

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM TECNOLOGIA EM SAÚDE**

**CARLOS ALBERTO MATTOZO**

**AVALIAÇÃO DE CONTROLE LOCAL DE LEITO CIRÚRGICO DE METÁSTASES  
CEREBRAIS E SOBREVIDA EM PACIENTES SUBMETIDOS À RADIOTERAPIA  
ESTEREOTÁXICA HIPOFRACIONADA**

**CURITIBA**

**2010**

**CARLOS ALBERTO MATTOZO**

**AVALIAÇÃO DE CONTROLE LOCAL DE LEITO CIRÚRGICO DE METÁSTASES  
CEREBRAIS E SOBREVIDA EM PACIENTES SUBMETIDOS À RADIOTERAPIA  
ESTEREOTÁXICA HIPOFRACIONADA**

**Dissertação apresentada ao Programa  
de Pós-graduação em Tecnologia em  
Saúde, da Pontifícia Universidade  
Católica do Paraná, como requisito à  
obtenção do título de Mestre em  
Tecnologia em Saúde.**

**Orientador: Prof. Dr. João Antonio  
Palma Setti**

**CURITIBA**

**2010**





Pontifícia Universidade Católica do Paraná  
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde  
Programa de Pós-Graduação em Tecnologia em Saúde

ATA DA SESSÃO PÚBLICA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO  
DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM TECNOLOGIA EM SAÚDE  
DA PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ

DEFESA DE DISSERTAÇÃO Nº-132

Aos 11 dias de novembro de 2010 realizou-se a sessão pública de defesa da dissertação: “**Avaliação de Controle Local de Leito Cirúrgico de Metástases Cerebrais Submetidas à Radioterapia Estereotáxica Hipofracionada**”, apresentada por **Carlos Alberto Mattozo** como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Tecnologia em Saúde – Área de Concentração – **Bioengenharia** perante uma Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Dr. João Antonio Palma Setti  
**PUCPR (Orientador)**

  
assinatura

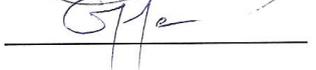
APROVADO  
parecer (aprov/ reprov.)

Prof. Dr. Luiz Claudio Fernandes,  
**UFPR**



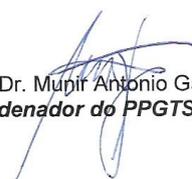
APROVADO

Prof. Dr. Eduardo Andrade dos Santos  
**UP**



APROVADO

Conforme as normas regimentais do PPGTS e da PUCPR, o trabalho apresentado foi considerado APROVADO (aprovado/reprovado), segundo avaliação da maioria dos membros desta Banca Examinadora. Este resultado está condicionado ao cumprimento integral das solicitações da Banca Examinadora registradas no Livro de Defesas do Programa.

  
Prof. Dr. Mupir Antonio Gariba,  
**Coordenador do PPGTS PUCPR**

*À minha preciosa família, Ana Lúcia, João Paulo e Mariana*

## **AGRADECIMENTOS**

*Agradeço à minha amada esposa Ana Lúcia pela imensa compreensão e incentivo ao meu desenvolvimento profissional. Meu sincero agradecimento e amor.*

*Agradeço ao meu orientador Professor Dr. João Antônio Palma Setti pelo companherismo, e apoio.*

*O meu agradecimento aos meus pais, Fredi e Helena pelo grande presente da educação.*

*Ao Professor Dr. Antonio Afonso De Salles pela imensa contribuição para a minha formação profissional e conceder gentilmente os dados para a realização deste estudo*

*A todos os Professores e Funcionários do Programa de Pós-Graduação em Tecnologia em Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, especialmente a Professora Márcia Cubas. Todas estas pessoas que muito me auxiliaram na realização deste importante passo.*

*Ao meu amigo Dr. Adriano Keijiro Maeda pelo apoio logístico e incansável companherismo.*

*Enfim, a todos àqueles que contribuíram de alguma maneira para a finalização deste trabalho.*

*"O futuro pertence àqueles que acreditam na beleza dos seus sonhos."*

*Eleanor Roosevelt*

## RESUMO

A combinação da ressecção cirúrgica e radioterapia em cérebro total, *whole brain radiation therapy* (WBRT) no tratamento das metástases cerebrais promoveram melhora em prognóstico dos pacientes. Contudo, efeitos adversos relacionados à RCT podem ser observados após tratamento. A radiocirurgia estereotáxica ou *stereotactic radiosurgery* (SRS) consiste na utilização de múltiplos feixes de radiação ionizante direcionados com extrema precisão até um alvo ou lesão tumoral. Esta técnica tem sido utilizada em regime ambulatorial para o tratamento das metástases cerebrais. Porém, torna-se necessária a utilização de técnica de radiação localizada direcionada ao leito cirúrgico das metástases cerebrais. Considerando-se que as cavidades a serem irradiadas podem apresentar volumes excessivamente grandes para a SRS, complicações podem ser esperadas com este tipo de tratamento. O presente estudo visa utilizar a Radioterapia Estereotáxica Hipofracionada, *Stereotactic Radiation Therapy* (SRT) aplicada ao leito operatório após a remoção cirúrgica completa de pacientes portadores de metástases cerebrais. Esta técnica foi utilizada evitando-se, inicialmente, a aplicação da WBRT. O estudo foi realizado em parceria com a Universidade da Califórnia, Los Angeles, EUA. O banco de dados referente aos pacientes submetidos à radiocirurgia foi revisado retrospectivamente. A planilha de informações não permitia a identificação nominal dos pacientes os quais são denominados por números. Entre o período de abril de 1997 e fevereiro de 2002, 24 pacientes foram submetidos irradiação de 26 leitos tumorais de metástases cerebrais com SRT. As informações obtidas em relação a estes pacientes foram: gênero, idade, tipo histológico da neoplasia primária, número de metástases, status funcional (Karnofsky), presença de doença sistêmica e classe na Análise de Partição de Recursos (RPA). Também foram obtidas informações sobre o seguimento clínico e de imagem. Análise estatística foi realizada através do método de Kaplan-Meyer. Análise univariada com log-rank para o valor p comparou grupos em relação à sobrevida e controle local. A mediana de seguimento clínico foi de 19 meses. O período de sobrevida variou de 3 até 58 meses, com mediana 22 meses. A sobrevida foi estimada em 96% e 83% no período respectivo de 6 e 12 meses. Não houve diferença em sobrevida entre as classes RPA. Não houve diferença significativa em sobrevida em relação ao diâmetro das metástases e volume das cavidades. A presença de metástase única apresentou tendência estatística em relação a melhor sobrevida dos pacientes. O controle local das cavidades foi de 80,8% com sobrevida livre de recorrência local de 54% no período de 12 meses. Não houve diferença significativa em controle local em relação ao diâmetro das metástases, volume das cavidades e número de metástases cerebrais. Foi observado que 17 (70,8%) pacientes apresentaram recidiva distante em outros locais do cérebro. A sobrevida livre de recorrência distante foi de 17% em 12 meses. Foi possível evitar WBRT em 15 (62,5%) pacientes. Complicações com radionecrose em cavidade foi observada em 1 (4,2%) paciente. Os resultados do estudo mostram que a técnica de SRT pode ser uma opção de tratamento complementar no pós-operatório de metástases cerebrais. Porém, a não utilização da WBRT causou elevado número de novos tumores em outros locais do cérebro.

Palavras-chave: Radiocirurgia. Radioterapia Estereotáxica Fracionada. Metástase. Cérebro.

## ABSTRACT

The combination of surgical resection and whole brain radiotherapy (WBRT) in management of brain metastasis yield better prognosis for cancer patients. However, adverse effects of WBRT are observed after treatment. Stereotactic radiosurgery (SRS) consists of multiple radiation beam precisely directed to a target or a tumor. This technique has been used for brain metastases treatment in ambulatorial regimen. In patients submitted to the surgical removal of brain metastasis, however, the use of focused radiation becomes necessary to the surgical cavities. Considering that the surgical cavities can present excessively great volumes for the SRS, complications could be expected in this type of treatment. The present study aims to use Stereotactic Radiation Therapy (SRT) applied to surgical cavities after surgical removal of brain metastasis. This technique was applied initially without the application of the WBRT. The study was carried out in partnership with the University of California, Los Angeles, U.S.A. The data base of patients submitted to SRT was revised retrospectively without nominal identification of the patients. Between April of 1997 and February 2002, 24 patients harboring 26 surgical cavities had been submitted to SRT. The information regarding these patients had been: gender, age, hystology, primary disease, number of metastasis, functional status (Karnofsky), sistemic disease, class in the Recurtioning Partitioning Analysis (RPA), treatment volume and dose of radiation, local and distant recurrence. Other information included clinical and image follow up. Statistical analysis was obtained through the method of Kaplan-Meyer. A univariate analysis with log-rank for the p-value compared groups of patients in relation to survival and local control. The median follow up was 19 months. Patients survival varied from 3 to 58 months, with medium of 22 months. The estimated survival in 6 and 12 months was estimated in 96% and 83% respectively. There was no diference in survival between RPA classes. There was no diference in survival related to metastasis diameter and cavity volume. The presence of single metastases approached significance in better survival. Local control in treatment cavities was observed in 80,8% with a progression free survival of local recurrence of 46% in 12 months. There was no diference in local control related to metastasis diameter, cavity volume and number of metastasis. Distant recurrence was observed in 17 (70,8%) patients. The freedom from distant recurrence was 17% in 12 months. It was possible to avoid WBRT in 15 (62,5%) patients. Complications related to radionecrosis in cavity was observed in 1 (4,2%) patient. The results of this study showed that SRT could be a treatment option efter surgical resection os brain metastasis. The avoidance of WBRT causes a high number of new lesions distant from treatment cavity.

Key words: Radiosurgery. Stereotactic Radiation Therapy. Metastasis. Brain.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1– Imagens de RM axial de crânio mostrando dois pacientes com metástases cerebrais. A: metástase única (seta). B: metástases múltiplas. Casos do autor .....27
- Figura 2 – Representação da fixação do aro de estereotaxia ao crânio do modelo. As peças fixadas ao aro metálico permitem reproduzir as coordenadas cartesianas para a introdução precisa da agulha através de orifício no crânio. Reproduzido sob permissão – catálogo Micromar Stereotactic Aim System TM-03B .....40
- Figura 3 – Paciente posicionada para tratamento com SRS utilizando LINAC. Os feixes de radiação são direcionados através de arcos ao alvo determinado. Reproduzido sob permissão – catálogo Micromar Radiosurgery System MRS-01B.....42
- Figura 4 – Sistema de imobilização do paciente com máscara termoplástica para SRT. Foto do autor.....43
- Figura 5 – Planejamento de tratamento de uma metástase cerebral frontal direita em uma paciente portadora de neoplasia pulmonar. A: posicionamento dos arcos de tratamento. B: curvas de isodose de radiação demarcam região de máxima dose de radiação no interior do tumor em tratamento. Caso do autor.....44
- Figura 6 – Cavidade observada após a remoção de um tumor cerebral. Foto do autor.....52
- Figura 7 – Sistema utilizado para a modulação dos feixes de radiação no LINAC Novalis (BrainLab). As lâminas se ajustam conforme o formato do tumor para cada feixe emitido. Imagem cedida pela empresa BrainLab ...59
- Figura 8 – Planejamento de tratamento de paciente operado por metástase de adenocarcinoma de origem desconhecida. Observa-se a cavidade cirúrgica (em branco) envolvida pelas curvas de isodose de radiação. As setas amarelas mostram a espessura de tecido cerebral envolvida na margem de radiação. ....59
- Figura 9– Planejamento de tratamento do mesmo paciente. A: trajetória dos – feixes de radiação modulados pelas lâminas metálicas do equipamento. Esses feixes são direcionados à cavidade delimitada na imagem do paciente. B: imagem do formato das lâminas no momento da irradiação de um dos feixes.....60
- Figura 10 – Estimativa de sobrevida geral obtida com a curva gerada pelo método de Kaplan-Meier. ....66

Figura 11 – Representação das curvas de sobrevida dos três grupos do RPA conforme método de Kaplan-Meier. ....	67
Figura 12 – Representação das curvas de sobrevida dos pacientes para diferentes diâmetros de tumores no pré-operatório conforme método de Kaplan-Meier . ....	68
Figura 13 – Representação das curvas de sobrevida dos pacientes para diferentes volumes de cavidades conforme método de Kaplan-Meier.....	69
Figura 14 – Representação das curvas de sobrevida dos pacientes portadores de metástases únicas ou múltiplas conforme método de Kaplan-Meier.....	70
Figura 15 – Imagens de RM de crânio de uma paciente de 42 anos portadora de adenocarcinoma pulmonar. A: metástase cerebral em região temporal posterior. B: Cavidade cirúrgica após a remoção cirúrgica. C: Imagem após 60 meses de seguimento mostrando controle local (ausência de recidiva).....	71
Figura 16 – Estimativa de controle local em cavidade dos pacientes obtido pelo método de Kaplan-Meier.....	72
Figura 17 – Representação das curvas de controle local dos pacientes para diferentes diâmetros de tumores no pré-operatório conforme método de Kaplan-Meier .....	73
Figura 18 – Representação das curvas de controle local dos pacientes para diferentes volumes de cavidades conforme método de Kaplan-Meier. de Kaplan-Meier .....	74
Figura 19 – Representação das curvas de controle local dos pacientes portadores de metástases únicas ou múltiplas conforme método de Kaplan-Meier.....	75
Figura 20 – Imagem de RM de seguimento 6 meses após o tratamento de uma paciente portadora de neoplasia pulmonar. A: cavidade tratada com SRT hipofracionada sem sinais de recidiva (seta contínua). B: Pequena metástase em região frontal direita – recidiva distante (seta interrompida). ....	75
Figura 21 – Representação da curva de controle distante dos pacientes conforme método de Kaplan-Meier. ....	76
Figura 22 – Representação da curva de sobrevida livre de WBRT para os pacientes conforme método de Kaplan-Meier.. ....	77
Figura 23 – Imagem de RM de crânio de seguimento após SRT em leito operatório (não mostrado). A: imagem de recidiva distante submetida à SRS. B: radionecrose com edema perilesional 5 meses após o tratamento. C: melhora em radionecrose após 6 meses com tratamento clínico e uso de corticosteróides... ..	78

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Escala funcional de Karnofsky .....	29
Tabela 2 – Estatística descritiva com informações sobre os pacientes submetidos a tratamento .....	65
Tabela 3 – Estatística descritiva com informações sobre as cavidades tratadas .....	65
Tabela 4 – Número de pacientes, mínimo, máximo e mediana de tempo de sobrevida dos grupos classificados segundo RPA.....	67
Tabela 5 – Comparação dos dados dos estudo com publicações similares disponíveis na literatura .....	80

