informações sobre a efetividade da SRS para cada um dos tipos histológicos de MC, inclusive com resultados surpreendentes para as então chamadas lesões “radioresistentes”. Com os resultados obtidos por Shaw *et al.*¹⁰⁰, estabeleceram-se as doses ditas seguras com as complicações graduadas de acordo com a escala de toxicidade de RTOG. Algumas outras publicações, já listadas na revisão bibliográfica também definiram algumas

doses limítrofes de tolerabilidade. Destaca-se o trabalho de Chang *et al.*¹²⁴, que apesar de concluir o que parece óbvio, mostrou uma relação direta entre tamanho da lesão, efetividade e complicações do tratamento, desmistificando o número culturalmente estabelecido de lesão < 3cm no maior diâmetro com baixa possibilidade de complicação ou de apresentar falha terapêutica.

Outro dado importante é a preocupação em definir a melhor forma de tratamento para MC, comparando a cirurgia com a SRS, com resultados e análises muitas vezes inadequadas e estando tal questionamento ainda inconclusivo^{62,63,64,65,66,67,69,70,71,73,74,77,78,79,80,84,193}.

O presente estudo visa detalhar uma grande série de casos tratados com SRS, abrangendo uma série de características clínicas e demográficas dos pacientes e das lesões, mas principalmente, respondendo algumas dúvidas essenciais e freqüentes dos pacientes, oncologistas, neurologistas, neurocirurgiões e radioterapeutas. Dentre estes questionamentos, até então não se sabia a real taxa de complicação do tratamento com SRS para MC em longo prazo, os valores da dependência ao corticóide com suas implicações e principalmente as diferenças do tratamento de cada lesão de acordo com a localização da lesão, especificamente com suas relações com a proximidade com áreas eloqüentes cerebrais. São conhecidas as diferenças anatômicas entre cada indivíduo, recentemente ratificadas com a RM funcional e as cirurgias funcionais, bem como a dificuldade de estabelecer as correlações funcionais e radiológicas de cada paciente. Entretanto, as informações obtidas com RM permitem entender as relações

clínicas e radiológicas com mais clareza, possibilitando aferir conclusões sobre localização da lesão tratada e suas implicações semiológicas.

Com o intuito de esclarecer dados e quantificar resultados foi usada no presente estudo, a já consagrada na literatura graduação funcional de Sawaya *et al.*^{70,114}, utilizada em grande parte das séries cirúrgicas e que reúne de maneira bem satisfatória as lesões em localizadas em áreas não eloqüentes, próximas á áreas eloqüentes e em áreas eloqüentes. Desta maneira, foi revisado um grande número de casos de pacientes com MC submetidos a SRS em uma instituição, com o intuito de obter, após análise estatística adequada, informações pertinentes da SRS como modalidade terapêutica atual.

Comparativamente com a literatura, a presente série de 213 pacientes com 261 lesões tratadas é uma das maiores encontradas^{62,63,64,65,66,67,69,70,71,73,74,77,78,79,80,84,193}. O Quadro 1 mostra, entre outros dados, o número de lesões tratadas em várias séries recentes publicadas. A faixa etária da população estudada variou de 12 a 93 anos, com média de 55 anos. A grande maioria dos pacientes tratados (65%) apresentava apenas uma MC, sendo os 35% restantes apresentando 2 MC tratadas.

Um fator importante deste trabalho é que a maior parte dos pacientes estavam com boas condições clínicas no momento do tratamento. É de destacar que 82% destes tinham KPS $\geq$ 80 e apenas 4,2% apresentavam RPA de 3, apesar da doença primária estar considerada avançada em pouco mais da metade dos casos (52%). É necessário lembrar que, nas séries

cirúrgicas e grandes séries de SRS, um dos principais fatores prognósticos é a graduação do RPA no momento do tratamento^{88,89,90,100,111,112,113,193}.

A presença de metástases em outros órgãos ocorreu em 59% dos pacientes, sendo o pulmão a localização mais comum. O intervalo do aparecimento entre o câncer primário e o diagnóstico de MC variou de 0 a 28,3 anos (média de 1,4 anos). A população tratada também apresentava praticamente todas as histologias de câncer primário comuns no SNC, com 78 casos de adenocarcinoma de pulmão, 24 casos de mama, 52 casos de melanoma, 37 casos de carcinoma de células renais e 22 casos de outras histologias. Pacientes previamente tratados com RT totalizaram 63% dos casos. Estavam sob o uso de esteróides antes da SRS 134 pacientes (63%). Sintomas causados pela lesão cerebral estavam presentes na maioria dos casos (67%), destacando o déficit motor (25%), cefaléia (22%) e crise convulsiva (11%) entre outros.

Das lesões estudadas, foi obtida uma distribuição interessante, com 54 casos localizados em área não eloqüente (Figura 4), 108 casos em regiões denominadas próximas à eloqüente (Figura 5) e 99 casos localizados em áreas eloqüentes (Figura 6), ratificando a tendência de se encaminhar pacientes com lesões próximas a áreas funcionais para o tratamento com SRS, ao invés de submetê-lo a ressecção cirúrgica.

Figura 4 – Lesão localizada em área não eloqüente (grau I)

Figura 5 – Lesão localizada próxima à área eloqüente (grau II)

Figura 6 – Lesão localizada em área eloqüente (grau III)

Destaca-se ainda, o grande número de lesões tratadas relacionadas com área motora/sensitiva (76 casos) e 17 lesões situadas no tronco cerebral. A distribuição das lesões de acordo com a localização cerebral permitiu a realização deste trabalho, devido ao número razoável de lesões nas várias regiões de interesse deste estudo. O volume médio das lesões tratadas foi de $1,8 \text{ cm}^3$, com dose variando de 10 a 24 Gy (média de 18 Gy) estando de acordo com o preconizado pela literatura revista 62,63,64,65,66,67,69,70,71,73,74,77,78,79,80,84,100,111,112,193.

Um dos objetivos deste trabalho foi descrever minuciosamente as complicações decorrentes do tratamento com SRS e suas relações com áreas eloqüentes. Um fator importante desta revisão foi à média de 18,7 meses em geral para o surgimento de complicação pós-tratamento, valor este que talvez justifique a pequena taxa de complicação descrita na literatura que, em geral, apresenta casuística baseada em pouco tempo de acompanhamento pós-tratamento. É necessário ressaltar que em 1 mês da SRS apenas 6 de 236 lesões apresentaram complicações (excluindo os casos de morte precoce ou perda de seguimento), ao passo que, após 1 ano, 41 de 67 lesões apresentaram complicações.

O Quadro 1 destaca entre os trabalhos descritos, a referência com relação à região cerebral afetada pela MC. Foi notado, na maioria das vezes, a subdivisão de lesões de acordo com lobos cerebrais, simplesmente se localizada em porção superficial ou profunda do encéfalo ou até mesmo ignorada a localização da lesão.

Conforme mostrado na Tabela 6, determinadas regiões do cérebro, como o tronco cerebral (64,7% dos casos), centro da fala (64,9% dos casos) ou áreas motora/sensitiva (55,3% dos casos) apresentaram algum grau de complicação, inclusive com taxas maiores de falha terapêutica.

A discriminação das complicações apresentadas na Tabela 7 ressalta o alto índice de crises convulsivas pós-tratamento, presente em 41 casos (15,7%), hemorragias intratumoral em 16 casos (6,1%) e necrose da lesão com sintomas em 33 casos (12,6%). A escala de RTOG para graduação das complicações, publicada por Shaw *et al.*¹⁰⁰, foi utilizada, mas mostrou-se

pouco interessante no presente estudo, assim como nas últimas publicações, talvez por abranger de maneira geral e pouco prática os casos estudados.

Destacamos, ainda, cada complicação de acordo com a área funcional na Tabela 7, onde, de maneira geral, esteve mais presente nas lesões grau III e II, que nas grau I (localizadas em áreas não eloqüentes). A ocorrência de crises convulsivas foi quase 2 vezes mais freqüente nas lesões grau III que nas lesões grau I (47,5% nos grau III e 24,1 % nos grau I). Déficit motor/sensitivo ocorreu em apenas 2 casos de lesão em área não eloqüente, 5 casos para área próxima a eloqüente e 17 casos (70,8%) em regiões eloqüentes. Porcentagens similares foram encontradas para alteração da fala, ocorridas em 1 caso (20%) e 4 casos (80%) para lesões respectivamente grau II e III. Todos os casos de morte precoce (<1 mês após tratamento) ocorreram em lesões grau II e III, sendo 75% dos casos com lesões localizadas no tronco cerebral. Mais de 80% dos casos de hemorragia intratumoral ocorreram em lesões grau II e III, provavelmente por relacionar-se com tratamento com doses menores de radiação. A falha do tratamento ocorreu em 25,9% das lesões grau I, 27,8% das lesões grau II e 33,3% das lesões grau III. Ao passo que necrose da lesão ocorreu em 3,7%, 14,8% e 15,5%, respectivamente das lesões grau I, II e III. Por esta Tabela 8, fica evidente a maior incidência de complicações clínicas em tumores grau II e III, comparativamente com grau I (localizados em áreas não eloqüentes). A Figura 7 mostra lesão grau III com boa evolução clínica e radiológica após 3 meses de tratamento. Já a Figura 8 mostra caso de falha terapêutica em

lesão grau III com sangramento e edema, levando a piora da manifestação clínica e posterior cirurgia para ressecção da lesão.