## LISTA DE ABREVIATURAS

GK - Gamma Knife

LINAC – Acelerador Linear

MEM - Mini-exame do Estado Mental

PET Scan - Tomografia por Emissão de Póstrons

RM – Ressonância Magnética

RPA – Análise de Partição de Recursos

SRS – Radiocirurgia Estereotáxica

SRT – Radioterapia Estereotáxica Fracionada

TC – Tomografia Computadorizada

UCLA - Universidade da Califórnia, Los Angeles

WBRT – Radioterapia de Cérebro Total

## SUMARIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>15</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>19</b>
2.1.	OBJETIVO GERAL	19
2.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
<b>3</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b>	<b>20</b>
3.1	PATOGÊNESE E EPIDEMIOLOGIA	20
3.2	DIAGNÓSTICO E CARACTERÍSTICA DE IMAGEM	23
3.3	FATORES PROGNÓSTICOS	25
3.4	TRATAMENTO DAS METÁSTASES CEREBRAIS	27
3.4.1	CONSIDERAÇÕES GERAIS	27
3.4.2	QUIMIOTERAPIA	28
3.4.3	RADIOTERAPIA	29
3.4.4	CIRURGIA	31
3.4.5	CIRURGIA ASSOCIADA À RADIOTERAPIA	33
3.4.6	COMPLICAÇÕES DA RADIOTERAPIA EM CÉREBRO TOTAL	34
3.4.7	PRINCÍPIOS DA RADIOCIRURGIA	36
3.4.8	RADIOCIRURGIA EM METÁSTASES CEREBRAIS	40
3.4.9	COMPLICAÇÕES DA RADIOCIRURGIA	43
3.4.10	RADIOTERAPIA ESTEREOTÁXICA FRACIONADA EM METÁSTASES CEREBRAIS	44
3.4.11	UTILIZAÇÃO DA RADIOCIRURGIA PARA EVITAR WBRT	45
3.4.11	RADIOCIRURGIA EM LEITO TUMORAL DE METÁSTASES CEREBRAIS	48
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA</b>	<b>52</b>
4.1	TIPO DE PESQUISA	52
4.2	AMOSTRAS	52
4.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	53
4.4	TRATAMENTO COM RADIOTERAPIA ESTEREOTÁXICA FRACIONADA	54
4.5	SEGUIMENTO DOS PACIENTES	55

4.6 TRATAMENTO DA PROGRESSÃO DA DOENÇA INTRACRANIANA: UTILIZAÇÃO DA CIRURGIA, SRS E WBRT DE RESGATE.....	57
4.7 COMPLICAÇÕES .....	58
4.8 ANÁLISE DOS DADOS.....	58
<b>5 RESULTADOS .....</b>	<b>60</b>
5.1 PACIENTES ANALISADOS .....	60
5.2 SEGUIMENTO DOS PACIENTES .....	62
5.3 SOBREVIDA GERAL DOS PACIENTES .....	62
5.4 COMPARAÇÕES DE SOBREVIDA DOS PACIENTES EM RELAÇÃO AO DIÂMETRO DAS METÁSTASES NO PRÉ-OPERATÓRIO .....	64
5.5 COMPARAÇÕES DE SOBREVIDA DOS PACIENTES EM RELAÇÃO AO VOLUME DAS CAVIDADES .....	65
5.6 COMPARAÇÕES DE SOBREVIDA DOS PACIENTES EM RELAÇÃO AO NÚMERO DE METÁSTASES NA APRESENTAÇÃO DOS PACIENTES .....	66
5.7 RESPOSTA AO TRATAMENTO: CONTROLE LOCAL.....	67
5.8 COMPARAÇÕES DE CONTROLE LOCAL DAS CAVIDADES EM RELAÇÃO AO DIÂMETRO DAS METÁSTASES NO PRÉ-OPERATÓRIO .....	68
5.9 COMPARAÇÕES DE CONTROLE LOCAL EM RELAÇÃO AO VOLUME DAS CAVIDADES.....	69
5.10 COMPARAÇÕES DE CONTROLE LOCAL EM RELAÇÃO NÚMERO DE METÁSTASES NA APRESENTAÇÃO DOS PACIENTES .....	70
5.11 RESPOSTA AO TRATAMENTO: CONTROLE DISTANTE.....	71
5.12 TRATAMENTO DA RECIDIVA.....	72
5.13 COMPLICAÇÕES DO TRATAMENTO.....	73
<b>6 DISCUSSÃO .....</b>	<b>75</b>
6.1. SOBREVIDA DOS PACIENTES .....	75
6.2. TRATAMENTO DAS CAVIDADES E CONTROLE LOCAL.....	78
6.4 APLICABILIDADE DOS RESULTADOS DO ESTUDO E DEFINIÇÃO DE GRUPO DE PACIENTES BENEFICIADOS COM ESTA TÉCNICA .....	83
<b>7 CONCLUSÕES: .....</b>	<b>86</b>
<b>8 REFERÊNCIAS .....</b>	<b>87</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Metástases são neoplasias malignas originadas a partir da disseminação de células de um câncer primário para outras regiões do corpo. Essas células anormais podem infiltrar diversos órgãos e tecidos deslocando-se através da circulação sanguínea ou linfática (NATHANSON, 2003). As metástases cerebrais são causa comum de incapacidade e morte entre os pacientes com câncer. Constituem o tipo de tumor intracraniano mais comum em adultos, ocorrendo em 20 a 40% dos pacientes com câncer (PATCHELL, 2003).

A disseminação de células neoplásicas no sistema nervoso acarreta comprometimento neurológico e cognitivo prejudicando a qualidade de vida dos pacientes. A sobrevida torna-se curta devido à disseminação do câncer primário para outros órgãos. A progressão da doença presente em sistema nervoso devido ao aumento dos tumores em tratamento ou surgimento de novos tumores também acarreta redução do tempo de vida. A estimativa de sobrevida para pacientes que recebem apenas tratamento suportivo é de cerca de 30 dias (ZIMM, WAMPLER, STABLEIN *et al.*, 1981; LAGERWAARD, LEVENDAG, NOWAK *et al.*, 1999). A incidência das metástases cerebrais aumentou nas últimas duas décadas com a disponibilidade de exames de imagem de alta resolução e devido ao melhor controle da doença primária dos pacientes possibilitando maior sobrevida (STEMMLER, KAHLERT, SIEKIERA *et al.*, 2006).

O princípio de tratamento das metástases cerebrais visa o controle do crescimento destes tumores denominado controle local. Contudo, o surgimento de novos tumores também deve ser evitado o que é conhecido como controle distante. As opções de tratamento das metástases cerebrais podem ser direcionadas para os sintomas dos pacientes tais como os corticosteróides para o edema cerebral e os anticonvulsivantes para a prevenção de crises convulsivas (SARIN e MURTHY, 2003; SINGH, REES e SANDER, 2007). As estratégias com finalidade terapêutica incluem: quimioterapia, ressecção cirúrgica e aplicação de radiação. Essas opções podem ser empregadas isoladamente ou de forma combinada de acordo com o quadro clínico, número,

tamanho e tipo histológico dos tumores. (CHANG e ADLER, 2000; KONDZIOLKA, PATEL, LUNSFORD *et al.*, 2000)

A introdução da radioterapia no tratamento das metástases cerebrais ocasionou melhora em controle da doença local, sintomas neurológicos e sobrevida (HALL, DJALILIAN, NUSSBAUM *et al.*, 2000; BEZJAK, ADAM, BARTON *et al.*, 2002; KHUNTIA, BROWN, LI *et al.*, 2006). Geralmente os pacientes possuem múltiplas lesões metastáticas em cérebro. As células tumorais podem infiltrar o líquido cefalorraquidiano e meninges causando disseminação tumoral. Além disso, tumores de pequeno tamanho poderiam não ser visualizados nos exames de imagem utilizados para diagnóstico. Assim, a técnica de radioterapia que se utiliza tradicionalmente para a doença metastática cerebral é a aplicação de radiação em todo o cérebro do paciente. Essa técnica é também conhecida como radioterapia em cérebro total ou *whole brain radiation therapy* (WBRT) (HENDRICKSON, 1977; CAIRNCROSS, CHERNIK, KIM *et al.*, 1979).

Contudo, alguns efeitos adversos da radioterapia podem ser observados e alguns pacientes podem apresentar comprometimento neurológico funcional permanente após o tratamento, particularmente quando extensas áreas do cérebro são envolvidas nos campos de irradiação (NIEDER, SCHWERDTFEGER, STEUDEL *et al.*, 1998; WELZEL, FLECKENSTEIN, SCHAEFER *et al.*, 2008). Deste modo, parece razoável a opção de se utilizar técnicas de radiação mais localizadas para tentar diminuir a área de tecido cerebral normal que recebe radiação.

A radiocirurgia estereotáxica ou *stereotactic radiosurgery* (SRS) consiste na utilização de múltiplos feixes de radiação ionizante direcionados com extrema precisão até um alvo ou lesão tumoral. Os benefícios da radiocirurgia incluem sua natureza pouco invasiva e a capacidade de tratar lesões próximas a áreas cerebrais importantes ou profundas com mínimo risco. Por ser aplicada em uma única sessão é um tratamento que pode ser realizado em regime ambulatorial com reduzidos custos em relação à cirurgia convencional (MEHTA, NOYES, CRAIG *et al.*, 1997). Devido ao fato das metástases cerebrais serem lesões bem delimitadas, esféricas e de pequeno tamanho, a radiocirurgia se tornou excelente opção de tratamento em pacientes sem

hipertensão intracraniana e que possuem expectativa de sobrevida aceitável (DIBIASE, CHIN e MA, 2002; MUACEVIC, WOWRA, SIEFERT *et al.*, 2008).

Devido à inconveniência dos efeitos colaterais da WBRT alguns centros passaram a utilizar a radiocirurgia como opção inicial de tratamento em pacientes com reduzido número de metástases cerebrais, geralmente de uma a quatro lesões. Foram observadas taxas de controle local e de sobrevida similares quando em comparação com os resultados obtidos com a WBRT (RADES, BOHLEN, PLUEMER *et al.*, 2007; MUACEVIC, WOWRA *et al.*, 2008). Com isso, a utilização da WBRT poderia então ser evitada em um primeiro tempo e reservada para os pacientes que apresentarem um crescente número de novas metástases cerebrais durante o seguimento (CHITAPANARUX, GOSS, VONGTAMA *et al.*, 2003).

Os avanços nas técnicas cirúrgicas nas últimas duas décadas reduziram as taxas de morbidade e mortalidade tornando a remoção cirúrgica uma opção para pacientes em boas condições clínicas e doença sistêmica controlada (BARKER, 2004; KALKANIS, KONDZIOLKA, GASPAR *et al.*, 2010). Porém, mesmo com a retirada cirúrgica completa das metástases cerebrais, o paciente requer a complementação do tratamento com radioterapia para melhor controle da doença local junto à cavidade cirúrgica (PATCHELL, TIBBS, REGINE *et al.*, 1998). Nestas situações a técnica de radioterapia normalmente utilizada também é a WBRT mesmo que a metástase tenha sido removida completamente e o paciente não possua outras metástases intracranianas.

Neste contexto, a utilização de técnica de radiação localizada direcionada ao leito cirúrgico das metástases cerebrais seria o ideal. Nos últimos três anos, alguns trabalhos foram publicados especificamente sobre o emprego da SRS em leito tumoral de metástases cerebrais como alternativa inicial à WBRT (MATHIEU, KONDZIOLKA, FLICKINGER *et al.*, 2008; QUIGLEY, FUHRER, KARLOVITS *et al.*, 2008; SOLTYS, ADLER, LIPANI *et al.*, 2008; JAGANNATHAN, YEN, RAY *et al.*, 2009; KARLOVITS, QUIGLEY, KARLOVITS *et al.*, 2009).

Contudo, as cavidades a serem irradiadas podem apresentar volumes excessivamente grandes para a SRS sendo que este fator é associado à maior probabilidade de complicações do tratamento com dose única de radiação (NEDZI, KOOY, ALEXANDER *et al.*, 1991). A técnica da Radioterapia

Estereotáxica Fracionada ou *Stereotactic Radiation Therapy* (SRT) foi desenvolvida para combinar a precisão de localização da SRS com o fracionamento de dose de radiação. O efeito radiobiológico obtido favorece maior efetividade na morte de células tumorais e proteção de tecidos normais. Esta técnica é ideal para tumores de maior tamanho e localizados próximos à de estruturas cerebrais sensíveis que serão mais preservadas pelo fracionamento de dose de radiação (SHOSHAN, WYGODA e UMANSKY, 2005). Um dos inconvenientes da SRT é o longo período de tratamento, onde as sessões diárias ocorrem num intervalo de 4 a 6 semanas. Este período de tempo torna-se muito longo para os pacientes portadores de metástases cerebrais e que contam com sobrevida reduzida.

Do *et al.* (2009) realizaram um estudo utilizando SRS ou SRT hipofracionada com quatro a seis frações de 5,5 a 6 Gray (Gy) em leito operatório de metástases cerebrais. Recorrência local foi observada em 12% dos pacientes. A sobrevida livre de recorrência local foi de 82% em um ano. Porém, estes autores incluíram na amostra um grupo de pacientes que não haviam sido operados e, portanto, não possuíam cavidades tumorais.

No presente estudo, a SRT hipofracionada foi aplicada ao leito operatório após a remoção cirúrgica completa em pacientes portadores de metástases cerebrais. Esta técnica foi utilizada evitando-se, inicialmente, a aplicação da WBRT. Este é o primeiro trabalho que se tem notícia no qual um grupo de pacientes neste perfil foi estudado.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1.OBJETIVO GERAL

Avaliar o controle de doença local após a utilização de SRT hipofracionada em cavidades tumorais resultantes de remoção cirúrgica de metástases cerebrais em pacientes não submetidos à WBRT prévia.

### 2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar a sobrevida geral dos pacientes.
- Determinar a taxa de recidiva cerebral distante da área que recebeu SRT após a ressecção microcirúrgica.
- Determinar a incidência de radionecrose no leito tumoral.
- Determinar a incidência de radionecrose relacionada com o tratamento de outras metástases no cérebro.
- Determinar o período de sobrevida livre de WBRT nos pacientes.
- Relacionar o controle local e a sobrevida dos pacientes com os seguintes fatores: diâmetro das metástases no pré-operatório, volume de tratamento e número de metástases cerebrais no momento da apresentação.
- Relacionar a sobrevida dos pacientes com as classes de prognóstico da Análise de Partição de Recursos (RPA)

### 3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

#### 3.1 PATOGÊNESE E EPIDEMIOLOGIA

O mecanismo de disseminação do câncer para outros órgãos a partir de um tumor primário requer uma complexa sequência de eventos com a necessidade de invasão tumoral e penetração no sistema circulatório. Além disso, a célula metastática necessita permanecer viável e atingir o órgão alvo distante do tumor primário (CHAMBERS, GROOM e MACDONALD, 2002; STEEG, 2006). As metástases são geralmente provenientes de disseminação hematogênica (sanguínea) para o interior do tecido cerebral. Alguns tumores que utilizam esta via preferencialmente são os originados em pulmão, mama e o melanoma originado da pele. Também pela corrente circulatória é possível o implante de células tumorais nas membranas que envolvem o sistema nervoso. Esta situação é chamada de carcinomatose meníngea que pode estar presente em 5% a 9% dos pacientes com neoplasias malignas (LAIGLE-DONADEY, TAILLIBERT, MOKHTARI *et al.*, 2005; KIM, ELLIS, STIEBER *et al.*, 2006). Alguns tipos de tumores relacionados a este fenômeno são: pulmão, melanoma, próstata, pâncreas e estômago. Outras formas de penetração no sistema nervoso são através de estruturas ósseas adjacentes e nervos cranianos (WILLIAMS, MANCUSO e MENDENHALL, 2001; OJIRI, 2006).