Figura 7 – Lesão grau III com boa evolução após 3 meses de tratamento

Figura 8 – Lesão grau III que evolui com sangramento e piora do edema com necessidade de cirurgia

Conforme já apresentado na revisão da literatura, poucas referências avaliam o uso crônico de esteróide^{62,63,64,65,66,67,69,70,71,73,74,77,78,79,80,84,193}. No presente trabalho, foi detectada dependência ao corticóide, após pelo menos 3 meses de uso, em 24,3% dos casos, ocorrendo em 15%, 25% e 29% nas lesões grau I, II e III, respectivamente. Torna-se óbvio que o dobro das lesões localizadas nas áreas eloqüentes apresentam dependência ao corticóide, comparando-se com tumores em áreas não eloqüentes. Nota-se que, em todos os grupos, a dependência é menor com o passar dos meses, ocorrendo em 6% dos casos após 1 ano do tratamento. Merece ser destacado, ainda, que a dependência ao esteróide ocorre em 54,5% dos tumores do tronco cerebral, 38,8% dos relacionados com centro motor/sensitivo, 35,5% daqueles relacionados com centros da fala e 20% dos casos relacionados com áreas visuais. Também nestes grupos específicos ocorreu queda destas taxas de dependência com o passar dos meses.

Dos 261 tumores tratados, foram observadas complicações, durante o acompanhamento dos pacientes, em 115 casos (44,1%). Diante de um grande número de publicações de séries cirúrgicas, que estabeleceram como fatores prognósticos idade, KPS do paciente e extensão da ressecção e após as publicações de Gaspar *et al.*⁸⁸ e Shaw *et al.*¹⁰⁰, ratificando o RPA como fundamental característica determinante de prognóstico, foram estudadas algumas variáveis possíveis de predizerem complicações (Tabela 8). Dentre as variáveis estudadas como possíveis fatores preditivos destas complicações, a presença de sintomas prévios ($p=0,33$), intervalo de

aparecimento da MC < 6 meses ($p=0,69$) e a presença de outras metástases além do SNC ($p=0,61$) não apresentaram significância no presente estudo. Analisando a histologia da doença primária, não foram notadas diferenças significativas entre as lesões ditas “radioresistentes”, como melanoma ($p=0,36$) e carcinoma de células renais ($p=0,21$), comparando com as ditas “radiossensíveis”, como adenocarcinoma pulmonar ($p=0,65$). A realização de WBRT previamente ao tratamento com SRS não foi significante ($p=0,17$), assim como a realização de quimioterapia ($p=0,86$).

Contudo, o estágio da doença sistêmica progressiva foi um fator significativo como preditivo de complicações ($p=0,001$). É possível suspeitar que tumores com um comportamento biológico mais agressivo, ou que já superadas as reservas imunológicas do indivíduo no controle tumoral sistêmico, também refletem na lesão do SNC, estando mais sujeita a complicações.

Ao se estudar o volume tumoral submetido a SRS, percebeu-se que, sempre que foram comparados grupos de lesões maiores com menores, foram obtidos resultados significantes como o feito para lesões $\geq 1 \text{ cm}^3$ ($p=0,04$) e para lesões $\geq 2 \text{ cm}^3$ ($p=0,04$). Tal resultado, apesar de parecer óbvio que quanto maior a lesão pior o resultado, apenas recentemente ficou esclarecido na literatura como na publicação de Chang *et al.* ¹²⁴. Diante desta circunstância, não é possível afirmar que é seguro se tratar lesões até 3 cm^3 , utilizando este valor como divisor de águas, mas sim que, quanto maior a lesão, maior a chance de complicações e de falha terapêutica.

Quando analisada a localização da lesão, encontrou-se que lesões localizadas em áreas eloqüentes, classificadas como grau III, apresentam maior chance de apresentar complicações ($p=0,0045$) comparando-se com lesões ditas grau II ou I. Tal fato, apesar de parecer claro e visto na prática clínica diária, até então não foi observado cientificamente na literatura. Deve-se lembrar, mais uma vez, que as publicações restringem-se a dividir as lesões em áreas inespecíficas ou vagas como supra ou infra tentoriais, superficiais ou profundas ou em lobos. Ressalta-se, ainda, que a tendência na prática clínica é de se indicar SRS como método seguro de tratamento para lesões chamadas de “não cirúrgicas”, devido sua proximidade com áreas eloqüentes. Estudando especificamente determinadas regiões, notou-se que foram significantes como fator preditivos de complicações lesões do tronco cerebral ($p=0,003$) e áreas motoras/sensitivas ($p=0,03$), fato não ocorrido com lesões localizadas nos centros da fala ($p=0,32$) ou visuais ($p=0,11$). Pode-se afirmar, diante deste estudo, que as lesões localizadas no tronco cerebral e próximas as áreas motora/sensitiva, comumente encaminhadas para realização de SRS como única forma de tratamento, apresentam chance maior de complicar, quando comparadas com as demais áreas cerebrais.

Entre as complicações observadas, foram estudadas ainda isoladamente as falhas terapêuticas (Tabela 9). Na presente casuística, a SRS foi efetiva em 184 lesões tratadas (70,5%), estando dentro dos valores da literatura, mas não atingindo valores superiores a 95% como visto em grande número das publicações, provavelmente pelos rigorosos critérios

adotados neste estudo e acompanhamento prolongado dos pacientes. Apesar do melanoma apresentar os piores resultados, não houve significância ao se comparar com outras histologias como fator preditivo de falha terapêutica ($p=0,17$). Com relação a discussão sobre a efetividade do tratamento de lesões ditas “radioresistentes”, o resultado do presente estudo mostra que realmente a SRS é um método seguro de tratar lesões destes grupos histológicos específicos. Mais uma vez, a presença de outras metástases além do SNC ($p=0,02$) e doença primária avançada ($p=0,0008$) foram fatores significantes para predizer falha terapêutica, enfatizando a discussão de tumores com comportamento biológico mais agressivo ou perda do poder de resposta imunológica do indivíduo a doença. Outro fator importante observado é que casos onde não se realizou RT previamente, também apresentaram significância como preditor de falha terapêutica ($p=0,03$). Tal resultado ressalta a importância defendida por alguns autores (conforme explícito na revisão da literatura) de se associar SRS com RT. Não houve significativa diferença quando comparamos a realização ou não de quimioterapia prévia.

Ao analisar falha terapêutica com relação à localização funcional das lesões não houve diferenças significativas com relação às lesões grau I, II e III, apesar de ocorrer mais freqüentes neste último grupo estudado. Quando foram subdivididas em áreas cerebrais específicas, não ocorreram diferenças significativas para lesões do tronco cerebral ($p=0,99$) ou áreas visuais ($p=0,30$), mas foram encontradas diferenças para lesões em áreas motoras/sensitivas ($p=0,0005$) e áreas da fala ($p=0,0008$) com relação às

demais áreas cerebrais. Ao se considerar que, em áreas eloqüentes geralmente utilizam-se doses menores e que as lesões do tronco cerebral costumam ser menores que as demais, pelo precoce diagnóstico e manifestação clínica dos pacientes, tal resultado pode ser interpretado pelo fato das lesões corticais serem maiores que as do tronco cerebral, justificando a significância como fator preditivo de falha terapêutica em lesões das áreas corticais eloqüentes. Tal fato pode ser enfatizado quando também estudou-se o volume tumoral. Foi observado que tanto lesões $\geq 1 \text{ cm}^3$ ($p=0,04$), como lesões $\geq 0,5 \text{ cm}^3$ ($p=0,04$), foram consideradas como preditivas para falha terapêutica, quanto maior o volume estudado.