O encéfalo possui a barreira hematoencefálica que está presente no endotélio dos vasos intracranianos. Esta barreira limita a passagem de moléculas presentes na corrente circulatória para o sistema nervoso (NEUWELT, 2004). A penetração das células neoplásicas no tecido cerebral é limitada pela presença da barreira hematoencefálica. Por outro lado, essa barreira pode dificultar também a difusão de drogas quimioterápicas para o tratamento dos tumores e dificultar o seu tratamento (FIDLER, YANO, ZHANG *et al.*, 2002).

A distribuição dos locais de implantação das metástases cerebrais tende à ocorrer conforme o padrão do fluxo sanguíneo que irriga territórios específicos do encéfalo. Assim, a grande maioria das lesões ocorre nos hemisférios cerebrais seguindo-se o cerebelo com 10% a 15% e o tronco

cerebral com 2% a 3% (PATCHELL, 1991). Uma vez instaladas no cérebro, as células metastáticas desenvolverão tumores nas áreas de junção da substância cinzenta e branca do tecido cerebral devido à redução no calibre dos vasos sangüíneos nestes locais. Existe elevada incidência de metástases cerebrais junto às regiões limítrofes de irrigação sangüínea nos hemisférios cerebrais. (DELATTRE, KROL, THALER *et al.*, 1988)

A proliferação celular e instalação definitiva da metástase depende de interações com o meio celular do tecido alvo (KAUFFMAN, ROBINSON, STADLER *et al.*, 2003). Alguns fenômenos vasculares têm sido relacionados à proliferação das metástases cerebrais incluindo a angiogênese, recrutamento de vasos sanguíneos existentes, alterações da permeabilidade vascular e proliferação celular perivascular (KUSTERS, LEENDERS, WESSELING *et al.*, 2002; KIENAST, VON BAUMGARTEN, FUHRMANN *et al.*, 2010).

O aspecto histopatológico das metástases cerebrais é geralmente similar ao tecido de origem do tumor. O tecido cerebral adjacente pode apresentar aumento do número de células astrocitárias em resposta à injúria neuronal e invasão microscópica de células tumorais chamadas de micrometástases (MACDONALD, TABRIZI, SHIMADA *et al.*, 1998). O padrão de infiltração neoplásica do tecido cerebral pode ser difusa ou com grupamentos celulares na margem da metástase (BAUMERT, RUTTEN, DEHING-OBERIJE *et al.*, 2006). A profundidade da infiltração neoplásica do tecido cerebral é variável conforme o tipo histológico do tumor primário sendo maior em melanoma e carcinoma pulmonar de pequenas células (BAUMERT, RUTTEN *et al.*, 2006). Um padrão de disseminação difusa microscópica do tecido cerebral tem sido relatado em pacientes portadores de câncer que desenvolvem quadro de demência progressiva. Não são observadas alterações em exames de imagem nestes pacientes (NAKAMURA, TOYAMA, UEZU *et al.*, 2001; OGAWA, KURAHASHI, EBINA *et al.*, 2007).

As metástases cerebrais apresentam-se geralmente como massas de tecido esféricas que preferencialmente comprimem o tecido cerebral ao invés de invadi-lo macroscopicamente. Possuem tamanho variável entre poucos milímetros e vários centímetros de diâmetro podendo-se observar a formação de múltiplos tumores no interior do tecido cerebral. Degeneração cística e hemorragia podem ser observadas em alguns tumores, particularmente em

metástases de melanoma e carcinoma renal (NUTT e PATCHELL, 1992). Edema cerebral adjacente do tipo vasogênico devido ao aumento da permeabilidade capilar também é freqüentemente observado. Seu efeito expansivo e anormalidades da barreira hemato-encefálica pode ocasionar comprometimento do tecido cerebral nas proximidades (ZHANG e OLSSON, 1997). O edema peritumoral pode apresentar grandes volumes sendo geralmente desproporcional ao tamanho da metástase podendo causar sintomas neurológicos e hipertensão intracraniana.

Os tumores cerebrais metastáticos são o tipo de neoplasia mais comum em adultos. Apesar de sua incidência exata ser desconhecida, é estimada em mais de 200.000 casos por ano somente nos Estados Unidos (GAVRILOVIC e POSNER, 2005). A incidência das metástases cerebrais pode variar conforme o método de estudo podendo ser identificadas em pacientes sintomáticos, achadas acidentalmente em exames de imagem ou através de necrópsia (ARNOLD e PATCHELL, 2001). Devido a sua ocorrência ser associada muitas vezes à evolução final da doença neoplásica primária, alguns casos podem ser documentados de maneira inadequada devido à falta de notificação em atestado de óbito de pacientes portadores de câncer (MACHTAY e GLATSTEIN, 1998).

Apesar de os dados obtidos através de necropsias não representarem a realidade da população geral, a presença de metástase cerebral foi observada em 24% dos pacientes portadores de câncer em estudo baseado em necropsias (POSNER e CHERNIK, 1978). Observou-se neste tipo de estudo que algumas neoplasias possuem grande tendência de disseminação para o sistema nervoso como, por exemplo, o melanoma maligno que pode estar presente em até 50% dos pacientes submetidos à necrópsia (AMER, AL-SARRAF, BAKER *et al.*, 1978).

As metástases cerebrais ocorrem aproximadamente em 8 a 10% dos pacientes adultos em tratamento por câncer (SCHOUTEN, RUTTEN, HUVENEERS *et al.*, 2002). Dentre os locais de origem as incidências relativas foram: pulmão (19.9%), melanoma (6.9%), rim (6.5%), mama (5.1%) e cólon/reto (1.8%) (BARNHOLTZ-SLOAN, SLOAN, DAVIS *et al.*, 2004). Nas últimas décadas tem ocorrido aumento gradual na incidência das metástases cerebrais (THOMAS, ROCK, JOHNSON *et al.*, 2000). Este aumento de

incidência pode estar relacionado aos seguintes fatores: aumento da expectativa de vida da população com maior probabilidade de desenvolvimento de câncer, melhor qualidade do tratamento devido ao preparo dos profissionais envolvidos, disponibilidade de exames de imagem de alta definição e utilização de terapias sistêmicas que proporcionam melhor sobrevida dos pacientes. O risco de desenvolver metástase cerebral varia de acordo com tipo de tumor primário sendo que neoplasias pulmonares correspondem a aproximadamente 40% de todas as metástases cerebrais (SCHUETTE, 2004). Outros tipos de câncer associados com metástases cerebrais são: câncer de mama (15-20%), melanoma (10-15%) e sítio primário desconhecido (10-15%) (AMER, AL-SARRAF *et al.*, 1978; DELATTRE, KROL *et al.*, 1988).

### 3.2 DIAGNÓSTICO E CARACTERÍSTICA DE IMAGEM

A presença de metástases cerebrais deve ser suspeitada em qualquer paciente portador de câncer que apresente sintomas neurológicos. Porém, sintomas neurológicos podem ser relacionados com a doença sistêmica do paciente ou ainda ser efeito adverso causados pela terapia realizada pelo paciente (CLOUSTON, DEANGELIS e POSNER, 1992). O efeito expansivo ocasionado pelas metástases muitas vezes é acentuado pela presença de edema ao redor dos tumores. Os principais sintomas observados nos pacientes são: convulsões, déficit motor e sensitivo, alteração das funções mentais, cefaléia e alteração do estado mental. O volume ocupado pela massa tumoral pode causar acentuada compressão das estruturas nervosas e ocasionar hipertensão intracraniana, com piora dos sintomas e podendo ocasionar deterioração neurológica evoluindo para coma e óbito do paciente. Considerando a disponibilidade dos exames de imagem na atualidade, muitos pacientes podem ser diagnosticados com metástases cerebrais e apresentarem pouco ou nenhum sintoma neurológico.

O principal exame utilizado para o diagnóstico de metástases cerebrais é a Ressonância Magnética (RM) de Crânio com a injeção de contraste. A sensibilidade da RM é maior que a Tomografia de Crânio (TC) na identificação das metástases e na diferenciação com outras lesões no sistema nervoso

(SZE, MILANO, JOHNSON *et al.*, 1990; SCHELLINGER, MEINCK e THRON, 1999). Não existem características de imagem que possam caracterizar uma metástase de maneira inequívoca. Porém, algumas características podem ser sugestivas tais como: formato esférico, limites nítidos, áreas de necrose, intenso edema, captação anelar de contraste e presença de múltiplas lesões (SMIRNIOTOPOULOS, MURPHY, RUSHING *et al.*, 2007) (fig 1). Esses achados de imagem em um paciente portador de neoplasia maligna comprovada histologicamente permite considerar o diagnóstico de metástase cerebral, sendo possível o início de terapia específica (FLICKINGER, KONDZIOLKA, MAITZ *et al.*, 2003).

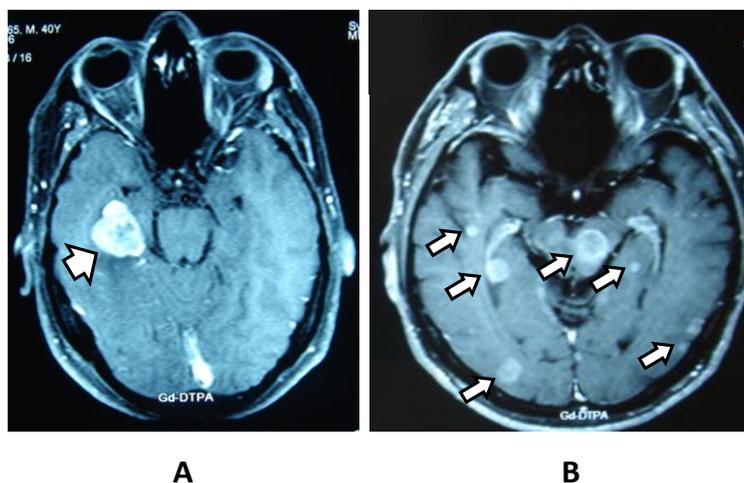


Figura 1 – Imagens de RM axial de crânio mostrando dois pacientes com metástases cerebrais. A: metástase única (seta). B: metástases múltiplas (setas). Casos do autor.

Situações onde o exame de imagem não é característico de metástase ou o paciente não possui história de doença neoplásica prévia podem requerer a obtenção de tecido da lesão para análise através de biópsia cerebral. Técnicas pouco invasivas de localização cirúrgica têm sido utilizadas tais como estereotaxia ou neuronavegação (RACHINGER, GRAU, HOLTMANNSPOTTER *et al.*, 2009; SHOOMAN, BELLI e GRUNDY, 2010).

Em relação ao tamanho podem ser encontradas lesões desde alguns milímetros até vários centímetros. Ocasionalmente podem se apresentar sob a forma de hemorragia intratumoral. Este tipo de manifestação é mais comum em metástases de melanoma, coriocarcinoma e nos tumores de rim e tireóide. A

carcinomatose meníngea apresenta-se sob a forma de captação difusa de contraste junto às meninges podendo ser observado depósitos nodulares junto ao espaço subaracnoideu.

### 3.3 FATORES PROGNÓSTICOS

A identificação de fatores inerentes aos pacientes que possam influenciar o prognóstico da doença é de grande importância. Permite definir grupos de pacientes que podem ser selecionados para determinados tipos de tratamento e ainda auxiliar na avaliação de resultados obtidos com os diferentes tipos de tratamento disponíveis bem como novas terapias em desenvolvimento.

Hall *et al.* (2000) realizaram estudo com 740 pacientes com metástases cerebrais tratados durante o período de 20 anos. Observaram que a presença de tumores únicos foi relacionada com melhor sobrevida dos pacientes em relação aos portadores de metástases múltiplas. Outros autores relacionaram os grupos de pacientes portadores de metástases únicas como pertencentes a grupo de melhor prognóstico e utilizaram este critério para seleção dos pacientes para os estudos (PATCHELL, TIBBS, WALSH *et al.*, 1990; NOORDIJK, VECHT, HAAXMA-REICHE *et al.*, 1994; PATCHELL, TIBBS *et al.*, 1998; PAEK, AUDU, SPERLING *et al.*, 2005; STAFINSKI, JHANGRI, YAN *et al.*, 2006).

A presença de tumores múltiplos localizados bilateralmente no cérebro foi associada à pior sobrevida dos pacientes em alguns estudos (SMALLEY, SCHRAY, LAWS *et al.*, 1987; NUSSBAUM, DJALILIAN, CHO *et al.*, 1996; HALL, DJALILIAN *et al.*, 2000). Outro fator relacionado à pior prognóstico foi o maior volume da metástase cerebral em uma série de pacientes submetidos à ressecção cirúrgica de tumores únicos (PATEL, SUKI, HATIBOGLU *et al.*, 2009).

O grau de disseminação da doença neoplásica primária com comprometimento de outros órgãos possui grande impacto no prognóstico destes pacientes (VECHT, HAAXMA-REICHE, NOORDIJK *et al.*, 1993;

NOORDIJK, VECHT *et al.*, 1994; MORRIS, LOW, A'HERN *et al.*, 2004; KARLOVITS, QUIGLEY *et al.*, 2009). Além disso, a idade dos pacientes também é relacionada com o resultado do tratamento sendo observados melhores resultados em pacientes com idade inferior a 65 anos (NOORDIJK, VECHT *et al.*, 1994; GASPAR, SCOTT, ROTMAN *et al.*, 1997). Outro importante fator de prognóstico é a classificação funcional do paciente antes do início do tratamento (SPERDUTO, WATANABE, MULLAN *et al.*, 2008). Para esta função utiliza-se a escala de Karnofsky que avalia o grau de capacidade física dos pacientes. Esta escala é composta 11 itens que variam desde a função normal até o óbito sendo graduados em porcentagens. (Tabela 1).

Tabela 1 – Escala funcional de Karnofsky

100	Normal; ausência de queixas, sem evidências de doença
90	Capaz de realizar atividades normais; sintomas mínimos
80	Atividade normal com esforço; alguns sintomas
70	Não requer assistência para cuidados pessoais; incapaz de realizar atividades normais
60	Requer assistência ocasional; cuidados a maior parte do tempo
50	Requer considerável assistência e freqüentes cuidados
40	Incapacitado; requer cuidados especiais e assistência
30	Severamente incapacitado, hospitalizado, morte não iminente
20	Muito doente, cuidados de suporte ativo necessários
10	Moribundo; processo fatal progredindo rapidamente
0	Óbito

Gaspar *et al.* (1997) realizaram grande estudo estatístico utilizando o banco de dados de um grupo multi-institucional de radioterapia. Foram estudados 1200 pacientes portadores de metástases cerebrais. Os três principais fatores prognósticos citados acima: doença disseminada, idade e capacidade física foram correlacionados com a sobrevida média dos pacientes. Esses autores dividiram os pacientes em 3 classes e definiram a Análise de Partição de Recusos (RPA):

- Classe 1: pacientes com o valor igual ou maior a 70 na escala de Karnofsky, idade inferior a 65 anos, tumor primário controlado e sem outras metástases extracranianas. Este grupo obteve o melhor prognóstico com sobrevida média de 7.1 meses

- Classe 2: pacientes com valor igual ou maior que 70 na escala de Karnofsky associado a um ou mais dos seguintes itens: com tumor primário em progressão, idade superior a 65 anos ou com metástases extracranianas. Este grupo obteve prognóstico intermediário com sobrevida média de 4.2 meses.
- Classe 3: pacientes com valor inferior a 70 na escala de Karnofsky. Este grupo obteve o pior prognóstico com sobrevida média de 2.3 meses.

Outros estudos confirmaram o melhor prognóstico dos pacientes que pertencem à classe 1 e 2 do estudo de Gaspar pois apresentaram melhor sobrevida e controle local (TENDULKAR, LIU, BARNETT *et al.*, 2006; RADES, BOHLEN *et al.*, 2007; LUTTERBACH, CYRON, HENNE *et al.*, 2008; KARLOVITS, QUIGLEY *et al.*, 2009).

### 3.4 TRATAMENTO DAS METÁSTASES CEREBRAIS

#### 3.4.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

O objetivo do tratamento das metástases cerebrais é a melhoria dos sintomas neurológicos proporcionando melhor qualidade de vida e sobrevida. Apesar da maioria dos pacientes encaminhados para o tratamento de metástases cerebrais possuírem doença primária disseminada, muitos casos podem obter benefício com algum tipo de terapia. O tratamento medicamentoso recomendado para a maioria dos pacientes é a administração de corticosteróides para o controle do edema cerebral vasogênico e os medicamentos anticonvulsivantes para o controle de crises convulsivas (SARIN e MURTHY, 2003; KAAL, TAPHOORN e VECHT, 2005; SINGH, REES *et al.*, 2007). As formas de tratamento que visam reduzir o volume das metástases ou estabilizar a sua progressão são a quimioterapia, a cirurgia e a aplicação de radiação.

Além das considerações sobre as condições clínicas do paciente, a decisão em relação ao tipo de tratamento a ser instituído baseia-se no tipo histológico da neoplasia. Determinados tipos de cânceres são mais resistentes

aos tratamentos e possuem pior prognóstico. Nussbaum *et al.* (1996) observaram a diferença em sobrevida dos pacientes após o diagnóstico de metástase cerebral de acordo com o tipo histológico do tumor primário. A sobrevida média variou de 3 meses em pacientes portadores de carcinoma pulmonar de pequenas células até 13 meses em portadores de carcinoma de próstata.

Os achados de imagem realizados no sistema nervoso central também determinam o tipo de terapia a ser escolhida para os pacientes. Assim, o número, localização e dimensões das metástases observadas na TC ou RM de crânio influenciarão a decisão terapêutica.

A avaliação da resposta aos tratamentos instituídos pode ser realizada conforme a melhora neurológica funcional dos pacientes. Porém, a administração de corticosteróides, por exemplo, pode causar melhora sintomática apesar de não possuir ação terapêutica sobre os tumores. Critérios mais objetivos para avaliar a resposta de determinado tipo de terapia baseiam-se na realização de exames de imagem seriados, principalmente a RM de crânio, para documentar o comportamento das lesões que receberam tratamento (MACDONALD, CASCINO, SCHOLD *et al.*, 1990). Estes exames de imagem são igualmente importantes para observar periodicamente a presença ou ausência de novas metástases em outros locais do cérebro.

#### 3.4.2 QUIMIOTERAPIA

A quimioterapia não é considerada terapia de primeira opção para a maioria dos pacientes portadores de metástase cerebral. Um dos maiores obstáculos para a utilização de quimioterapia em tumores do sistema nervoso central é a integridade da barreira hematoencefálica que é muito impermeável à maioria das drogas empregadas em quimioterapia. Técnicas de ruptura desta barreira para facilitar a penetração de quimioterápicos no sistema nervoso central e a infusão intra-arterial seletiva dos medicamentos têm demonstrado resposta ao tratamento em alguns tipos de metástases cerebrais tais como carcinoma de ovário, mama, pulmão e linfomas (CASCINO, BYRNE, DECK *et al.*, 1983; FORTIN, GENDRON, BOUDRIAS *et al.*, 2007).

Os tipos de metástases cerebrais que respondem melhor à quimioterapia são geralmente aquelas cujas metástases sistêmicas também apresenta boa resposta a esse tipo de tratamento (POSTMUS e SMIT, 1999). Taxas de resposta à quimioterapia isolada são relatadas na literatura: 22% para carcinoma pulmonar de pequenas células (POSTMUS, HAAXMA-REICHE, SMIT *et al.*, 2000), 50% em carcinoma pulmonar não-pequenas células (FUJITA, FUKUOKA, TAKABATAKE *et al.*, 2000), 59% em carcinoma de mama (BOOGERD, DALESIO, BAIS *et al.*, 1992).

### 3.4.3 RADIOTERAPIA

A radioterapia convencional utiliza radiação ionizante que em organismos vivos provoca interação com moléculas celulares. Essa interação promove efeitos celulares que causam lesões no Ácido Desoxirribonucleico (DNA) ocasionando a morte da célula (CROMPTON, 1998). A técnica de radioterapia consiste, basicamente, em direcionar os feixes de radiação sobre a região do corpo onde se deseja realizar o tratamento. O equipamento utilizado para esta função é o acelerador linear que produz e modula estes feixes com energia suficiente para penetrar em tecidos profundos. A trajetória da radiação não ocorre de maneira seletiva sobre tumor versus tecidos normais. Contudo, a ação lesiva sobre o DNA da célula tumoral é mais acentuada do que na célula normal.

Outra característica da radioterapia que favorece a proteção dos tecidos normais em detrimento dos tumores em tratamento é o fracionamento da dose de radiação (COUTARD, 1937). O parcelamento da dose de radiação em pequenas doses diárias facilita a recuperação dos tecidos normais e promove interações com as diferentes fases do ciclo celular (LITTLE e HAHN, 1973). O Sistema Internacional de Unidades define o Gray (Gy) como a unidade de dose de radiação absorvida de radiações ionizantes. O Gy é definido como a absorção de um joule de energia por um kg de matéria ou tecido (BJARNGARD, 1981). O esquema de tratamento mais utilizado em radioterapia cerebral é a aplicação de doses diárias de 1.8 a 3 Gy durante duas a três semanas. A dose total dependerá do número de frações utilizadas e é ajustada

de acordo com a tolerância dos tecidos adjacentes. Alguns tecidos são mais suscetíveis a complicações e limitam a dose de radiação utilizada tais como o nervo óptico, quiasma óptico, cristalino e retina (PARSONS, BOVA, FITZGERALD *et al.*, 1994a; b).

No momento do diagnóstico das metástases cerebrais, a maioria dos pacientes possui múltiplas lesões no sistema nervoso (BYRNE, CASCINO e POSNER, 1983; DELATTRE, KROL *et al.*, 1988). Antes do surgimento da TC de crânio o diagnóstico das metástases cerebrais era realizado de acordo com as manifestações clínicas dos pacientes. Utilizavam-se exames complementares de baixa resolução tais como a radiografia simples do crânio e o eletroencefalograma (WINDEYER, 1964). O comportamento das metástases cerebrais foi descrito a partir de estudos neuropatológicos em cérebros obtidos em necrópsia. Os padrões de multiplicidade e infiltração leptomeníngea bem como a disseminação de pequenos depósitos secundários no tecido cerebral também foram documentados (DANIEL, 1964).

Relatos da utilização da radioterapia em sistema nervoso são encontrados a partir da década de 50 (CHAO, PHILLIPS e NICKSON, 1954). A falta de tecnologia de imagem obrigava os radioterapeutas a irradiar as regiões do cérebro sugestivas de abrigarem metástases (WINDEYER, 1964). O freqüente comprometimento cerebral por várias metástases associado, muitas vezes, a doença sistêmica avançada dos pacientes tornou a radioterapia de todo o cérebro (WBRT) uma técnica de grande praticidade (HENDRICKSON, 1977; CAIRNCROSS, CHERNIK *et al.*, 1979). Devido ao efeito da radiação ocorrer em todo o tecido cerebral a WBRT exerce efeito terapêutico sobre as micrometástases ainda não visíveis em exames de imagem (LIN, PRETLOW, PRETLOW *et al.*, 1990; NAKAMURA, TOYAMA *et al.*, 2001; OGAWA, KURAHASHI *et al.*, 2007; TOPKAN, YILDIRIM, SELEK *et al.*, 2009).

A sobrevida média dos pacientes que recebem apenas corticosteroides para o tratamento de metástases cerebrais é, em média, de 2 meses. Com a introdução da WBRT como tratamento paliativo observou-se aumento da sobrevida para 3 a 6 meses (HENDRICKSON, 1977; CAIRNCROSS, KIM e POSNER, 1980; HALL, DJALILIAN *et al.*, 2000). Melhora neurológica passou a ser observada em 60% dos pacientes (TURALBA, EL-MAHDI e PEEPLES, 1980; BEZJAK, ADAM *et al.*, 2002). Em estudo randomizado foi observada

resposta parcial ou completa com estabilização ou redução das dimensões dos tumores em 60% dos pacientes tratados com a WBRT, sendo esta realizada como única modalidade de tratamento em metástases cerebrais (KHUNTIA, BROWN *et al.*, 2006). A associação da radioterapia à quimioterapia trouxe maior controle local em alguns tipos de metástase cerebral apesar de não se observar melhora em sobrevida dos pacientes (POSTMUS, HAAXMA-REICHE *et al.*, 2000).

Apesar de a maioria dos pacientes obter benefícios com a WBRT, esta terapia pode ser associada a alguns efeitos adversos de curto prazo tais como: queda de cabelo, otite, fadiga, hiperemia cutânea e piora transitória dos sintomas neurológicos (PATCHELL, 2003).

#### 3.4.4 CIRURGIA

A remoção cirúrgica de metástases cerebrais é indicada em tumores situados em locais acessíveis no cérebro de pacientes que possuam condições clínicas para o procedimento. Uma das vantagens da ressecção cirúrgica é a melhora de instabilidade neurológica controlando os sintomas causados pelo efeito compressivo ou hipertensão intracraniana que pode ocorrer em metástases de maior tamanho (PAEK, AUDU *et al.*, 2005). A eliminação total ou da maior parte da metástase cerebral pode ainda aumentar a eficácia das terapias adjuvantes e melhorar o prognóstico dos pacientes (BINDAL, SAWAYA, LEAVENS *et al.*, 1993; NUSSBAUM, DJALILIAN *et al.*, 1996; PAEK, AUDU *et al.*, 2005; TENDULKAR, LIU *et al.*, 2006). A sobrevida média de pacientes submetidos à cirurgia para ressecção de metástases sem radioterapia é de 9 meses (PAEK, AUDU *et al.*, 2005).

A técnica cirúrgica utilizada é a realização de craniotomia sendo que a ressecção tumoral é obtida com a utilização de microscópio cirúrgico. A retirada dos tumores pode ser realizada em um único bloco ou em fragmentos de acordo com a consistência e localização da lesão. Tumores localizados em áreas superficiais podem ser visualizados logo após a abertura da duramáter. Lesões situadas em áreas mais profundas podem ser localizadas com o auxílio

de neuronavegação ou ultrassom (KAMADA, TODO, MASUTANI *et al.*, 2005; UNSGAARD, SELBEKK, BROSTRUP MULLER *et al.*, 2005). Pacientes portadores de tumores próximos a estruturas cerebrais eloqüentes tais como área da fala ou área motora podem ser beneficiados com técnicas de mapeamento cerebral e cirurgia com o paciente acordado para evitar danos a estas estruturas (TAYLOR e BERNSTEIN, 1999).

O resultado da cirurgia nas metástases cerebrais sem a influência do efeito da radioterapia foi analisado pela Universidade do Texas – MD Anderson em estudo com 570 pacientes portadores de metástases únicas no cérebro. Recorrência local foi observada em 15% dos pacientes sendo que o maior risco foi observado no grupo cujos tumores foram removidos em fragmentos versus aqueles cujos tumores foram removidos em uma única peça (PATEL, SUKI *et al.*, 2009).

Existe controvérsia em relação às vantagens da cirurgia em pacientes portadores de mais de uma metástase cerebral. Um estudo realizou a comparação entre grupos de pacientes operados por metástases únicas ou múltiplas utilizando-se modernas técnicas neurocirúrgicas. Não se observou diferença na sobrevida entre os grupos analisados (PAEK, AUDU *et al.*, 2005). Outra série de 729 pacientes que receberam tratamento cirúrgico para metástases cerebrais demonstrou melhora significativa em sobrevida dos pacientes portadores de lesões únicas submetidos a ressecção cirúrgica versus os não operados. Contudo, o ato cirúrgico não influenciou a sobrevida dos pacientes portadores de metástases múltiplas (NUSSBAUM, DJALILIAN *et al.*, 1996). Uma análise retrospectiva realizada pela Universidade do Texas – MD Anderson comparou os resultados de pacientes portadores de duas ou três metástases cerebrais submetidos à ressecção cirúrgica total com pacientes operados por metástases únicas. A sobrevida média foi idêntica nos dois grupos (14 meses). Um subgrupo de pacientes com metástases múltiplas nos quais não foi possível se obter ressecção completa dos tumores obteve sobrevida média de apenas 6 meses (BINDAL, SAWAYA *et al.*, 1993).

Um estudo realizado sobre complicações de craniotomias realizadas para a ressecção de tumores localizados no interior do tecido cerebral

demonstrou que, em 194 pacientes operados por metástases cerebrais, a incidência de complicações neurológicas foi de 6%. Outras complicações sistêmicas ou relacionadas ao local de cirurgia foram observadas em 6% dos pacientes (SAWAYA, HAMMOUD, SCHOPPA *et al.*, 1998). Mortalidade relacionada ao ato cirúrgico ocorrendo durante os primeiros 30 dias do procedimento pode ser observada em 1,9% dos pacientes (PAEK, AUDU *et al.*, 2005).

#### 3.4.5 CIRURGIA ASSOCIADA À RADIOTERAPIA

O objetivo de incluir a radioterapia, mais especificamente em cérebro total, no pós-operatório de pacientes com metástases cerebrais é a eliminação de células tumorais residuais tanto na região da ressecção como em outras regiões do cérebro. Esta combinação de técnicas passou a oferecer maiores índices de controle das metástases cerebrais já existentes e também como evitou o crescimento de novas lesões. Além disso, a sobrevida é melhor nos pacientes que realizam a radioterapia pós-operatória (GALICICH, SUNDARESAN e THALER, 1980; DEANGELIS, MANDELL, THALER *et al.*, 1989). A inclusão da radioterapia no pós operatório foi responsável pela menor incidência de recidiva tumoral em cérebro (21%) quando comparado a grupos que não haviam recebido radioterapia (85%). (SMALLEY, SCHRAY *et al.*, 1987)

Estudos randomizados foram realizados para avaliar os resultados da associação da remoção cirúrgica com a radioterapia em pacientes portadores de metástases cerebrais únicas. Patchell *et al.* (1990) foram os primeiros autores a publicar um estudo deste tipo. Nesse estudo dois grupos foram randomizados em pacientes submetidos à biópsia do tumor seguido de radioterapia versus pacientes submetidos à ressecção cirúrgica seguida de radioterapia. Significativo aumento em prognóstico foi relatado no grupo cirúrgico com sobrevida média de 40 semanas versus 15 semanas observadas no grupo submetido à biópsia.

Um segundo estudo realizou comparação em grupos similares exceto pelo fato de que os pacientes sem ressecção cirúrgica obtiveram diagnóstico de suas metástases sem biópsia, ou seja, apenas por exames de imagem. Este estudo também confirmou a melhora em sobrevida e estado funcional dos pacientes submetidos à cirurgia. Contudo, os pacientes que possuíam doença extracraniana disseminada não obtiveram benefícios com a cirurgia (VECHT, HAAXMA-REICHE *et al.*, 1993; NOORDIJK, VECHE *et al.*, 1994). Outro estudo realizado com dois grupos submetidos à radioterapia falhou em demonstrar benefício nos pacientes submetidos à ressecção cirúrgica. Porém o fato de um grande número de pacientes com doença sistêmica extensa ter sido incluído nessa casuística pode ter ocasionado a sobrevida média similar observada nos dois grupos (MINTZ, KESTLE, RATHBONE *et al.*, 1996).