Um outro tópico muito discutido, após a implementação da RM como método de imagem de escolha, é a ocorrência de necrose pós-tratamento. É necessário enfatizar que a ocorrência de necrose como consequência biológica do tratamento é esperada, mas o surgimento de alterações clínicas e radiológicas podem ser consideradas como uma complicação. Neste estudo, considerou-se necrose pós-tratamento o surgimento de necrose com piora do edema e/ou crescimento volumétrico com necessidade de tratamento complementar com corticóide ou cirurgia. Tal fato ocorreu em 33 casos. Estudaram-se algumas variáveis, notando-se que melanomas ($p=0,05$) e carcinoma de células renais ($p=0,03$), também considerados como lesão “radioresistentes”, foram considerados como fatores preditivos deste fenômeno. Não foram encontradas diferenças ao estudarmos doença primária progressiva ($p=0,042$) ou surgimento de MC < 6 meses do diagnóstico da doença primária ($p=0,27$) para o aparecimento de necrose,

ao passo que a presença de metástases em outras localizações apresentou significância ($p=0,0007$). Não houve diferenças significantes quando os pacientes realizaram quimioterapia previamente a SRS ($p=0,22$), mas a realização prévia de RT pode ser considerada como fator preditivo de necrose ($p=0,03$).

Ao analisar a localização funcional das MC tratadas, não foram encontradas diferenças significativas quando ao comparar-se lesões grau I, II e III. Já ao se estudar as áreas encefálicas específicas não foram detectadas diferenças significativas em lesões no tronco cerebral ($p=0,72$), centro da fala ($p=0,17$) ou áreas visuais ($p=0,91$). Contudo, assim como no estudo das falhas terapêuticas, os centros motores/sensitivos podem ser considerados como preditivos de necrose ($p=0,01$) comparando-os com demais áreas cerebrais. Ainda falta uma explicação científica baseada em aspectos anatômico-funcionais desta área para tal justificativa.

Assim como em diversos estudos da literatura, foi observada uma significativa diferença ao comparar lesões ≥ 20 Gy com doses menores ($p=0,01$) e quando foram estudados comparativamente volumes $\geq 1 \text{ cm}^3$ com lesões menores ($p=0,02$)^{91,100,105,124,143,153,161,162,182}.

A análise realizada neste projeto envolveu critérios específicos em um grande número de MC tratadas com SRS. Os resultados obtido form importantes, que podem ser aplicados na prática clínica e principalmente responder uma série de considerações aventadas pela comunidade médica e pelos pacientes, diante desta relativamente recente modalidade terapêutica. O estudo realizado ratifica a SRS como modalidade terapêutica

segura e eficaz no tratamento das MC, mas com detalhes até então ignorados pela literatura atual.

O grupo de pacientes estudados envolveu um grande número de casos, bem distribuídos com relação às diferenças histológicas e que envolve maioria de pacientes com bom estado geral (RPA 1 e 2). O seguimento criterioso destes casos em longo prazo mostrou o aparecimento de complicações diversas para estas lesões tratadas. Detectou-se uma maior taxa de complicações para lesões localizadas em áreas eloqüentes ou próximas á áreas eloqüentes. Especificamente, foi encontrada uma incidência maior de complicações em MC relacionadas com tronco cerebral, áreas motoras/sensitivas e centros da fala. Do mesmo modo, a taxa de dependência ao corticóide também foi maior nestas respectivas regiões, bem como em lesões graduadas funcionalmente como grau II e III, comparativamente com lesões localizadas em regiões não eloqüentes cerebrais. Não foram encontradas diferenças significativas entre as diferentes histologias da doença primária.

Foram considerados fatores preditivos de complicações o estágio avançado da doença primária, lesões classificadas funcionalmente como grau III (áreas eloqüentes), tumores do tronco cerebral, tumores relacionados com áreas motoras/sensitivas e maiores volumes tumorais tratados. Foram considerados como fatores preditivos de falha terapêutica doença sistêmica em estágio avançado, outras localizações de metástases, a não realização de RT previamente à SRS, tumores relacionados com áreas motoras/sensitivas e da fala e maior volume tumoral. Por fim, foram

considerados como fatores preditivos de necrose pós-tratamento a realização de SRS em melanoma e carcinoma de células renais, a presença de metástases extracraniana, a realização de RT previamente, lesões relacionadas com áreas motoras/sensitivas, doses maiores de SRS e volumes maiores das lesões.

Neste estudo, notou-se que por um lado a realização prévia de RT está relacionada com menor possibilidade de falha terapêutica, também está relacionada com maior chance de ocorrer necrose pós-tratamento. Constatou-se, ainda, que o tamanho da lesão tratada relaciona-se com taxas de complicações, falhas terapêuticas e metástase, evidenciando que efetividade e toxicidade são mais complexas quando apenas dividimos as lesões em maiores ou menores de 3cm.

Fica claro pelos resultados, que um dos principais fatores de efetividade e toxicidade do tratamento com SRS é a localização da MC e suas relações com áreas eloqüentes. Visto que a maior parte das lesões localizadas nestas áreas específicas é encaminhada para SRS ao invés de cirurgia, o presente estudo quantifica as taxas de complicações, falhas terapêuticas, necrose e dependência ao corticóide para cada região eloqüente estudada.

CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

Os resultados obtidos neste estudo de 261 MC tratadas com SRS permitem estabelecer as conclusões a seguir relacionadas.

O tratamento com SRS para uma ou duas MC é efetivo. Mesmo com acompanhamento prolongado e criterioso encontramos efetividade de tratamento em 184 (70,5%) lesões.

A dependência ao corticóide ocorreu em 15% para lesões grau I, 25% grau II e 29% lesões grau III; ou seja, quase duas vezes mais freqüente para lesões localizadas em áreas eloqüentes. Considerando especificamente centros funcionais, as maiores taxas de dependência ao corticóide foram tronco cerebral (54,4%) e áreas motoras/sensitivas (38,8%). Em todos os grupos, a dependência diminui com o passar do tempo.

A realização de RT previamente a SRS relaciona-se com maior possibilidade de ocorrer necrose pós-tratamento, mas menor possibilidade de ocorrer falha terapêutica. Não houve diferenças estatísticas ao analisarmos as complicações como um todo.

Doença primária em estágio avançado foi considerada como fator preditivo de complicação e de falha terapêutica.

Não foram encontradas diferenças significativas ao analisar as complicações ou a efetividade nos diferentes grupos histológicos, ao passo que melanoma e carcinoma de células renais apresentaram maior possibilidade de ocorrer necrose pós-tratamento.

Lesões maiores apresentaram significativas diferenças para complicações, falha terapêutica e necrose pós-tratamento que lesões menores.

Lesões localizadas em áreas funcionais eloqüentes (grau III) apresentaram maior taxa de complicação que aquelas grau I ou II. Além disso, MC em áreas eloqüentes foi um dos fatores preditivos de complicação do tratamento com SRS.

Foram também encontradas taxas de complicações de 64,7% em lesões do tronco cerebral, 55,3% das lesões relacionadas com áreas motoras/sensitivas, 64,9% das lesões relacionadas com centros da fala e 34,5% daquelas no centro visual. Em áreas não eloqüentes, a taxa de complicações foi de 33,3% dos casos, menor que em áreas eloqüentes.

Lesões do tronco cerebral e lesões relacionadas com centros motores/sensitivos apresentaram diferenças significativas, com relação às complicações comparativamente com demais áreas.

Áreas relacionadas com centros da fala e motoras/sensitivas apresentaram diferenças significativas, com relação à efetividade do tratamento comparativamente com demais áreas.

Apenas lesões relacionadas com áreas motoras/sensitivas apresentaram diferenças significativas, com relação à necrose pós-

tratamento comparativamente com lesões localizadas em outras áreas cerebrais.