Patchell *et al.* (1998) realizaram estudo com pacientes operados por metástases cerebrais únicas. Dois grupos foram randomizados recebendo WBRT após a cirurgia (adjuvante) ou foram submetidos a acompanhamento recebendo WBRT quando ocorresse progressão da doença. O grupo que recebeu WBRT adjuvante apresentou recidiva em 18% dos casos versus 70% no grupo que fora inicialmente observado. ( $p < 0.001$ ).

#### 3.4.6 COMPLICAÇÕES DA RADIOTERAPIA EM CÉREBRO TOTAL

A aplicação da radioterapia em todo o cérebro pode ser acompanhada de efeitos colaterais agudos tais como fadiga, queda de cabelo (alopecia) e eritema cutâneo do couro cabeludo. Um dos primeiros relatos de complicação da radioterapia foi o caso de um paciente submetido à radioterapia para tratamento de metástases cerebrais que apresentou recidiva após um ano. Este paciente foi submetido à nova aplicação de radioterapia com dose plena e, apesar de apresentar boa resposta inicial, teve comprometimento intelectual, da memória e de deambulação (WINDEYER, 1964).

Alguns autores relataram manifestações neurológicas tardias que podem ocorrer quando os pacientes possuem extensas áreas cerebrais irradiadas. Estas manifestações podem ser: déficit de cognição, alterações em memória, demência global progressiva e transtornos de personalidade. Além dessas,

podem também ser observadas anormalidades na marcha, equilíbrio e coordenação (DEANGELIS, DELATTRE e POSNER, 1989; FRYTAK, SHAW, O'NEILL *et al.*, 1989; IMPERATO, PALEOLOGOS e VICK, 1990; NIEDER, SCHWERDTFEGGER *et al.*, 1998). Alterações hipotalâmicas relacionadas ao metabolismo hormonal, distúrbios de apetite, sede, libido e sono também foram relatados (MECHANICK, HOCHBERG e LAROCQUE, 1986).

A disfunção cerebral relacionada à radioterapia parece ser causada por comprometimento da microvasculatura cerebral e de desmielinização. Imagens de RM de crânio de pacientes que apresentaram longa sobrevida após serem submetidos à WBRT demonstraram alterações em substância branca periventricular (FRYTAK, EARNEST, O'NEILL *et al.*, 1985). Atrofia cerebral e dilatação ventricular também foram observados (MECHANICK, HOCHBERG *et al.*, 1986).

Contudo, muitos estudos consideraram pacientes como portadores de comprometimento neurológico apesar da falta de documentação detalhada de seu estado cognitivo prévio à aplicação da WBRT. Crossen *et al.* (1994) realizaram revisão sobre a encefalopatia induzida por radiação. Dentre os 29 estudos existentes a partir de 1980, apenas 7 utilizaram técnicas específicas de avaliação do estado mental dos pacientes. Além disso, outros fatores poderiam ter contribuído ou causado a sintomatologia adversa tais como a utilização de quimioterápicos sistêmicos (CROSSEN, GARWOOD, GLATSTEIN *et al.*, 1994).

A progressão da doença metastática no sistema nervoso pode ser também uma causa de disfunção cognitiva em pacientes submetidos à WBRT. Em um estudo randomizado, o mini-exame do estado mental (MEM) foi utilizado para avaliação neurocognitiva antes e depois do tratamento. A média de diminuição em escores do MEM em pacientes cujas metástases foram controladas após a WBRT foi de 0.6 comparado ao decréscimo de 6.3 observado nos pacientes sem controle da doença (REGINE, SCOTT, MURRAY *et al.*, 2001).

Aparentemente, a própria presença de doença metastática cerebral seria correlacionada à presença de déficit neurocognitivo. Um estudo prospectivo avaliou a função cognitiva de pacientes antes e após a realização de WBRT. Déficit cognitivo foi detectado em 90.5% dos pacientes em ou mais tipos de teste aplicados antes da realização do tratamento (MEYERS, SMITH, BEZJAK

*et al.*, 2004).

O déficit cognitivo geralmente se manifesta tardiamente nos pacientes submetidos à WBRT. Um estudo prospectivo e randomizado foi realizado comparando dois grupos de pacientes portadores de metastases cerebrais sendo que em um deles a WBRT foi evitada. Apesar ter sido observada taxa de queda no escore do MEM similar nos dois grupos nos primeiros 24 meses, aos 36 meses de acompanhamento observou-se maior queda no grupo que recebeu WBRT (AOYAMA, TAGO, KATO *et al.*, 2007). Outro achado observado em pacientes submetidos à radioterapia foi a diminuição do metabolismo cerebral na Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET-Scan). Um estudo recente demonstrou significativa correlação entre os achados do PET-Scan e o comprometimento neuropsicológico dos pacientes. Esses achados foram mais evidentes após 6 meses da radioterapia (HAHN, ZHOU, RAYNOR *et al.*, 2009).

#### 3.4.7 PRINCÍPIOS DA RADIOCIRURGIA

A SRS consiste no direcionamento de múltiplos feixes de radiação para um determinado alvo definido em exames de imagem. Esta técnica possibilita a aplicação de uma dose elevada e única de radiação que será máxima no local determinado. As estruturas cerebrais normais adjacentes ao alvo receberão mínima dose de radiação devido à rápida queda na dose que ocorre nas margens determinadas previamente. O princípio da SRS requer extrema precisão de localização espacial. A técnica de localização precisa de estruturas cerebrais é chamada de estereotaxia e baseia-se na aplicação dos princípios das coordenadas cartesianas onde a intersecção de três planos no espaço define um ponto com exatidão. Esta técnica foi empregada durante décadas em laboratórios de neurofisiologia para auxílio em pesquisas com animais (SACHS, 1911). Para a localização de uma estrutura cerebral com estereotaxia deve-se utilizar um aparato metálico que deve ser fixado ao crânio e em relação ao qual são realizados os cálculos das coordenadas cartesianas X, Y e Z do alvo que se deseja atingir (fig. 2).



Figura 2 – Representação da fixação do aro de estereotaxia ao crânio do modelo. As peças fixadas ao aro metálico permitem reproduzir as coordenadas cartesianas para a introdução precisa da agulha através de orifício no crânio. Reproduzido sob permissão – catálogo Micromar Stereotactic Aim System TM-03B.

O primeiro procedimento estereotáxico no homem foi realizado em 1947 para tratamento de um distúrbio psiquiátrico (SPIEGEL, WYCIS, MARKS *et al.*, 1947). O aparato fixado ao crânio dos pacientes permite a adaptação de peças articuláveis que permitem a reprodução exata das coordenadas cartesianas em centro cirúrgico e possibilita a inserção de agulhas ou eletrodos até o local previamente calculado.

A SRS utiliza o sistema de estereotaxia como base para a localização do local para onde serão direcionados os feixes de radiação. O neurocirurgião sueco Lars Leksell adaptou uma fonte de raios x de ortovoltagem a um sistema de localização estereotáxica e passou a irradiar estruturas intracranianas e tumores com grande precisão (LEKSELL, 1951). Posteriormente utilizou uma fonte de prótons obtida em um acelerador de partículas e, finalmente, criou um equipamento que era composto de 201 fontes de cobalto 60 dispostas em uma estrutura com o formato de um capacete a qual seria adaptada ao sistema de estereotaxia. O primeiro equipamento deste tipo foi instalado para utilização em doenças do sistema nervoso em 1968 e foi chamado de Gamma Knife (GK) (LEKSELL, 1983). Apesar deste tipo de tratamento não ser realizado em centro

cirúrgico e não necessitar incisões cirúrgicas a técnica recebeu o nome de radiocirurgia.

Após o desenvolvimento do GK, outras fontes de radiação também passaram a ser utilizadas em SRS tais como o Acelerador Linear (LINAC) e o acelerador de partículas (Ciclotron) (FRIEDMAN e BOVA, 1989; RAJU, 1995). O LINAC emite os feixes de radiação através de arcos direcionados ao mesmo isocentro (fig. 3). Um sistema chamado de Cyberknife composto por um pequeno acelerador linear montado sobre um braço de robótica foi desenvolvido para realizar SRS sem a necessidade de fixação de aro no crânio dos pacientes (CHANG, MURPHY, GEIS *et al.*, 1998).

Assim, a SRS apresenta-se como opção minimamente invasiva para o tratamento de várias doenças cerebrais incluindo tumores cerebrais benignos e malignos, malformações arteriovenosas e desordens funcionais tais como dores intratáveis e distúrbios do movimento (KONDZIOLKA, NATHOO, FLICKINGER *et al.*, 2003; POLLOCK, GORMAN e COFFEY, 2003; ULM, FRIEDMAN, BRADSHAW *et al.*, 2005; FUENTES, DELSANTI, METELLUS *et al.*, 2006; ZACHENHOFER, WOLFSBERGER, AICHHOLZER *et al.*, 2006; LISCAK, VLADYKA, SIMONOVA *et al.*, 2007).

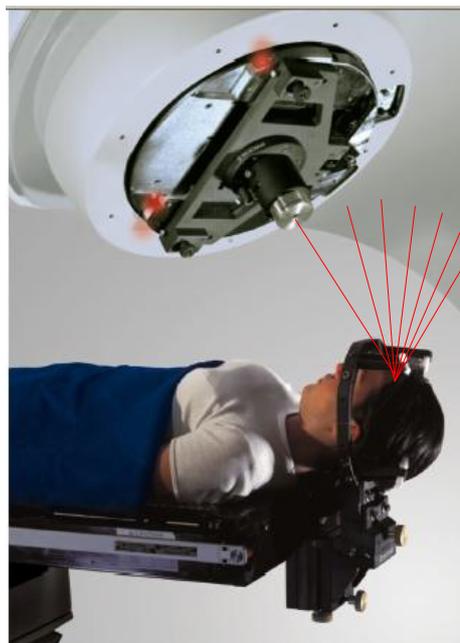


Figura 3 – Paciente posicionada para SRS com LINAC. Os feixes de radiação são direcionados através de arcos ao alvo determinado. Reproduzido sob permissão e modificado – catálogo Micromar Radiosurgery MRS-01B.

A aplicação da elevada dose de radiação em uma única sessão torna a terapia extremamente prática para o paciente sendo necessário apenas um dia de tratamento em regime ambulatorial. Outras vantagens da utilização da SRS são a capacidade de realizar o tratamento de lesões situadas em regiões inacessíveis através da cirurgia convencional (FUENTES, DELSANTI *et al.*, 2006), possibilidade de tratamento de múltiplas lesões em uma única sessão e custos reduzidos quando em comparação com cirurgias convencionais de grande porte (MEHTA, NOYES *et al.*, 1997).

O efeito da radiação depende da sensibilidade do tecido irradiado e sua localização. O DNA é o principal componente celular afetado no tratamento. Ocorrem quebras na estrutura do DNA causando dano ao cromossomo ocasionando morte celular. Mecanismos de apoptose também são ativados contribuindo para a morte da célula tumoral. (OH, PAGNINI, WANG *et al.*, 2007).

Apesar da elevada precisão da técnica utilizada, a radiocirurgia é indicada normalmente para o tratamento de lesões de pequeno volume. Mesmo com a acentuada queda na quantidade de radiação que incide na periferia da área irradiada, os tecidos normais adjacentes podem ser afetados durante o tratamento ocasionando edema e necrose (BLATT, FRIEDMAN, BOVA *et al.*, 1994; KAMIRYO, KASSELL, THAI *et al.*, 1996). Tumores de maior tamanho ou aqueles que estão em íntima relação com estruturas normais e sensíveis do cérebro podem ser tratados com o fracionamento das doses de radiação. Este tipo de técnica começou a ser utilizada no início da década de 90 e associa a precisão da localização estereotáxica ao fracionamento de dose que é preconizado na radioterapia convencional (BRENNER, MARTEL e HALL, 1991; SOUHAMI, OLIVIER, PODGORSK *et al.*, 1991). Este tipo de tratamento é chamado de SRT através do qual o paciente recebe pequenas doses de radiação em regime ambulatorial durante um período de 4 a 6 semanas. Os primeiros pacientes submetidos a este tipo de terapia necessitavam permanecer com o aro de estereotaxia fixo ao crânio durante o tratamento. Na atualidade utilizam-se sistemas de imobilização que fixam a cabeça do paciente na mesa do equipamento de radiocirurgia de maneira indolor e não invasiva. Podem ser utilizados sistemas com fixadores de arcada

dentária ou máscara termoplástica que garantem mínima margem de erro durante o tratamento (MINNITI, VALERIANI, CLARKE *et al.*, 2010) (fig. 4).



Figura 4 – Sistema de imobilização do paciente com máscara termoplástica para SRT. Foto do autor.

A SRT é extremamente vantajosa quando se deseja preservar nervos cranianos. Desta maneira, pode ser muito utilizado em tumores situados na base do crânio onde a tentativa de ressecção cirúrgica causa seqüelas devido à manipulação destes nervos (HENZEL, HAMM, GROSS *et al.*, 2007; ANDREWS, WERNER-WASIK, DEN *et al.*, 2009; LITRE, COLIN, NOUDEL *et al.*, 2009).

#### 3.4.8 RADIOCIRURGIA EM METÁSTASES CEREBRAIS

Devido à característica de terapia localizada e pouco invasiva, a SRS passou a ser empregada para o tratamento de tumores do sistema nervoso principalmente em pacientes com contra-indicações cirúrgicas. Considerando-se que as metástases cerebrais são geralmente lesões pequenas, múltiplas e bem delimitadas, constituem excelente indicação para SRS (fig. 5).

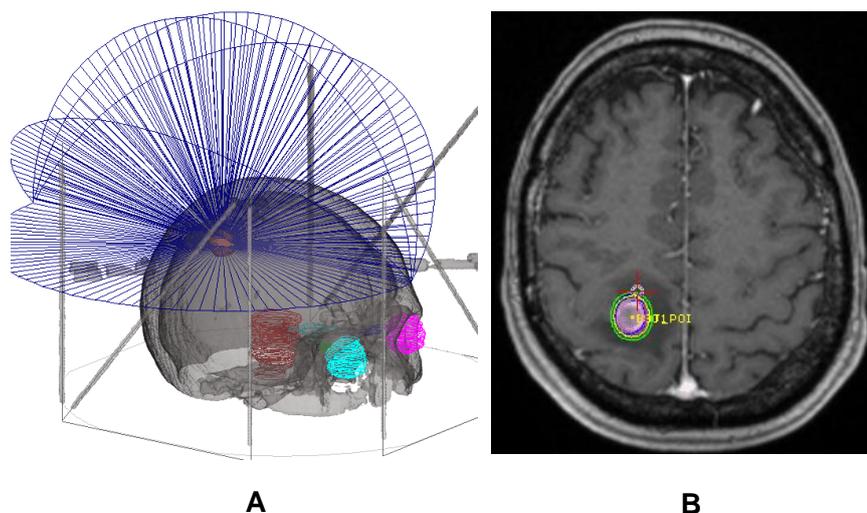


Figura 5 – Planejamento de tratamento de uma metástase cerebral frontal direita em uma paciente portadora de neoplasia pulmonar. A: posicionamento dos arcos de tratamento. B: curvas de isodose de radiação demarcam região de máxima dose de radiação no interior do tumor. Caso do autor.