ANEXO

ANEXO

Classificação Funcional de Acordo
com a Localização Cerebral da Lesão

GRADUAÇÃO DE TUMORES INTRAPARENQUIMATOSOS / INTRAXIAL DE ACORDO COM LOCALIZAÇÃO ^b	
GRAU	LOCALIZAÇÃO FUNCIONAL
I	ÁREA CEREBRAL NÃO ELOQUENTE
	Lesões polares frontal ou temporal
	Lesões parieto-occipital à direita
	Lesões dos hemisférios cerebelares
II	PRÓXIMO À ÁREA CEREBRAL ELOQUENTE
	Próximo córtex motor ou sensitivo ^a
	Próximo à fissura calcarina
	Próximos centros da fala
	Hipocampus/uncus
	Corpo caloso
	Próximo à cápsula interna
	Próximo ao núcleo denteado
	Próximo ao tronco cerebral
	Ventrículos laterais
III	ÁREA CEREBRAL ELOQUENTE
	Córtex Motor/sensitivo ^a
	Centros da fala
	Centro Visual
	Cápsula interna
	Gânglios da base
	Hipotálamo/tálamo
	Glândula pineal
	Tronco cerebral
	Núcleo denteado/pedúnculos cerebelares

^a Inclui tumores na área motora suplementar

^b Adaptado de Sawaya *et al.* ⁷⁰

REFERÊNCIAS

9 REFERÊNCIAS

- 1 Yung WK, Kunschner LJ, Sawaya R, Chang EL, Fuller GN. Intracranial Metastasis. In: Levin VA. *Cancer In The Nervous System*, 2nd ed. Oxford, 2002. Part IV. Cap. 13. p 321-340.
- 2 Posner JB. Management of brain metastasis. *Rev Neurol (Paris)* 1992;148: 477-487.
- 3 Sawaya R, Bindal RK, Lang FF, Abi-Said D. Metastatic Brain Tumors. In Kaye AH, Laws ER. *Brain Tumors: An Encyclopedic Approach*, 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2001. Cap 49. p 999-1026.
- 4 Sheehan J, Kondziolka D, Flickinger J, Lunsford LD: Radiosurgery for patients with recurrent small cell lung carcinoma metastatic to the brain: outcomes and prognostic factors. *J Neurosurg.* 2005;102:247-54.
- 5 Pan HC, Sheehan J, Stroila M, Steiner M, Steiner L. Gamma knife surgery for brain metastasis from lung cancer. *J Neurosurg.* 2005; 102:128-33.
- 6 Quan AL, Videtic GM, Suh JH. Brain metastasis in small cell lung cancer. *Oncology (Huntingt)*. 2004;18(8):961-72.
- 7 Schuette W. Treatment of brain metastasis from lung cancer: chemotherapy. *Lung Cancer.* 2004;45(Suppl 2):S253-7.
- 8 Burt M, Wronski M, Arbit E. Resection of brain metastasis from non-small-cell lung carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;103:399-410.
- 9 Chang DB, Yang PC, Luh KT. Late survival of non-small cell lung cancer patients with brain metastasis. Influence of treatment. *Chest.* 1992;101:1293-7.

- 10 Mystakidou K, Kouloulis V, Tsilika E, Boviatsis E, Kouvaris J, Matsopoulos G, Vlahos L. Is early recognition of radiologically silent brain metastasis from breast cancer beneficial? A retrospective study of 22 cases. *Breast Cancer*. 2004;11(3):276-81.
- 11 Slimane K, Andre F, Delaloge S, Dunant A, Perez A, Grenier J, Massard C, Spielmann M. Risk factor for brain relapse in patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2004;15(11):1640-4.
- 12 Lin NU, Bellon JR, Winer EP. CNS metastasis in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22(17):3608-17.
- 13 Pieper DR, Hess KR, Sawaya R. Role of surgery in the treatment of brain metastasis in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 1996;4(6):481-90.
- 14 Lentzsch S, Reichard TP, Weber F, Budach V, Dorken B. Brain metastasis in breast cancer: prognostic factors and management. *Eur J Cancer*. 1999;35(4):580-5.
- 15 Tsukada Y, Fouad A, Pickren JW, Lane WW. Central nervous system metastasis from breast carcinoma. Autopsy study. *Cancer*. 1983;52:2349-54.
- 16 Bajard A, Westeel V, Dubiez A, Jacoulet P, Pernet D, Dalphin JC, Depierre A. Multivariate analysis of factors predictive of brain metastasis in localized non-small cell lung carcinoma. *Lung Cancer*. 2004;45(3):317-23.
- 17 Gaspar LE. Brain metastasis in lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2004;4(2):259-70.
- 18 Hsiung CY, Leung SW, Wang CJ, Lo SK, Chen HC, Sun LM, Fang FM. The prognostic factors of lung cancer patients with brain metastasis treated with radiotherapy. *J Neurooncol*. 1998;36(1):71-7.
- 19 Pickeren JW, Lopez G, Tsukada Y. Brain metastasis: An autopsy study. *Cancer Treatment Symposia*. 1983;2:295-313.
- 20 Madajewicz S, Karakouzis C, West CR. Malignant melanoma brain metastasis: Review of Roswell Park Memorial Institute experience. *Cancer*. 1984;53:2550-62.
- 21 Atallah E, Flaherty L. Treatment of metastatic malignant melanoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2005;6(3):185-93.

- 22 Daryanani D, Plukker JT, de Jong MA, Haaxma-Reiche H, Nap R, Kuiper H, Hoekstra HJ. Increased incidence of brain metastasis in cutaneous head and neck melanoma. *Melanoma Res.* 2005;15(2):119-24.
- 23 Fife KM, Colman MH, Stevens GN, Firth IC, Moon D, Shannon KF, Harman R, Petersen-Schaefer K, Zacest AC, Besser M, Milton GW, McCarthy WH, Thompson JF. Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastasis. *J Clin Oncol.* 2004;22(7):1293-300.
- 24 Sampson JH, Carter JH, Friedman AH, Seigler HF. Demographics, prognosis, and therapy in 702 patients with brain metastasis from malignant melanoma. *J Neurosurg.* 1998;88(1):11-20.
- 25 Delattre JY, Krol G, Thaler HT, Posner JB. Distribution of brain metastasis. *Arch Neurol.* 1988;45:741-4.
- 26 Wronski M, Arbit E. Resection of brain metastasis from colorectal carcinoma in 73 patients. *Cancer.* 1999;16(85):1677-85.
- 27 Chang EI, Lo S. Diagnosis and management of central nervous system metastasis from breast cancer. *Oncologist.* 2003;8(5):398-410.
- 28 Bartelt S, Momm F, Weissenberger C, Lutterbach J. Patients with brain metastasis from gastrointestinal tract cancer treated with whole brain therapy: Prognostic factors and survival. *World J Gastroenterol.* 2004;10(22):3345-8.
- 29 Noel G, Valery CA, Boisserie G, Cornu P, Hasboun D, Marc Simon J, Tep B, Ledu D, Delattre JY, Marsault C, Baillet F, Mazeron JJ. Radiosurgery for brain metastasis of renal cell carcinoma. *Urol Oncol.* 2004;22(1):25-31.
- 30 Hernandez L, Zamorano L, Sloan Z, Fontanesi J, Lo S, Levin K, Li Q, Diaz F. Gamma Knife radiosurgery for renal cell carcinoma brain metastasis. *J Neurosurg.* 2002;97(5):489-93.
- 31 Hoshi S, Jokura H, Nakamura H, Shintaku I, Ohyama C, Satoh M, Saito S, Fukuzaki A, Orisaka S, Yoshimoto T. Gamma-knife radiosurgery for brain metastasis of renal cell carcinoma: results in 42 cases. *Int J Urol.* 2002;9(11):618-25.
- 32 Sheehan JP, Sun MH, Kondziolka D, Flickenger J, Lunsford LD. Radiosurgery in patients with renal cell carcinoma metastasis to the brain: long-term outcomes and prognostic factors influencing survival and local tumor control. *J Neurosurg.* 2003;98(2):342-9.

- 33 Payne Br, Prasad D, Szeifert G, Steiner M, Steiner L. Gamma surgery for intracranial metastasis from renal cell carcinoma. *J Neurosurg.* 2000;92(5):760-5.
- 34 Flickinger JC. Radiosurgery and radiosurgical management of brain metastasis. *Curr Oncol Rep.* 2001;3(6):484-9.
- 35 D'Andrea G, Roperto R, Dinia L, Caroli E, Salvati M, Ferrante L. Solitary cerebral metastasis from ovarian epithelial carcinoma: 11 cases. *Neurosurg Rev.* 2005;28(2):120-3.
- 36 Kumar L, Barge S, Mahapatra AK, Thulkar S, Rath GK, Kumar S, Mishra S, Dawar R, Singh R. Central nervous system metastasis from primary epithelial ovarian cancer. *Cancer Control.* 2003;10(3):244-51.
- 37 Gien LT, Kwon JS, D'Souza DP, Radwan JS, Hammoud JA, Sugimoto AK, Carey MS. Brain metastasis from endometrial carcinoma: a retrospective study. *Gynecol Oncol.* 2004;93(2):524-8.
- 38 Hlatky R, Suki D, Sawaya R. Carcinoid metastasis to the brain. *Cancer.* 2004;101(11):2605-13.
- 39 Nicolato A, Ria A, Foroni R, Manno P, Alessandrini F, Sava T, Lupidi F, Leone P, Maluta S, Cetto GL, Gerosa M. Gamma knife radiosurgery in brain metastasis from testicular tumors. *Med Oncol.* 2005;22(1):45-56.
- 40 Mahmoud-Ahmed AS, Kupelian PA, Reddy CA, Suh JH. Brain metastasis from gynecological cancers: factors that affect overall survival. *Technol Cancer Res Treat.* 2002;1(4):305-10.
- 41 Jankevicius F, Sruogis A, Ulys A, Zyklus A, Sumauskas R. Prolonged remission in a patient with transitional cell carcinoma of the bladder developing brain metastasis after sytemic chemotherapy: a case report. *Tumori.* 2004;90(4):420-1.
- 42 Ruda R, Borgognone M, Benech F, Vasario E, Soffietti R. Brain metastasis from unknown primary tumour: a prospective study. *J Neurol.* 2001;248:394-8.
- 43 Drlicek M, Bodenteich A, Urbanits S, Grisold W. Immunohistochemical panel of the unknown primary. *Pathol Res Pract.* 2004;200(10):727-34.
- 44 Bartelt S, Lutterbach J. Brain metastasis in patients with unknown primary. *J Neurooncol.* 2003;64(3):249-53.
- 45 Maesawa S, Kondziolka D, Thompson TP, Flickinger JC, Lunsford LD. Brain metastasis in patients with no known primary tumor: the role of stereotactic radiosurgery. *Cancer.* 2000;89(5):1095-101.

- 46 Agazzi S, Pampallona S, Pica A, Vernet O, Regli L, Porchet F, Villemure JG, Leyvraz S. The origin of brain metastasiss in patients with an undiagnosed primary tumour. *Acta Neurochir.* (Wien) 2004;146(2):153-7.
- 47 Takamura K, Sano K, Haja S. *Metastatic tumors of the central nervous system*. New York: Igaku-Shoin; 1982.
- 48 Posner JB. Management of brain metastasiss. *Rev Neurol* (Paris). 1992;148: 477-87.
- 49 Kirsch M, Schackert G, Black Pm. Metastasis and angiogenesis. *Cancer Treat Res.* 2004;117:285-304.
- 50 Gerrard GE, Franks KN. Overview of the diagnosis and management of brain, spine, and meningeal metastasis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75(Suppl 2):ii.
- 51 Tosoni A, Ermani M, Brandes AA. The pathogenesis and treatment of brain metastasis: a comprehensive review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2004;52(3):199-215.
- 52 Vaquero J, Zurita M, Aguayo C, Coca S. Relationship between apoptosis and proliferation in secondary tumors of the brain. *Neuropathology.* 2004; 24(4):302-5.
- 53 Nathoo N, Chahlavi A, Barnett GH, Toms SA. Pathobiology of brain metastasis. *J Clin Pathol.* 2005;58(3):237-42.
- 54 Lewis AJ. Sarcoma metastatic to the brain. *Cancer.* 1988;61:593-601.
- 55 Nicolson GL. Cancer metastasis. Organ colonization and the cell-surface properties of malignant cells. *Biochim Biophys Acta.* 1982;695(2):113-76.
- 56 Paget S. The distribution of secondary growth in cancer of the breast. *Cancer Metastasis Rev.* 1989;8(2):98-101.
- 57 Nakamura JL, Verhey LJ, Smith V, Petti PL, Lamborn KR, Larson DA, Wara WM, McDermont MW, Sneed PK. Dose conformity of gamma knife radiosurgery and risk factors for complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51(5):1313-9.
- 58 Cho KG, Hoshino T, Pitts LH, Nomura K, Shimosato Y. Proliferative potential of brain metastasis. *Cancer.* 1988;62(3):512-5.

-
- 59 Salcman M. Intracranial hemorrhage caused by brain tumor. In: Kaufman HH. *Intracranial Hematomas*. New York; Raven Press; 1992. p. 95-106.
 - 60 Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC. Controversies in the management of multiple brain metastasis the roles of radiosurgery and radiation therapy. *Forum* (Genova). 2001;11(1):47-58.
 - 61 Li B, Yu J, Suntharalingam M, Kennedy AS, Amin PP, Chen Z, Yin R, Guo S, Han T, Wang Y, Yu N, Song G, Wang LI. Comparison of three treatment options for single brain metastasis from lung cancer. *Int J Cancer*. 2000;90(1):37-45.
 - 62 Pieper DR, Hess KR, Sawaya R. Role of surgery in the treatment of brain metastasis in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 1997;4:481-490.
 - 63 Marcou Y, Lindquist C, Adams C, Retsas S, Plowman PN. What is the optimal therapy of brain metastasis? *Clin Oncol*. 2001;13(2):105-11.
 - 64 Sawaya R. Surgical treatment of brain metastasis. Intracranial metastatic tumor management. *Clin Neurosurg*. 1999;45:41-7.
 - 65 Shinoura N, Yamada R, Okamoto K, Nakamura O, Shitara N. Local recurrence of metastatic brain tumor after stereotactic radiosurgery or surgery plus radiation. *J Neurooncol*. 2002;60(1):71-7.
 - 66 Bindal AK, Bindal RK, Hess KR, Shiu A, Hassenbusch SJ, Shi WM, Sawaya R. Surgery versus radiosurgery in the treatment of brain metastasis. *J Neurosurg*. 1996;84(5):748-54.
 - 67 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 metastasis. *Acta Neurochir* (Wien). 2000;142(6):621-6.
 - 68 Lohr F, Pirzkall A, Hof H, Fleckenstein K, Debus J. Adjuvant treatment of brain metastasis. *Semin Surg Oncol*. 2001;20(1):50-6.
 - 69 Zacest AC, Besser M, Stevens G, Thompson JF, McCarthy WH, Culjak G. Surgical management of cerebral metastasis from melanoma: outcome in 147 patients treated at a single institution over two decades. *J Neurosurg*. 2002;96(3):552-8.
 - 70 Sawaya R, Hammoud M, Schoppa D, Hess KR, Wu SZ, Shi WM, Wilnick DM. Neurosurgical outcomes in a modern series of 400 craniotomies for treatment of parenchymal tumors. *Neurosurgery*. 1998;42(5):1044-56.

- 71 Klos KJ, O'Neill BP. Brain Metastasis. *Neurologist*. 2004;10(1):31-46.
- 72 Kocker M, Maarouf M, Bendel M, Voges J, Muller RP, Sturm V. LINAC radiosurgery versus whole brain radiotherapy for brain metastasis. A survival comparison based on the RTOG recursive partitioning analysis. *Strahlenther Onkol*. 2004;180(5):262-7.
- 73 Lim LC, Rosenthal MA, Maartens N, Ryan G. Management of brain metastasis. *Intern Med J*. 2004;34(5):270-8.
- 74 Jeyapalan SA, Batchelor T. Management of brain metastasis. *Curr Treat Options Neurol*. 2004;6(4):273-84.
- 75 Sheehan J, Niranjan A, Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD. The expanding role of neurosurgeons in the management of brain metastasis. *Surg Neurol*. 2004;62(1):32-41.
- 76 Mystakidou K, Boviatsis Ej, Kouyialis AT, Voumvourakis K, Kouloulis V, Kouvaris J, Vlahos L. Silent radiological imaging time in patients with brain metastasis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2004;106(4):300-4.
- 77 Bafaloukos D, Gogas H. The treatment of brain metastasis in melanoma patients. *Cancer Treat Rev*. 2004;30(6):515-20.
- 78 Tosoni A, Lumachi F, Brandes AA. Treatment of brain metastasis in uncommon tumors. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2004;4(5):783-93.
- 79 Nguyen T, Deangelis LM. Treatment of brain metastasis. *J Support Oncol*. 2004;2(5):405-16.
- 80 Black PM, Johnson MD. Surgical resection for patients with solid brain metastasis. *J Neurooncol*. 2004;69(1-3):119-24.
- 81 Stone A, Cooper J, Koenig KL, Golfinos JG, Oratz R. A comparison of survival rates for treatment of melanoma metastatic to the brain. *Cancer Invest*. 2004; 22(4):492-7.
- 82 Friedman WA. Part III: Radiosurgery in the treatment of brain metastasis. *Clin Neurosurg*. 2004;51:264-70.
- 83 Mangiardi JR, Wadowitz A. Controversy: brain metastasis: "ideal treatment"? Part I: moderator overview. *Clin Neurosurg*. 2004;51:248-54.
- 84 Hart M, Grant R, Walker M, Dickinson H. Surgical resection and whole brain radiation therapy versus whole brain radiation therapy alone for single brain metastasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;25(1):456-87.