Algumas vantagens tornam a SRS uma forma de terapia preferencial em relação à cirurgia convencional: capacidade de tratar tumores em localizações profundas como, por exemplo, em tronco cerebral (HUSSAIN, BROWN, STAFFORD *et al.*, 2007); possibilidade de tratar o paciente em uma única sessão em regime ambulatorial e menores custos (MEHTA, NOYES *et al.*, 1997).

O objetivo principal da SRS é o controle local, ou seja, evitar o crescimento das metástases cerebrais. O resultado do tratamento é verificado através do acompanhamento por imagens seriadas dos pacientes. Os critérios utilizados para controle local variam na literatura. Jawahar *et al.* (2004) consideram metástase controlada quando não se observa crescimento em volume do tumor e não se observa piora em sintomas relacionados à esta lesão. Falha em controle local foi definida como aumento de ao menos 10% no volume da lesão observado em duas RM de crânio consecutivas (JAWAHAR, MATTHEW, MINAGAR *et al.*, 2004).

A taxa de controle em um ano relatada na literatura varia entre 71% a 99% para metástases únicas ou múltiplas (SNEED, LAMBORN, FORSTNER *et al.*, 1999; HASEGAWA, KONDZIOLKA, FLICKINGER *et al.*, 2003; JAWAHAR,

MATTHEW *et al.*, 2004; SHEHATA, YOUNG, REID *et al.*, 2004; AOYAMA, SHIRATO, TAGO *et al.*, 2006; WILLIAMS, SUKI, FOX *et al.*, 2009). Alguns tipos de metástases podem apresentar menor controle local e por isso são consideradas radioresistentes tais como as originadas de carcinoma de células renais, sarcoma e melanoma (MANON, O'NEILL, KNISELY *et al.*, 2005). Controle local da doença pode ser comparado aos resultados obtidos com cirurgia associada à RCT (JOSEPH, ADLER, COX *et al.*, 1996; MUACEVIC, WOWRA *et al.*, 2008). A escolha da radiocirurgia ao invés da cirurgia em pacientes com metástases cerebrais consiste no tamanho e acessibilidade da lesão. Além disso, o quadro clínico e o status funcional da doença primária também devem ser considerados. Para tumores de grande tamanho a ressecção cirúrgica pode ser preferível para redução da hipertensão intracraniana. A SRS tem provado ser eficaz também no tratamento de recorrências em pacientes já submetidos à WBRT com mínimo risco adicional aos pacientes (LOEFFLER, KOOY, WEN *et al.*, 1990; CHEN, PETROVICH, GIANNOTTA *et al.*, 2000; SHAW, SCOTT, SOUHAMI *et al.*, 2000).

Existe controvérsia se a radiocirurgia deve ser utilizada como reforço para o controle local logo após a realização de WBRT. Auchter *et al.* (1996) observaram em estudo retrospectivo que controle local de 86% e recorrência intracraniana fora do local tratado com radiocirurgia foi observada em 22% dos pacientes. Estes autores recomendam a combinação de SRS e WBRT em lesões únicas e relataram melhora em sobrevida dos pacientes principalmente os que possuíam melhores condições clínicas e que não possuíam outras lesões metastáticas em outros locais (AUCHTER, LAMOND, ALEXANDER *et al.*, 1996). Outro estudo realizou a comparação de dois grupos de pacientes submetidos à SRS com e sem WBRT. O grupo que recebeu WBRT não demonstrou melhora em sobrevida, controle local ou qualidade de vida. A única vantagem neste grupo de pacientes foi a menor incidência de novas metástases cerebrais durante o seguimento (LI, YU, SUNTHARALINGAM *et al.*, 2000).

Entretanto existem evidências de que a utilização da SRS como reforço à WBRT pode trazer benefícios a um grupo selecionado de pacientes. Um estudo randomizado e multicêntrico analisou dois grupos de pacientes portadores de uma a três metástases cerebrais. Eles foram divididos em um

grupo que recebeu apenas WBRT e outro grupo que recebeu WBRT seguido de reforço com SRS. Não se observou diferença em sobrevida entre os dois grupos. Contudo, no subgrupo de pacientes portadores de lesões únicas se observou significativa melhora em sobrevida no grupo de pacientes que receberam o reforço de radiocirurgia (ANDREWS, SCOTT, SPERDUTO *et al.*, 2004). Stafinski *et al.* (2006) realizaram meta-análise com revisão sistemática de estudos randomizados sobre o assunto. As conclusões desta revisão foram que a associação da SRS à WBRT melhorou a sobrevida nos pacientes com metástases únicas. Além disso, ocorre melhora em controle local e independência funcional dos pacientes.

### 3.4.9 COMPLICAÇÕES DA RADIOCIRURGIA

A necrose induzida por radiação ou radionecrose do tecido cerebral pode ser causada tanto por lesão vascular como por ação direta sobre as células nervosas sendo que o dano vascular parece ser o mecanismo de lesão na maioria dos casos (RUBIN, GASH, HANSEN *et al.*, 1994). A incidência de radionecrose em pacientes submetidos à SRS em lesões intracranianas varia entre 5.9% e 25.8% (VOGES, TREUER, STURM *et al.*, 1996; MAJHAIL, CHANDER, MEHTA *et al.*, 2001; MOLENAAR, WIGGENRAAD, VERBEEK-DE KANTER *et al.*, 2009). Os sintomas observados em pacientes que desenvolvem radionecrose podem incluir cefaléia, vertigens, náuseas, vômitos (WERNER-WASIK, RUDOLER, PRESTON *et al.*, 1999; MAJHAIL, CHANDER *et al.*, 2001). Sintomas mais severos tais como convulsões, déficit motor e sensitivo também podem ocorrer e dependem da localização dos tumores irradiados. (WILLIAMS, SUKI *et al.*, 2009)

A radionecrose pode ser diagnosticada através de RM de crânio seriada com ou sem espectroscopia de prótons ou ainda através de estudo anatomopatológico de lesões eventualmente removidas cirurgicamente. Características da RM de crânio que confirmam a radionecrose podem ser: padrão reticular de captação de contraste, áreas de necrose central e aumento de sinal na sequencia ponderada em T2 (KORYTKO, RADIVOYEVITCH, COLUSSI *et al.*, 2006). Outro critério de definição de radionecrose pode ser

considerado como sendo qualquer paciente com alterações na RM de crânio que necessite terapia com corticosteróides; alterações características na RM que persistam em dois exames consecutivos; achado de espectroscopia de prótons compatível com necrose; evidência histológica de necrose (BLONIGEN, STEINMETZ, LEVIN *et al.*, 2010). Todo o paciente que necessite alguma forma de tratamento de sintomas associados aos achados de imagem é considerado como portador de radionecrose sintomática.

Williams *et al.* (2009) realizaram estudo sobre as complicações de tratamento de pacientes portadores de uma ou duas metástases cerebrais submetidos à SRS. Foram observadas complicações em 40% dos 316 tumores tratados. As complicações tardias foram consideradas aquelas que ocorreram após 30 dias do tratamento e corresponderam a 74% das complicações. Além disso, 68% das complicações severas ocorreram na fase tardia.

O PET-Scan é um tipo de exame de imagem realizado com a administração de glicose marcada com radioisótopos que emitem pósitrons. A radiocirurgia promove modificações agudas e crônicas no metabolismo de glicose em metástases cerebrais e o PET-Scan pode ser utilizado como imagem complementar à RM para a diferenciação entre recidiva tumoral e necrose induzida por radiação (LANGLEBEN e SEGALL, 2000; CHAO, SUH, RAJA *et al.*, 2001; CHEN, 2007).

#### 3.4.10 RADIOTERAPIA ESTEREOTÁXICA FRACIONADA EM METÁSTASES CEREBRAIS

As metástases são formadas por células malignas em regime de hipóxia sendo que fracionamento da dose de radiação aplicada a estes tumores aumenta a eficácia do tratamento por promover o fenômeno da reoxigenação dos tecidos. Além disso, o fracionamento da dose favorece a proteção das estruturas normais do cérebro próximas à área irradiada as quais são tecidos de resposta tardia à radiação (JAGANNATHAN, SHERMAN, MEHTA *et al.*, 2007). Técnicas de radiação localizada fracionada foram propostas na literatura para o tratamento de metástases cerebrais de maior volume nas quais a utilização de SRS ou cirurgia convencional não foi possível (DE SALLES,

HARIZ, BAJADA *et al.*, 1993; NAKAYAMA, TOKUUYE, KOMATSU *et al.*, 2004).

De Salles *et al.* (1993) utilizaram a técnica de SRT com duas a três frações de 6 Gy para o tratamento de sete pacientes com metástases cerebrais e obtiveram controle local de 83% (MANNING, CARDINALE, BENEDICT *et al.*, 2000). realizaram a técnica do hipofracionamento em metástases cerebrais com 3 frações de 9 Gy. Foi utilizada para a imobilização do paciente a máscara termoplástica observando-se desvio médio de cerca de 1 mm no posicionamento do alvo. Radionecrose foi observada em dois pacientes (6,3%). Nakayama *et al.* (2004) submeteram 15 pacientes portadores de metástases cerebrais de adenocarcinoma de pulmão a SRT. A dose utilizada foi de 40 ou 42 Gy em 4 ou 7 frações respectivamente. Os pacientes que desenvolveram novos tumores foram tratados com SRT ou WBRT. O controle local foi de 93.3%.

A técnica de hipofracionamento para o tratamento de metástases cerebrais foi utilizada isoladamente evitando-se a WBRT em um grupo de 47 pacientes. Dose de radiação de 40 Gy foi administrada em 5 frações. Controle local foi observado em 84% dos pacientes e novas metástases cerebrais localizadas à distância do local irradiado ocorreram em 25% dos pacientes. Radionecrose foi observada em 4.3% dos pacientes (LINDVALL, BERGSTROM, LOFROTH *et al.*, 2005).

#### 3.4.11 UTILIZAÇÃO DA SRS PARA EVITAR WBRT

Historicamente, a utilização da WBRT para o tratamento complementar após a ressecção de metástases cerebrais foi considerado como padrão (PATCHELL, TIBBS *et al.*, 1990; PATCHELL, TIBBS *et al.*, 1998). Metástases inoperáveis únicas ou múltiplas também são tratadas com esta técnica até os dias atuais (KHUNTIA, BROWN *et al.*, 2006). Resultados de estudos randomizados sugerem que a adição de WBRT à ressecção cirúrgica ou à radiocirurgia diminui a probabilidade de progressão neurológica da doença. Porém, não ocorre melhora em sobrevida dos pacientes (PATCHELL, TIBBS *et al.*, 1998; AOYAMA, SHIRATO *et al.*, 2006). Alguns centros passaram a

realizar a SRS exclusiva em alguns pacientes evitando a WBRT em alguns pacientes que estariam em grupos de melhor prognóstico e com reduzido número de metástases cerebrais (CHITAPANARUX, GOSS *et al.*, 2003; HASEGAWA, KONDZIOLKA *et al.*, 2003; AOYAMA, SHIRATO *et al.*, 2006; RADES, BOHLEN *et al.*, 2007; MUACEVIC, WOWRA *et al.*, 2008; CHANG, WEFEL, HESS *et al.*, 2009). Os pacientes tratados desta forma necessitam rigoroso seguimento de imagem pois existe maior probabilidade de surgimento de novas metástases uma vez que o restante do tecido cerebral não recebeu radiação (AOYAMA, SHIRATO *et al.*, 2006; LUTTERBACH, CYRON *et al.*, 2008; MUACEVIC, WOWRA *et al.*, 2008).

Hasegawa *et al.* (2003) estudaram um grupo de 121 pacientes portadores de metástases cerebrais submetidos à SRS evitando-se a aplicação de WBRT. Em 2 anos de seguimento, a estimativa de controle local das lesões tratadas foi de 75%. Contudo, o controle de áreas distantes do encéfalo as quais não foram irradiadas foi de 41% em dois anos. Os 46 pacientes que desenvolveram novas metástases cerebrais no seguimento por imagem foram tratados com ressecção cirúrgica, novas sessões de radiocirurgia ou WBRT.

O número de metástases cerebrais passou a ser o fator determinante na escolha da radiocirurgia para evitar a WBRT. Em estudo prospectivo, Chitapanarux *et al.* (2003) selecionaram 41 pacientes com até 4 metástases para tratamento inicial com SRS exclusiva. O controle local foi de 76% sendo que 56% dos pacientes apresentaram novos tumores intracranianos necessitando novos tratamentos com SRS ou WBRT. Foi possível evitar a WBRT em 71% dos pacientes.

Assim, a WBRT passou a ser utilizada em alguns estudos como opção para os pacientes que desenvolveram vários tumores e a SRS tornou-se impraticável devido ao grande número de lesões. Além disso, os estudos passaram a observar grupos de pacientes com melhor prognóstico para a utilização da SRS exclusiva. O primeiro estudo randomizado publicado sobre este assunto relatou os resultados de um grupo de 132 pacientes diagnosticados com uma a quatro metástases cerebrais com diâmetro inferior a 3 centímetros. Dois grupos foram randomizados para receber SRS associada à WBRT ou apenas radiocirurgia. Foi observado um controle local estatisticamente significativo em 12 meses para os pacientes que receberam

WBRT associada à SRS (88.7%) quando em comparação com o grupo que recebeu SRS exclusiva (72.5%). A taxa de desenvolvimento de novas metástases cerebrais em 12 meses foi de 63.7% no grupo que recebeu radiocirurgia exclusiva e 41.5% no grupo onde a WBRT foi associada. Não se observou diferença significativa em sobrevida entre os dois grupos (AOYAMA, SHIRATO *et al.*, 2006).

Outro estudo retrospectivo analisou 206 pacientes portadores de uma ou duas metástases cerebrais os quais foram divididos em dois grupos: SRS exclusiva ou ressecção cirúrgica seguida de WBRT. A comparação entre os dois grupos não revelou diferença significativa tanto em sobrevida como em controle da doença local (RADES, BOHLEN *et al.*, 2007). Um estudo utilizando grupos de pacientes similares, exceto por possuírem apenas uma metástase cerebral foi realizado de maneira randomizada. Novamente, a sobrevida e o controle local foi similar nos dois grupos. O controle de doença cerebral distante da metástase inicial foi significativamente maior no grupo de pacientes submetidos à ressecção cirúrgica seguida de WBRT com 3% versus 25.8% (MUACEVIC, WOWRA *et al.*, 2008).

Em uma análise de pacientes portadores de uma a três metástases cerebrais submetidos à SRS exclusiva, a taxa de controle em um ano de doença local e distante em cérebro foi de 91% e 53% respectivamente (LUTTERBACH, CYRON *et al.*, 2008).

A principal justificativa de utilizar a SRS exclusiva como alternativa à WBRT é tentar evitar as prováveis complicações cognitivas relacionadas à WBRT. Aoyama *et al.* (2007) realizaram estudo prospectivo e randomizado com um grupo de pacientes portadores uma a quatro metástases cerebrais submetidos a tratamento com SRS. Dois grupos foram estudados sendo que em um deles a WBRT não foi utilizada. A função cognitiva de 92 pacientes foi avaliada através do MEM antes e após o tratamento. Nenhuma diferença significativa foi observada entre os dois grupos. Entretanto, a média de tempo até a deterioração cognitiva dos pacientes foi de 16.5 meses para o grupo que recebeu WBRT e 7.6 meses para o grupo que recebeu SRS exclusiva. A taxa estimada de preservação de escore cognitivo em 12 e 24 meses foi semelhante nos dois grupos. Porém, em 36 meses, foi de 14.7% no grupo que recebeu

WBRT versus 51.9% no grupo que recebeu SRS exclusiva (AOYAMA, TAGO *et al.*, 2007).