-
- 85 Tsao MN, Lloyd NS, Wong RK. Supportive Care Guidelines, Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence based Care. Clinical practice guideline on the optimal radiotherapeutic management of brain metastasis. *BMC Cancer* 2005;5(1):34.
- 86 Lovo E, Torrealba G, Villanueva P, Gejman R, Tagle P. Metastasis cerebral y sobrevida. *Rev Med Chile*. 2005;133(2):190-4.
- 87 Kaal EC, Niel CG, Vecht CJ. Therapeutic management of brain metastasis. *Lancet Neurology*. 2005;4(5):289-98.
- 88 Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, McKenna WG, Byhardt R. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in the three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastasis trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;37(4):745-51.
- 89 Nieder C, Nestle U, Motaref B, Walter K, Niewald M, Schabel K. Prognostic factors in brain metastasis: should patients be selected for aggressive treatment according to Recursive Partitioning Analysis (RPA) classes?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;46(2):297-302.
- 90 Nieder C, Andratschke N, Grosu AI, Molls M. Recursive Partitioning Analysis (RPA) class does not predict survival in patients with four or more brain metastasis. *Strahlenther Onkol*. 2003;179(1):16-20.
- 91 Maor MH, Dubey P, Tucker SL, Shiu AS, Mathur BN, Sawaya R, Lang FF, Hassenbusch SJ. Stereotactic radiosurgery for brain metastasis: results and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;90(3):157-62.
- 92 Huber PE, Hawighorst H, Fuss M, Kaick GV, Wannenmacher MF, Debus J. Transient enlargement of contrast uptake on MRI after linear accelerator (LINAC) stereotactic radiosurgery for brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;49(5):1339-49.
- 93 Kondziolka D, Patel A, Lunford LD, Kassan A, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;45(2):427-34.
- 94 Serizawa T, Iuchi T, Ono J, Saeki N, Osato K, Odaki M, Ushikubo O, Hirai S, Sato M, Matsuda. Gamma knife treatment for multiple metastatic brain tumors compared with whole brain radiation therapy. *J Neurosurg*. 2000; 93(Suppl 3):32-6.

-
- 95 Brown PD, Brown CA, Pollock BE, Gorman DA, Foote RL. Stereotactic radiosurgery for patients with "radioresistant" brain metastasis. *Neurosurgery*. 2002;51(3):656-67.
 - 96 Weltman E, Salvajoli JV, Brandt RA, de Moraes Hanriot R, Prisco FE, Cruz JC, de Oliveira Borges SR, Wajsbrot DB. Radiosurgery for brain metastasis: a score index for predicting prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;46(5):1155-61.
 - 97 Terahara A, Machida T, Kubo T, Aoki Y, Ohtomo K. Analysis of dose distribution in gamma knife radiosurgery for multiple targets. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;47(5):1431-4.
 - 98 Sansur CA, Chin LS, Ames JW, Banegura AT, Aggarwal S, Ballesteros M, Amin P, Simard JM, Eisenberg H. Gamma knife radiosurgery for the treatment of brain metastasis. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2000;74(1):37-51.
 - 99 Simonova G, Liscak R, Novotny J, Novotny J. Solitary brain metastasis treated with the Leksell gamma knife: prognostic factors for patients. *Radiother Oncol*. 2000;57(2):207-13.
 - 100 Shaw E, Scott C, Souhami L, Dinapoli R, Kline R, Loeffler J, Farnan N. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously treated primary brain tumors and metastasis: final report of RTOG PROTOCOL 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;47(2):291-8.
 - 101 Weltman E, Salvajoli JV, Brandt RA, de Moraes Hanriot R, Prisco FE, Cruz JC, de Oliveira Borges S, Lagatta M, Ballas Wajsbrot D. Radiosurgery for brain metastasis: who may not benefit? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51(5):1320-7.
 - 102 Hodgson DC, Goumnerova LC, Loeffler JS, Dutton S, Black PM, Alexander E 3rd, Xu R, Kooy H, Silver B, Tarbell NJ. Radiosurgery in the management of pediatric brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50(4):929-35.
 - 103 Suzuki S, Omagari J, Nishio S, Nishiye E, Fukui M. Gamma knife radiosurgery for simultaneous multiple brain metastatic brain tumors. *J Neurosurg*. 2000; 93(Suppl 3):30-31.
 - 104 Chin LS, Lazio BE, Biggins T, Amin P. Acute complication following gamma knife radiosurgery are rare. *Surg Neurol*. 2000;53(5):498-502.
 - 105 Matsuo T, Shibata S, Yasunaga A, Iwanaga M, Mori K, Shimizu T, Hayashi N, Ochi M, Hayashi K. Dose optimization and indication of linac radiosurgery for brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;45(4):931-9.

- 106 Sims E, Doughty E, Macaulay E, Royle N, Wraith C, Darlison R, Plowman PN. Stereotactically delivered cranial radiation therapy: A ten year experienced of Linac based radiosurgery in the UK. *Clini Oncol (R Coll Radiol)*. 1999;11(5):303-20.
- 107 Kim DG, Chung HT, Gwak HS, Paek SH, Jung HW, Han DH. Gamma knife radiosurgery for brain metastasis: prognostic factors for survival and local control. *J Neurosurg*. 2000;93(Suppl 3):23-9.
- 108 Feuvret L, Germain I, Cornu P, Boisserie G, Noel G, Hardiman C, Tep B, Hasboun D, Faillot T, Duffau H, Valery C, Delattre JY, Poisson M, Marsault C, Philippon J, Fohanno D, Baillet F, Mazeron JJ. First treatment for brain metastasis by stereotatic radiosurgery. *Bull Cancer*. 1999;86(7-8):666-72.
- 109 Hoffman R, Sneed PK, Mcdermott MW, Lamborn KR, Park WM, Larson DA. Radiosurgery for brain metastasis from primary lung carcinoma. *Cancer J*. 2001;7(2):121-31.
- 110 Boyd TS, Mehta MP. Stereotatic radiosurgery for brain metastasis. *Oncology (Huntingt)*. 1999;13(10):1397-409.
- 111 Goodman KA, Sneed PK, Mcdermott MW, Shiau CY, Lamborn KR, Chang S, Park E, Wara WM, Larson DA. Relationship between pattern of enhancement and local control of brain metastasis after radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50(1):139-46.
- 112 Hall WA, Djalilian HR, Nussbaum ES, Cho KH. Long-term survival with metastatic cancer to the brain. *Med Oncol* .2000;17(4): 279-86.
- 113 Meyers CA, Smith JA, Bezjak A, Mehta MP, Liebmann J, Illidge T, Kunkler I, Caudrelier JM, Eisenberg PD, Meerwaldt J, Siemers R, Carrie C, Gaspar LE, Curran W, Phan SC, Miller RA, Renschler MF. Neurocognitive function and progression in patients with brain metastasis treated with whole brain radiation and motexafin gadolinium: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2004;22(1):157-65.
- 114 Lacroix M, Abi-Said D, Fourny DR, Shi WM, Wildrick DM, Sawaya R. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg*. 2001;95(2):190-8.
- 115 Sturm V, Kober B, Hover KH. Stereotactic percutaneous single dose irradiation of brain metastasis with linear accelerator. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1987;13(2):279-82.
- 116 Loeffler JS, Shrive DC. What is appropriate therapy for patients single brain metastasis? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994;29(4):915-7.

-
- 117 Van Der Koegel A. Central nervous system radiation injury in animals models. In Gutin P, Leibel S, Sheline G. *Radiation injury to the nervous system*. New York: Raven Press; 1991. p. 91-111.
- 118 Gerosa M, Nicolato A, Foroni R, Zanotti B, Tomazzoli L, Miscusi M, Alessandrini F, Bricolo A. Gamma knife radiosurgery for brain metastasis: a primary therapeutic option. *J Neurosurg*. 2002;97(5Suppl):515-24.
- 119 Sperduto PW. A review of stereotactic radiosurgery in the management of brain metastasis. *Technol Cancer Res Treat*. 2003;2(2):105-10.
- 120 Gerosa M, Nicolato A, Foroni R. The role of gamma knife radiosurgery in the treatment of primary and metastatic brain tumors. *Curr Opin Oncol*. 2003;15(3):188-96.
- 121 Herfarth KK, Izwekova O, Thilmann C, Pirzkall A, Delorme S, Hofmann U, Schadendorf D, Zierhut D, Wannenmacher M, Debus J. Linac-based radiosurgery of cerebral melanoma metastasis. Analysis of 122 metastasis treated in 64 patients. *Strahlenther Onkol*. 2003;179(6):366-71.
- 122 Koc M, McGregor J, Grecula J, Bauer CJ, Gupta N, Gahbauer RA. Gamma knife radiosurgery for intracranial metastatic melanoma: an analysis of survival and prognostic factors. *J Neurooncol*. 2003;71(3):307-13.
- 123 Barker FG. Surgical and radiosurgical management of brain metastasis. *Surg Clin North Am*. 2005;85(2):329-45.
- 124 Chang EL, Selek U, Hassenbusch SJ 3rd, Maor MH, Allen PK, Mahajan A, Sawaya R, Woo SY. Outcome variation among "radioresistant" brain metastasis treated with stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery*. 2005;56(5):936-45.
- 125 Neider C, Grosu AL, Grzadziel A, Schlegel J, Molls M. Brain metastasis in renal cell cancer: diagnostic and therapeutic aspects. *Am J Clin Oncol*. 2004;27(6):632-4.
- 126 Okunieff P, Schell MC, Ruo R, Hale ER, O'Dell WG, Pilcher W. Long-term management of patients with multiple brain metastasis after shaped beam radiosurgery. Case report and review of the literature. *J Neurosurg*. 2004;101(Suppl 3):406-24.
- 127 Noel G, Simon JM, Valery CA, Cornu P, Boisserie G, Ledu D, Hasboun D, Tep B, Delattre JY, Marsault C, Baillet F, Mazeron JJ. Linac radiosurgery for brain metastasis of melanoma. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2002;79(3-4):245-55.