### 3.4.11 RADIOCIRURGIA EM LEITO TUMORAL DE METÁSTASES CEREBRAIS

Quando indicada em metástases cerebrais, a abordagem cirúrgica possui o objetivo de eliminação macroscópica da maior quantidade possível de tecido tumoral. O tecido cerebral situado ao redor de uma metástase cerebral é chamado de leito tumoral e deve ser considerado como potencialmente infiltrado por células neoplásicas (MACDONALD, TABRIZI *et al.*, 1998) (fig. 6).



Figura 6 – Cavidade observada após a remoção de um tumor cerebral. Foto do autor.

A presença destas células pode ocasionar a recorrência dos tumores localmente caso alguma forma de radiação não seja utilizada. Tradicionalmente, a WBRT é empregada com esta finalidade através da aplicação de radiação tanto na cavidade tumoral como no restante do cérebro. Estudos comparativos demonstraram o melhor controle local em pacientes submetidos à cirurgia complementada com WBRT (DEANGELIS, MANDELL *et al.*, 1989; PATCHELL, TIBBS *et al.*, 1998).

Kim *et al.* (2006) utilizaram a SRS aplicada em leito tumoral como uma alternativa de tratamento para 71 pacientes que apresentaram recorrência na cavidade cirúrgica após a utilização de WBRT. Controle local foi observado em

94,6% dos pacientes. Radionecrose sintomática com necessidade de remoção cirúrgica ocorreu em 3,8% dos pacientes

A SRS foi utilizada no leito tumoral de 27 pacientes submetidos à ressecção de metástases únicas como complementação da WBRT (ROBERGE, PETRECCA, EL REFAE *et al.*, 2009). A dose aplicada com SRS foi de 10 Gy independente do volume da cavidade. A estimativa de controle local em 2 anos foi de 94% sendo que a sobrevida média dos pacientes foi de 17,6 meses. Um paciente apresentou radionecrose com necessidade de remoção cirúrgica (4%).

Considerando-se que alguns pacientes parecem ser beneficiados pela não utilização da WBRT na abordagem inicial das metástases cerebrais, torna-se necessário o estabelecimento de uma técnica de aplicação de radiação localizada no leito tumoral após a remoção cirúrgica dos tumores.

Em uma tentativa de evitar a WBRT, um grupo de 12 pacientes submetidos à ressecção de metástase cerebral única foram submetidos à SRT em leito tumoral com frações de 1,8 Gy com dose total de 50,4 Gy. O planejamento do tratamento incluía uma margem de 2 centímetros ao redor da cavidade do tumor. Nenhum paciente apresentou recidiva local e a taxa de novos tumores em outros locais do cérebro foi de 66% (COUCKE, ZOUHAIR, OZSAHIN *et al.*, 1998).

Um pequeno grupo de sete pacientes portadores de metástase única cerebral foi submetido à SRS ou SRT. Recidiva local foi observada em quatro dos sete pacientes e novas metástases cerebrais distantes do leito cirúrgico foram observadas em apenas um paciente. Estes autores sugeriram a utilização de maiores margens para a irradiação das cavidades cirúrgicas para maior controle local. Além disso, relacionaram o maior tempo para o início da aplicação da radiação com recidiva local precoce (BAHL, WHITE, ALKSNE *et al.*, 2006).

Recentemente alguns trabalhos foram publicados especificamente sobre o emprego da SRS em leito tumoral de metástases cerebrais como alternativa à WBRT. Soltys *et al.* (2008) realizaram tratamento utilizando o sistema Cyberknife em 72 pacientes, 78% deles com administração de dose única e o restante com frações de dose. A taxa de controle local observada foi de 79% em 12 meses. Em relação à toxicidade do tratamento observou-se 9,7% de

pacientes que necessitaram terapia medicamentosa para edema pós-tratamento. Além disso, 4.2% dos pacientes necessitaram de nova intervenção cirúrgica para remoção de radionecrose ocasionada pela SRS.

Mathieu *et al.* (2008) publicaram os resultados de um estudo multicêntrico realizado com 40 pacientes submetidos à SRS. Controle local foi obtido em 74% dos pacientes em 12 meses. Novas metástases cerebrais distantes da cavidade original foram observadas em 54% dos pacientes. Necrose de radiação relacionada ao tratamento foi observada em 5,4% dos pacientes e a sobrevida média foi de 13 meses após a SRS. Este estudo incluiu pacientes com tumor residual o que pode ter ocasionado o menor controle local observado.

Outros dois estudos publicados por um mesmo grupo relataram os resultados da SRS em leito tumoral de metástases cerebrais. O primeiro analisou 32 pacientes submetidos a tratamento com dose única variando entre 10 e 18 Gy. Recorrência local foi observada em 6.3% dos pacientes e 28% dos pacientes sofreram recorrência em outros locais do cérebro. Em análise multivariada dos dados, o menor volume das cavidades submetidas a tratamento foi correlacionado com maior sobrevida (QUIGLEY, FUHRER *et al.*, 2008). Outro estudo mais recente mostra os resultados do mesmo protocolo em um grupo de 52 pacientes. Recorrência local foi observada em 7.7% dos pacientes e 44% dos pacientes sofreram recorrência em outros locais do cérebro sendo necessária WBRT em 30.7% dos pacientes. Em análise multivariada, maior sobrevida foi observada no grupo de pacientes sem doença extracraniana e no grupo de pacientes com metástase única cerebral (KARLOVITS, QUIGLEY *et al.*, 2009).

Jagannathan *et al.* (2009) estudaram um grupo de 47 pacientes submetidos à ressecção cirúrgica de metástases cerebrais sem evidência de neoplasia residual em exames de imagem pós operatórios. Esses pacientes foram submetidos à SRS para evitar a utilização inicial de WBRT. Controle local nas cavidades submetidas ao tratamento foi observado em 94% dos pacientes. Sintomas leves associados a edema associado ao tratamento realizado foram observados em 11% dos pacientes. Estes autores também analisaram os efeitos controle da SRS sobre metástases em outros locais do cérebro dos pacientes no momento do diagnóstico e as que surgiram durante o

seguimento. O controle local para estes dois grupos foi de 81% e 75% respectivamente.

Do et al. (2009) utilizaram a SRS com o acelerador linear para o tratamento de trinta pacientes portadores de uma a quatro metástases cerebrais. A forma de aplicação da radiação foi escolhida conforme o máximo diâmetro dos tumores sendo aplicada dose única ou fracionada variando em 24 a 27.5 Gy em quatro a seis frações. Recorrência local foi observada em 12% no grupo de tumores que haviam sido removidos cirurgicamente, ou seja, eram cavidades cirúrgicas. Por outro lado, foi observada recorrência em 20% no grupo de tumores tratados sem ressecção cirúrgica. Para todo o grupo analisado, a sobrevida livre de novas metástases cerebrais foi de 31% em 12 meses e a incidência de radionecrose assintomática foi de 6.6% (DO, PEZNER, RADANY *et al.*, 2009). Estes autores não realizaram análise comparativa dos dados obtidos em pacientes submetidos à radiação em dose única versus fracionada.

Hwang *et al.* (2010) realizaram estudo comparativo entre dois grupos de pacientes com cavidades cirúrgicas de metástases cerebrais. Um grupo recebeu SRS e outro WBRT. Foi observada maior sobrevida e controle local no grupo que recebeu SRS embora este resultado não tenha atingido significância estatística (HWANG, ABOZED, HALE *et al.*, 2010).

Considerando-se os dados obtidos em literatura atual não se tem notícia sobre algum estudo que tenha investigado a SRT hipofracionada exclusiva aplicada ao leito operatório após a remoção cirúrgica completa em pacientes portadores de metástases cerebrais.

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 TIPO DE PESQUISA

Esta é uma pesquisa quantitativa, de caráter retrospectivo, com descrição do perfil dos pacientes e demonstração de curvas de sobrevida em diferentes aspectos do seguimento analisado.

### 4.2 AMOSTRAS

O estudo foi realizado em parceria com a Universidade da Califórnia, Los Angeles (UCLA), EUA. O banco de dados referente aos pacientes submetidos à radiocirurgia nesta universidade foi construído previamente com base em informações obtidas em prontuários médicos, planos de tratamento do departamento de radioterapia e imagens de RM dos pacientes. A planilha de informações, a qual não permite a identificação nominal dos pacientes, foi utilizada para este estudo. Entre o período de abril de 1997 e fevereiro de 2002, 24 pacientes foram submetidos à irradiação de leitos tumorais de metástases cerebrais com SRT hipofracionada. As informações obtidas em relação a estes pacientes foram: gênero, idade, tipo histológico da neoplasia primária, número de metástases cerebrais, status funcional (Karnofsky), presença de doença sistêmica e classe conforme a RPA.

Em relação às cavidades submetidas a tratamento as informações obtidas foram: diâmetro máximo da metástase antes da cirurgia, volume de tratamento da cavidade, dose de radiação utilizada, curva de isodose de radiação prescrita e data do tratamento.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Paraná conforme parecer N° 0003583/09.

### 4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os pacientes foram admitidos no estudo apesar do grau de comprometimento da doença neoplásica em outros órgãos. Conforme o protocolo da Universidade da Califórnia, Los Angeles, os pacientes eleitos para realizar este tipo de tratamento deveriam possuir:

- Idade maior ou igual a 18 anos.
- Sexo feminino ou masculino.
- Até três cavidades tumorais por paciente.
- Não ter sido submetido à WBRT ou SRS no local adjacente ao leito tumoral. Pacientes já submetidos a outras cirurgias e/ou radiocirurgias podem ser incluídos desde que esses tratamentos tenham sido realizados em locais distantes ao campo de radiação sob estudo.
- Ressecção total da metástase documentada durante a cirurgia e/ou comprovada por RM de crânio no pós-operatório.
- Estudo anatomopatológico confirmando a presença de uma metástase cerebral.
- Paciente capaz de entender e fornecer consentimento assinado para o tratamento.
- Expectativa de sobrevida maior ou igual a três meses.
- Escore na escala de Karnofsky maior ou igual a 60.
- Tratamento realizado até 6 semanas após a ressecção cirúrgica.

Os critérios para exclusão foram: pacientes portadores de formas de doença em sistema nervoso com características difusas tais como metástases de neoplasia pulmonar de pequenas células e linfoma, pacientes com sinais de disseminação leptomeníngea na RM de crânio, pacientes em tratamento sistêmico com quimioterapia.

#### 4.4 TRATAMENTO COM RADIOTERAPIA ESTEREOTÁXICA FRACIONADA

Todos os pacientes encaminhados para consideração de tratamento haviam sido submetidos à remoção cirúrgica de metástase cerebral. Todos os pacientes foram avaliados inicialmente por um neurocirurgião e um radioterapeuta sendo que os exames e informações clínicas eram discutidos em reunião para decisão sobre a indicação do procedimento. O período de tempo entre a cirurgia para a retirada do tumor e o início da SRT foi de uma a oito semanas. Este intervalo de tempo é necessário devido ao período de recuperação da cirurgia para a retirada do tumor e rotinas relacionadas a SRT tais como: avaliações médicas, realização de exames de imagem, liberação do tratamento por operadora de saúde e disponibilidade da clínica para o tratamento.

Para o planejamento do tratamento os pacientes foram submetidos à realização de RM de crânio contrastada obtida em cortes de 1 e 3 mm. Para a imobilização da cabeça, uma máscara termoplástica era confeccionada sob medida para o paciente e montada sobre uma plataforma de fixação craniana para a reprodução das coordenadas cartesianas. (U-PLAST, BrainLab, Munique)

Após o preparo e adaptação da máscara termoplástica, os pacientes realizavam TC contrastada com cortes de 3 mm. As imagens obtidas na TC e RM eram transferidas para a estação de planejamento e inseridas em software do sistema planejamento BrainLab (versões 3.5 a 4.03, BrainLab, Munique, Alemanha). Este sistema realiza a fusão das duas modalidades de imagem e permite a obtenção de imagens tridimensionais dos pacientes. O planejamento do tratamento foi realizado por equipe composta por neurocirurgião, radioterapeuta e físico. O volume-alvo para o tratamento foi definido como sendo a cavidade tumoral acrescida de uma margem de 5 mm. Como as cavidades nem sempre são esféricas, uma margem mínima de 2 mm foi aceita para o planejamento.

Após o planejamento, as coordenadas eram transferidas para o acelerador linear e o paciente era posicionado em decúbito dorsal com a

cabeça fixada à mesa do equipamento. O tratamento foi realizado com o acelerador linear de 6-MV dedicado exclusivamente à SRS (Novalis<sup>®</sup>, Munique, Alemanha). Este equipamento utiliza um conjunto lâminas metálicas que se ajustam ao formato do tumor a ser irradiado permitindo a modulação de cada feixe de radiação direcionado ao tumor (fig. 7). A sessão de irradiação torna-se mais rápida oscilando entre 15 a 25 minutos. Os pacientes submetidos a SRT receberam 20 a 25 Gy em 5 frações diárias de 4 a 5 Gy durante uma semana (figs 8 e 9).

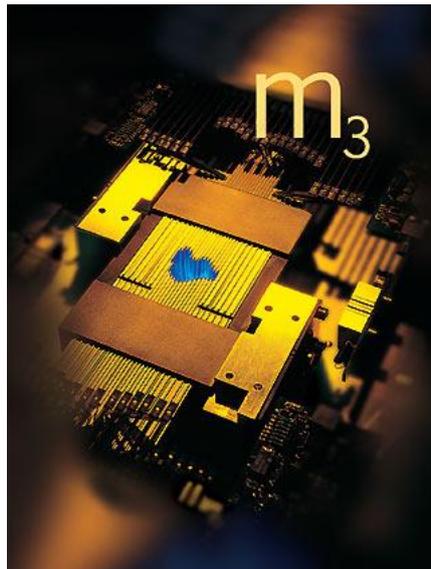


Figura 7 – Sistema utilizado para a modulação dos feixes de radiação no LINAC do tipo Novalis (BrainLab). As lâminas se ajustam conforme o formato do tumor para cada feixe emitido. Imagem cedida pela empresa BrainLab.

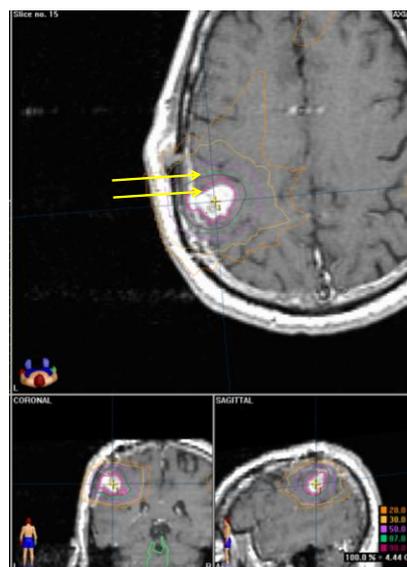


Figura 8 – Planejamento de tratamento de paciente operado por metástase de adenocarcinoma de origem desconhecida. Observa-se a cavidade cirúrgica (em branco) envolvida pelas curvas

de isodose de radiação. As setas amarelas mostram a espessura de tecido cerebral envolvida na margem de radiação.