- 128 Radbill AE, Fiveash JF, Falkenberg ET, Guthrie BL, Young PE, Meleth S, Market JM. Initial treatment of melanoma brain metastasis using gamma knife radiosurgery: an evaluation of efficacy and toxicity. *Cancer*. 2004;101(4):825-33.
- 129 Muacevic A, Kreth FW, Mack A, Tonn JC, Wowra B. Stereotactic radiosurgery without radiation therapy providing high local control of multiple brain metastasis from renal cell carcinoma. *Minim Invasive Neurosurg*. 2004;47(4):203-8.
- 130 Chiarion-Sileni V, Murr R, Pigozzo J, Sarti S, Tomassi O, Romanini A. Brain metastasis from malignant melanoma. *Forum (Genova)* 2003;13(2):170-82.
- 131 Tarhini AA, Agarwala SS. Management of brain metastasis in patients with melanoma. *Curr Opin Oncol*. 2004;16(2):161-6.
- 132 Kamada K, Mastuo T, Tani M, Izumo T, Sukuzi Y, Okimoto T, Hayashi N, Hyashi K, Shibata S. Effects of stereotactic radiosurgery on metastatic brain tumors of various histopathologies. *Neuropathology*. 2001;21: 307-14.
- 133 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 vs. resection for single-brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;39(2):445-54.
- 134 Szeifert GT, Massager N, DeVriendt D, David P, De Smedt F, Rorive S, Salmon I, Brotchi J, Levivier M. Observations of intracranial neoplasm treated with gamma knife radiosurgery. *J Neurosurg*. 2002;97(5 Suppl):623-6.
- 135 Chitapanarux I, Goss B, Vongtama R, Frighetto L, De Salles A, Selch M, Duick M, Solberg T, Wallace R, Cabatan-Awang C, Ford J. Prospective study of stereotactic radiosurgery without whole brain radiotherapy in patients with four or less brain metastasis: incidence of intracranial progression and salvage radiotherapy. *J Neurooncol*. 2003;61(2):143-9.
- 136 Patchell RA, Regine WF. The rationale for adjuvant whole brain radiation therapy with radiosurgery in the treatment of single brain metastasis. *Technol Cancer Res Treat*. 2003;2(2):111-5.
- 137 Herman MA, Tremont-Lukats I, Meyers CA, Trask DD, Froseth C, Renschler MF, Mehta MP. Neurocognitive and functional assessment of patients with brain metastasis: a pilot study. *Am J Clin Oncol*. 2003;26(3):273-9.

- 138 Wellis G, Nagel R, Vollmar C, Steiger HJ. Direct costs of microsurgical management of radiosurgically amenable intracranial pathology in Germany: an analysis of meningiomas, acoustic neuromas, metastasis and arteriovenous malformations of less than 3 cm in diameter. *Acta Neurochir (Wien)*. 2003;145(4):249-55.
- 139 Szeifert GT, Salmon I, Rorive S, Massager N, Devriendt D, Simon S, Brotchi J, Levivier M. Does gamma knife surgery stimulate cellular immune response to metastatic brain tumors? A histopathological and immunohistochemical study. *J Neurosurg*. 2005;102(Suppl):180-4.
- 140 Nam TK, Lee JI, Jung YJ, Im YS, An HY, Nam DM, Park K, Kim JH. Gamma knife surgery for brain metastasis in patients harboring four or more lesions: survival and prognostic factors. *J Neurosurg*. 2005;102(Suppl):147-50.
- 141 Gerosa M, Nicolato A, Foroni R, Tomazzoli L, Bricolo A. Analysis of long-term outcomes and prognostic factors in patients with non-small cell lung cancer brain metastasis treated by gamma knife radiosurgery. *J Neurosurg*. 2005;102(Suppl):75-80.
- 142 Simonova G, Liscak R, Novotny J Jr, Novotny J. Radiosurgery with the Leksell gamma knife in the treatment of solitary brain metastasis—5-year results. *Vnitr Lek*. 1999;45(5):284-90.
- 143 Schomas DA, Roeske JC, Macdonald RL, Sweeney PJ, Mehta N, Mundt AJ. Predictors of tumor control in patients treated with linac-based stereotactic radiosurgery for metastatic disease to the brain. *Am J Clin Oncol*. 2005;28(2): 180-7.
- 144 Nakayama H, Tokuuye K, Komatsu Y, Ishikawa H, Shiotani S, Nakada Y, Akine Y. Stereotactic radiotherapy for patients who initially presented with brain metastasis from non-small cell carcinoma. *Acta Oncol*. 2004;43(8):736-9.
- 145 Kondziolka D, Niranjan A, Flickinger JC, Lunsford LD. Radiosurgery with or without whole-brain radiotherapy for brain metastasis: the patients' perspective regarding complications. *Am J Clin Oncol*. 2005;28(2):173-9.
- 146 Kamath R, Ryken TC, Meeks SL, Pennington EC, Ritchie J, Buatti JM. Initial clinical experience with frameless radiosurgery for patients with intracranial metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;61(5):1467-72.
- 147 Wowra B, Muacevic A, Jess-Hempfen A, Tonn JC. Safety and efficacy of outpatient gamma knife radiosurgery for multiple cerebral metastasis. *Expert Rev Neurother*. 2004;4(4):673-9.

-
- 148 Gonzalez-Martinez J, hernandez L, Zamorano L, Sloan A, Levin K, Lo S, Li Q, Diaz F. Gamma knife radiosurgery for intracranial metastatic melanoma: a 6-year experience. *J Neurosurg.* 2002;97(5 Suppl):494-8.
- 149 Serizawa T, Ono J, Ichi T, Matsuda S, Sato M, Odaki M, Hirai S, Osato K, Saeki N, Yamaura A. Gamma knife radiosurgery for metastatic brain tumors from lung cancer: a comparison between small cell and non-small cell carcinoma. *J Neurosurg.* 2002;97(5 Suppl): 484-8.
- 150 Amendola BE, Wolf A, Coy S, Amendola MA. Radiosurgery as palliation for brain metastasis: a retrospective review of 72 patients harboring multiple lesions at presentation. *J Neurosurg.* 2002;97(5 Suppl):511-4.
- 151 Vesagas TS, Aguilar JA, Mercado ER, Mariano MM. Gamma knife radiosurgery and brain metastasis: local control, survival, and quality of life. *J Neurosurg.* 2002;97(5 Suppl):507-10.
- 152 Petrovich Z, YU C, Giannotta SL, O'Day S, Apuzzo ML. Survival and pattern of failure in brain metastasis treated with stereotactic gamma knife radiosurgery. *J Neurosurg.* 2002;97(5 Suppl):499-506.
- 153 Sheehan JP, Sun MH, Kondziolka D, Flickinger J, Lunsford LD. Radiosurgery for non-small cell lung carcinoma metastatic to the brain: long-term outcomes and prognostic factors influencing patient survival time and local tumor control. *J Neurosurg.* 2002;97(6):1276-81.
- 154 Hasegawa T, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for brain metastasis from gastrointestinal tract cancer. *Surg Neurol.* 2003;60(6):506-14.
- 155 Ulm AJ, Friedman WA, Bova FJ, Bradshaw P, Amdur RJ, Mendenhall WM. Linear accelerator radiosurgery in the treatment of brain metastasis. *Neurosurg.* 2004;55(5):1076-85.
- 156 Warnick RE, Darakchiev BJ, Breneman JC. Stereotactic radiosurgery for patients with solid brain metastasis: current status. *J Neurooncol.* 2004;69(1-3): 125-37.
- 157 Suh JH, Vogelbaum MA, Barnett GH. Update of stereotactic radiosurgery for brain tumors. *Curr Opin Neurol.* 2004;17(6):681-6.
- 158 Lippitz BE, Kraepelien T, Hautanen K, Ritzling M, Rahn T, Ulfarsson E, Boethius J. Gamma knife radiosurgery for patients with multiple cerebral metastasis. *Acta Neurochir.* 2004; 91(Suppl):79-87.
- 159 Suzuki H, Toyoda S, Muramatsu M, Shimizu T, Kojima T, Taki W. Spontaneous haemorrhage into metastatic brain tumors after stereotactic radiosurgery using a linear accelerator. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74(7):908-12.

-
- 160 Noel G, Medioni J, Valery CA, Boisserie G, Simon JM, Cornu P, Hasboun D, Ledu D, Tep B, Delattre JY, Marsault C, Baillet F, Mazeron JJ. Three irradiation treatment options including radiosurgery for brain metastasis from primary lung cancer. *Lung Cancer*. 2003;41(3):333-43.
- 161 Shutu T, Fujino H, Asada H, Inomori S, Nagano H. Gamma knife radiosurgery for metastatic tumours in the brain stem. *Acta Neurochir (Wien)*. 2003;145(9): 755-60.
- 162 Noel G, Simon JM, Valery CA, Cornu P, Boisserie G, Hasboun D, Ledu D, Tep B, Delattre JY, Marsault C, Baillet F, Mazeron JJ. Radiosurgery for brain metastasis: impact of CTV on local control. *Radiother Oncol*. 2003;68(1):15-21.
- 163 Jawahar A, Willis BK, Smith DR, Ampil F, Datta R, Nanda A. Gamma knife radiosurgery for brain metastasis: do patients benefit from adjuvant external-beam radiotherapy? An 18-month comparative analysis. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2002;79(3-4):262-71.
- 164 Hillard VH, Shih LL, Chin S, Moorthy CR, Benzil DL. Safety of multiple stereotactic radiosurgery treatments for multiple brain lesions. *J Neurooncol*. 2003;63(3):271-8.
- 165 Jawahar A, Matthew RE, Minagar A, Shukla D, Zhang JH, Willis BK, Ampil F, Nanda A. Gamma knife surgery in the management of brain metastasis from lung carcinoma: a retrospective analysis of survival, local tumor control, and freedom from new brain metastasis. *J Neurosurg*. 2004;100(5):842-7.
- 166 Valery ChA, Noel G, Duyme M, Boisserie G, Mazeron JJ, Cornu P, Effenterre R. First-line radiosurgery of brain metastasis. Interest and results of reduced dose. *Neurochirurgie*. 2004;50(1):11-20.
- 167 Selek U, Chang EL, Hassenbusch SJ 3rd, Shiu As, Lang FF, Allen P, Weinberg J, Sawaya R, Maor MH. Stereotactic radiosurgical treatment in 103 patients for 153 cerebral melanoma metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;59(4):1097-106.
- 168 Takahashi M, Narabayashi I, Kuroiwa T, Uesugi Y, Tatsumi T, Inomata T. Stereotactic radiosurgery (SRS) for multiple metastatic brain tumors: effects of the number of target tumors on exposure dose in normal brain tissues. *Int J Clin Oncol*. 2003;8(5):289-96.
- 169 Sorensen JB. The role of prophylactic brain irradiation in small cell lung cancer treatment. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2003;59(2):128-33.

-
- 170 Hasegawa T, Kondziolka D, Flickinger JC, Germanwala A, Lunsford LD. Brain metastasis treated with radiosurgery alone: an alternative to whole brain radiotherapy? *Neurosurgery*. 2003;52(6):1318-26.
- 171 Armstrong T, Gilbert MR. Central nervous system toxicity from cancer treatment. *Curr Oncol Rep*. 2004;6(1):11-9.
- 172 Valery CA, Cornu P, Noel G, Duyme M, Boisserie G, Sakka Lj, Mazeron JJ, van Effenterre R. Predictive factors of radiation necrosis after radiosurgery for cerebral metastasis. *Sterotact Funct Neurosurg*. 2003;81(1-4):115-9.
- 173 Niibe Y, Karasawa K, Nakamura O, Shinoura N, Okamoto K, Yamada R, Fukino K, Tanaka Y. Survival benefit of stereotactic radiosurgery for metastatic brain tumors in patients with controlled primary lesions and no other distant metastasis. *Anticancer Res*. 2003;23(5b):4157-9.
- 174 Sidhu K, Cooper P, Ramani R, Schwartz M, Franssen E, Davey P. Delineation of brain metastasis on CT images for planning radiosurgery: concerns regarding accuracy. *Br J Radiol*. 2004;77(913):39-42.
- 175 Licata B, Turazzi S. Bleeding cerebral neoplasm with symptomatic hematoma. *J Neurosurg Sci* 2003;47(4):201-10.
- 176 Jawahar A, Jawahar LL, Nanda A, Sharp CD, Warren A, Elrod JW, Jennings M, Alexander JS, Minagar A. Stereotactic radiosurgery using the Leksell Gamma Knife: current trends and future directives. *Front Biosci*. 2004;9:932-8.
- 177 Regine WF, Schmitt FA, Scott CB, Dearth C, Patchell RA, Nichols RC Jr, Gore EM, Franklin RL 3rd, Suh JH, Mehta MP. Feasibility of neurocognitive outcome evaluations in patients with brain metastasis in a multi-institutional cooperative group setting: results of Radiation Therapy Oncology Group trial BR-0018. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58(5):1346-52.
- 178 Jawahar A, Ampil F, Wielbaecher C, Hartman GH, Zhang JH, Nanda A. Management strategies for patients with brain metastasis: has radiosurgery made a difference? *South Med J*. 2004;97(3):254-8.
- 179 Melver JI, Pollock BE. Radiation-induced tumor after stereotactic radiosurgery and whole brain radiotherapy: case report and literature review. *J Neurooncol*. 2004;66(3):301-5.
- 180 Muacevic A, Kreth FW, Tonn JC, Wowra B. Stereotactic radiosurgery for multiple brain metastasis from breast carcinoma. *Cancer*. 2004;100(8):1705-11.

-
- 181 Siomin VE, Vogelbaum MA, Kanner AA, Lee SY, Suh JH, Barnett GH. Posterior fossa metastasis: risk of leptomeningeal disease when treated with stereotactic radiosurgery compared to surgery. *J Neurooncol.* 2004;67(1-2):115-21.
- 182 Shehata MK, Young B, Reid B, Patchell RA, St Clair W, Sims J, Sanders M, Meigooni A, Mohiuddin M, Regine WF. Stereotactic radiosurgery of 468 brain metastasis $\leq$ 2 cm: implications for SRS dose and whole brain radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;59(1):87-93.
- 183 Burri SH, Asher A, Shaffrey M. Brain metastasis treated with radiosurgery alone. an alternative to whole brain radiotherapy? *Neurosurgery.* 2004;54(4): 1033-5.
- 184 Aucher RM, Lamond JP, Alexander E. A multiinstitutional outcome and prognostic factor analysis of radiosurgery for resectable single brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;35(2):27-35.
- 185 Patchell RA. A randomized trial of surgery in the management of single metastasis to the brain. *N Engl J Med.* 1990;322(8):494-500.
- 186 Cho KH, Hall Wa, Lee AK: Stereotactic radiosurgery for patients with single brain metastasis. *J Radiosurg.* 1998;1(1):79-85.
- 187 O'Neill BP, Iturria NJ, Link MJ, Pollock BE, Ballman KV, O'Fallon JR. A comparison of surgical resection and stereotactic radiosurgery in the treatment of solitary brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55(5):1169-76.
- 188 Thomsen J, Mirz F, Wetke R, Astrup J, Bojsen-Moller M, Nielsen E. Intracranial sarcoma in a patient with neurofibromatosis type treated with gamma knife radiosurgery for vestibular schwannoma. *Am J Otol.* 2000; 21(3):364-70.
- 189 Bance M, Guha A. Radiation-induced malignant tumors after stereotactic radiosurgery. *Otol Neurotol.* 2001;22(1):124-5.
- 190 Yu JS, Young WH, Wilson D, Black KL. Glioblastoma induction after radiosurgery for meningioma. *Lancet.* 2000;356(9241):1576-7.
- 191 Liu Y, Xiao S, Liu M, Li G, Wang D, He J, Hu B, Zu D. Analysis of related factors in complications of stereotactic radiosurgery in intracranial tumors. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2000;75(2-3):129-32.
- 192 Kondziolka D, Lunsford D, Witt TC, Flickinger JC. The future of radiosurgery: radiobiology, technology, and applications. *Surg Neurol.* 2000;54(6):406-14.

- 193 Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME. Surgical treatment of multiple brain metastasis. *J Neurosurg*. 1993;79(2):210-6.