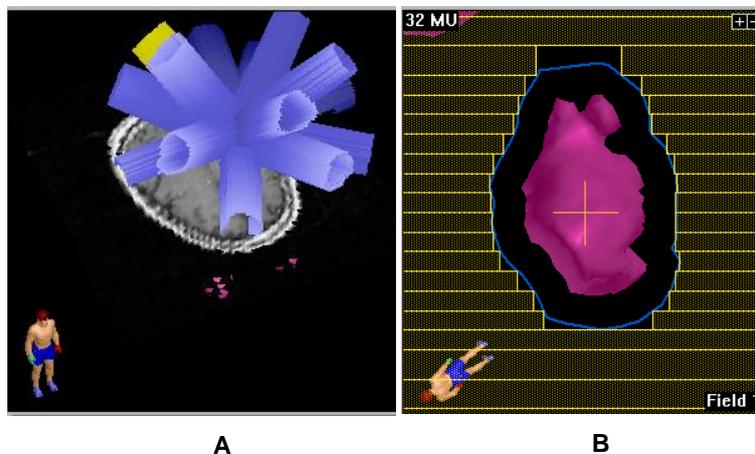


Figura 9 – Planejamento de tratamento do mesmo paciente. A: trajetória dos feixes de radiação modulados pelas lâminas metálicas do equipamento. Esses feixes são direcionados à cavidade delimitada na imagem do paciente. B: imagem do formato das lâminas no momento da irradiação de um dos feixes.

#### 4.5 SEGUIMENTO DOS PACIENTES

O seguimento dos pacientes foi realizado através de avaliações clínicas inicialmente 2 semanas após o tratamento e mensalmente até o fim do primeiro semestre. Posteriormente os retornos foram agendados a cada 3 meses durante 2 anos e, posteriormente semestralmente nos anos seguintes. Pacientes com piora neurológica poderiam ter suas avaliações e exames de imagem antecipados a critério clínico.

Exames de RM de crânio com contraste de Gadolínio foram realizados a cada 2 ou 3 meses durante os primeiros 18 meses e então a cada 6 meses durante os 3 anos subseqüentes passando então para intervalos anuais. As imagens de RM de crânio foram revisadas para se observar a presença de crescimento de tecido tumoral adjacente às cavidades tumorais. A presença de tecido tumoral no interior do campo de irradiação originalmente tratado será considerada recidiva local do tratamento. O padrão de falha do tratamento foi classificado como recidiva regional quando ocorreu disseminação meníngea adjacente à cavidade irradiada. Durante o seguimento de imagem dos pacientes a ocorrência de qualquer imagem considerada como nova metástase

cerebral localizada a mais de 1 cm de distância da cavidade tumoral original tratada foi considerada como recidiva distante.

As datas de último contato clínico, óbito, último exame de imagem, recidiva local e data do surgimento da primeira metástase distante foram obtidos no banco de dados dos pacientes para utilização na análise estatística.

#### 4.6 TRATAMENTO DA PROGRESSÃO DA DOENÇA INTRACRANIANA: UTILIZAÇÃO DA CIRURGIA, SRS E WBRT DE RESGATE

Os pacientes que apresentaram recidiva local com tumores causando efeito expansivo foram submetidos à nova ressecção cirúrgica seguida de WBRT. Pacientes apresentando recidiva regional foram encaminhados para WBRT.

A opção de tratamento para os pacientes que apresentaram recidiva distante foi SRS se o número de novas metástases era menor ou igual a três identificadas na RM de crânio. Caso a RM de crânio apresentasse quatro ou mais novas metástases, o paciente era encaminhado para a WBRT. Além disso, pacientes com expectativa de vida menor que 3 meses decorrente de disseminação da doença sistêmica e classificação de Karnofsky menor ou igual a 60 foram encaminhados para a WBRT.

Para a realização de SRS os pacientes eram admitidos no departamento de radioterapia e submetidos à fixação do aro de estereotaxia do tipo BRW (Radionics, Burlington) ou BrainLAB (BrainLAB, Munique) pelo neurocirurgião responsável. O aro é fixado com a preparação da pele com solução asséptica seguido da infiltração de anestésico local Lidocaína em solução a 0,5%. São utilizados quatro pontos de fixação: dois em região frontal e dois em região occipital. Os parafusos estéreis são então fixados com controle de pressão através de chave adaptada a torquímetro.

Para os pacientes submetidos a SRS dose de radiação e curvas de isodose foram escolhidas durante o planejamento de acordo com o volume e localização da cavidade. Após a irradiação, o aro de estereotaxia era removido pelo neurocirurgião e os pacientes eram liberados com orientações sob acompanhamento da família.

#### 4.7 COMPLICAÇÕES

Todos os pacientes tratados foram avaliados quanto à ocorrência de complicações as quais poderão ser consideradas locais quando forem relacionadas ao tratamento das cavidades ou distantes quando ocorrerem devido ao tratamento de outros tumores fora do campo de radiação da cavidade cirúrgica. Radionecrose foi considerada quando algum paciente desenvolveu sintomatologia neurológica associada a alterações características em exames de RM de crânio e/ou PET. As alterações de imagem sugestivas de recidiva ou complicações foram avaliadas por dois examinadores diferentes: um neurocirurgião e um radioterapeuta da UCLA. Metástases que apresentaram radionecrose sintomática com efeito compressivo cerebral foram removidas cirurgicamente.

#### 4.8 ANÁLISE DOS DADOS

A sobrevida dos pacientes, a taxa de controle local, a taxa de controle distante e a sobrevida livre de WBRT foram calculados utilizando-se o método de Kaplan-Meier. Esse método utiliza períodos de tempo de duração de um evento e permite gerar curvas que mostram, para cada período de tempo plotado no eixo x, a proporção de indivíduos existentes naquele momento. Duas ou mais curvas geradas podem ser comparadas pelo teste Log-rank. A sobrevida global dos pacientes foi calculada como a diferença entre a data do início do tratamento com SRT até o óbito ou último contato clínico. O tempo de sobrevida livre de recidiva local e distante foi calculado utilizando a data do início do tratamento com SRT para a cavidade até o último controle de imagem demonstrando ausência de recidiva local ou distante. Para os pacientes que receberam WBRT de resgate nenhuma data de exame de imagem foi considerada mesmo que disponível, sendo considerada como data final de controle a data de início da WBRT. Este critério foi adotado devido à sobreposição de radiação aplicada em todo o cérebro sobre as cavidades em estudo. A sobrevida livre de realização de WBRT foi calculada utilizando a data do início do tratamento com SRT até a data do início do tratamento com WBRT.

Análise univariada com log-rank para o p-valor foi utilizada para identificação de fatores relacionados à sobrevida e ao controle local. Essas comparações foram realizadas entre dois grupos com diferentes diâmetros dos tumores observados na RM pré-operatória considerando-se metástases  $< 2,5$  cm e  $\geq 2,5$  cm. Este valor foi estipulado a partir da mediana dos diâmetros das metástases neste estudo. Também foram realizadas comparações entre dois grupos com diferentes volumes de cavidades tratadas com SRT considerando-se volumes de cavidades  $< 10$  cm<sup>3</sup> e  $10 \geq$  cm<sup>3</sup>. Este valor foi estipulado baseado em estudo recente que relaciona o volume maior que 10 cm<sup>3</sup> com maior morbidade em tratamento com SRS (BLEDSOE, LINK, STAFFORD *et al.*, 2010). Além dessas comparações, a sobrevida estimada conforme a classificação RPA foi comparada entre os três grupos de pacientes: 1, 2 e 3 utilizando a análise univariada com log-rank, calculando-se a estatística de qui-quadrado.

As curvas referentes a estes dados foram geradas e o nível de significância utilizado foi de 0.05. O software utilizado para a análise estatística foi o Statistica 7.0 da Statsoft.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 PACIENTES ANALISADOS

Entre o período de abril de 1997 e fevereiro de 2002, 24 pacientes foram submetidos à irradiação de leitos tumorais de metástases cerebrais com SRT hipofracionada. O gênero masculino foi observado em 14 (58,3%) pacientes e feminino em 10 (41,7%) pacientes. A idade variou entre 37 e 87 anos com mediana de 53 anos. A classificação conforme faixa etária demonstrou 20 (83,3%) pacientes com idade inferior a 65 anos. Em relação aos tipos histológicos as neoplasias primárias foram: pulmão 8 (33,3%); rim 4 (16,7%); melanoma 4 (16,7%); cólon 3 (12,5%); sarcoma 2 (8,3%); mama 1 (4,2%); estômago 1 (4,2%); adenocarcinoma de origem desconhecida 1 (4,2%). Conforme a classificação funcional, 19 (79,2%) pacientes apresentavam escore de Karnofsky maior ou igual a 70 e 5 (20,8%) apresentavam este escore inferior a 70. A presença de disseminação da doença primária foi observada em 9 (37,5%) pacientes sendo que 15 (62,5%) possuíam doença controlada. Conforme a estratificação na RPA os pacientes foram classificados em classe 1: 11 (45,8%) pacientes; classe 2: 8 (33,3%) pacientes e classe 3: 5 (20,8%) pacientes. Estes valores são mostrados na tabela 2.

Dois pacientes haviam sido submetidos a tratamento de duas cavidades resultando em 26 cavidades tratadas. O diâmetro máximo das metástases antes da remoção cirúrgica variou entre 0,9 e 5,7 cm, com mediana de 2,5 cm. O volume das cavidades irradiadas variou entre 0,59 e 87,11 cm<sup>3</sup>, com mediana de 17,9 cm<sup>3</sup>. A dose total de radiação utilizada variou entre 20 e 25 Gy, com mediana 25 Gy. A isodose de radiação utilizada variou entre 85 e 90%, com mediana de 90%. Estes valores são mostrados na tabela 3

Tabela 2 – Estatística descritiva com informações obtidas sobre os pacientes tratados

<b>Características dos pacientes</b>	<b>Frequências</b>	
<b>Idade</b>		
< 65	20,0	(83,3)
>= 65	4,0	(16,7)
Mediana	53,0	(37 - 87)
<b>Sexo</b>		
F	10,0	(41,7)
M	14,0	(58,3)
<b>Histologia/Origem</b>		
Adenocarcinoma desconhecido	1,0	(4,2)
Mama	1,0	(4,2)
Cólon	3,0	(12,5)
Estômago	1,0	(4,2)
Pulmão	8,0	(33,3)
Melanoma	4,0	(16,7)
Renal	4,0	(16,7)
Sarcoma	2,0	(8,3)
<b>Karnofsky</b>		
>= 70	19,0	(79,2)
< 70	5,0	(20,8)
<b>Presença de doença disseminada</b>		
Não	15,0	(62,5)
Sim	9,0	(37,5)
<b>Numero de metástases cerebrais</b>		
1	16	(66,7)
>1	8	(33,3)
<b>Complicações não relacionadas com a cavidade cirúrgica</b>		
Sim	4,0	(16,7)
Não	18,0	(75,0)
Alteração de imagem assintomática	2,0	(8,3)
<b>Análise de partição de recursos (RPA)</b>		
1	11,0	(45,8)
2	8,0	(33,3)
3	5,0	(20,8)

Tabela 3 – Estatística descritiva com informações obtidas sobre as cavidades

<b>Variável</b>	<b>Mediana</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
<b>Diâmetro Máximo (cm)</b>	2,50	0,90	5,70
<b>Volume (cm<sup>3</sup>)</b>	17,90	0,59	87,11
<b>Dose (Gy)</b>	25	20	25
<b>Iso dose (%)</b>	90	85	90

## 5.2 SEGUIMENTO DOS PACIENTES

Os pacientes foram analisados desde a data de tratamento com SRT até a data de óbito ou último contato clínico. A mediana do seguimento clínico foi de 19 meses, com variação de 2 a 66 meses.

## 5.3 SOBREVIDA GERAL DOS PACIENTES

Do total de pacientes analisados até o final do seguimento (n=24), verificou-se o óbito de 20 pacientes sendo que, nos quatro restantes, esta informação não pode ser confirmada devido à ausência de contato. O período de sobrevida variou de 3 até 58 meses, com mediana de 22 meses. Pelo método de Kaplan-Meier, a sobrevida calculada para o grupo de pacientes foi de 96% e 83% no período respectivo de 6 e 12 meses (Fig. 10).

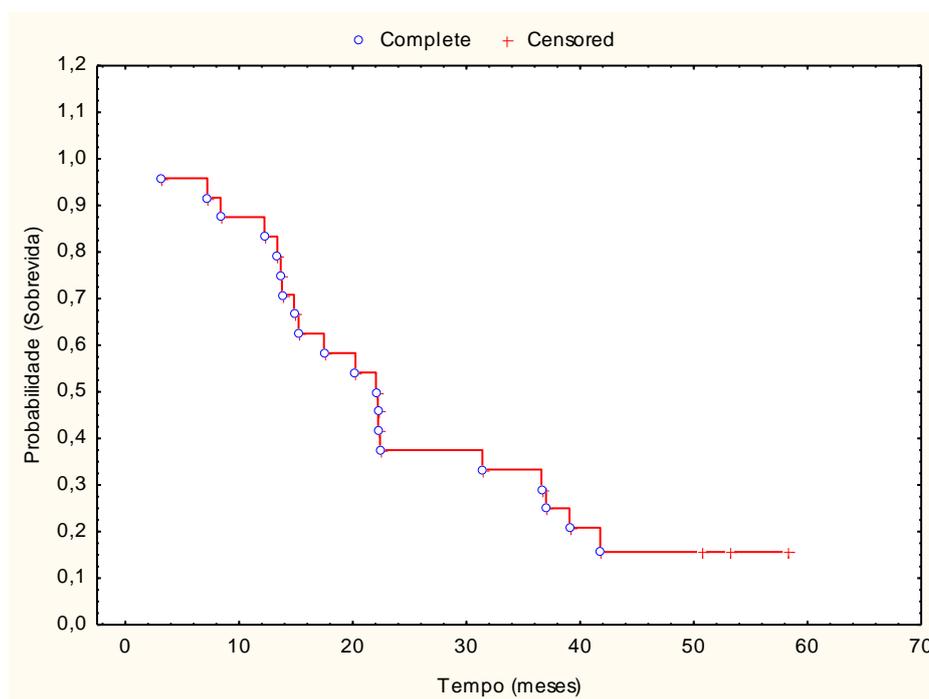


Figura 10 – Estimativa de sobrevida geral dos pacientes obtida pelo método de Kaplan-Meier. A sobrevida calculada para o grupo de pacientes foi de 83% no período de 12 meses.

Em relação às diferentes classes do RPA, foi possível verificar que, para os pacientes do Grupo 1, no período de até 12 meses a sobrevida foi de 91%. Já para os pacientes do Grupo 2, a sobrevida foi de 83% no respectivo período

até 12 meses. O grupo 3, apresentou sobrevida de 80% no período. As estatísticas descritivas sobre a sobrevida dos 3 grupos estão listadas na tabela 4.

Tabela 4 – Número de pacientes (n), mínimo, máximo e mediana de tempo de sobrevida dos grupos classificados segundo RPA.

RPA	n	Mínimo	Máximo	Mediana
1	11	8	58	22
2	8	3	42	14
3	5	15	53	37

Na comparação entre os três grupos de prognóstico, não houve diferenças estatísticas significativas em relação às curvas de sobrevida (Qui quadrado = 3,56748,  $p=0,16803$ ) (fig. 11).

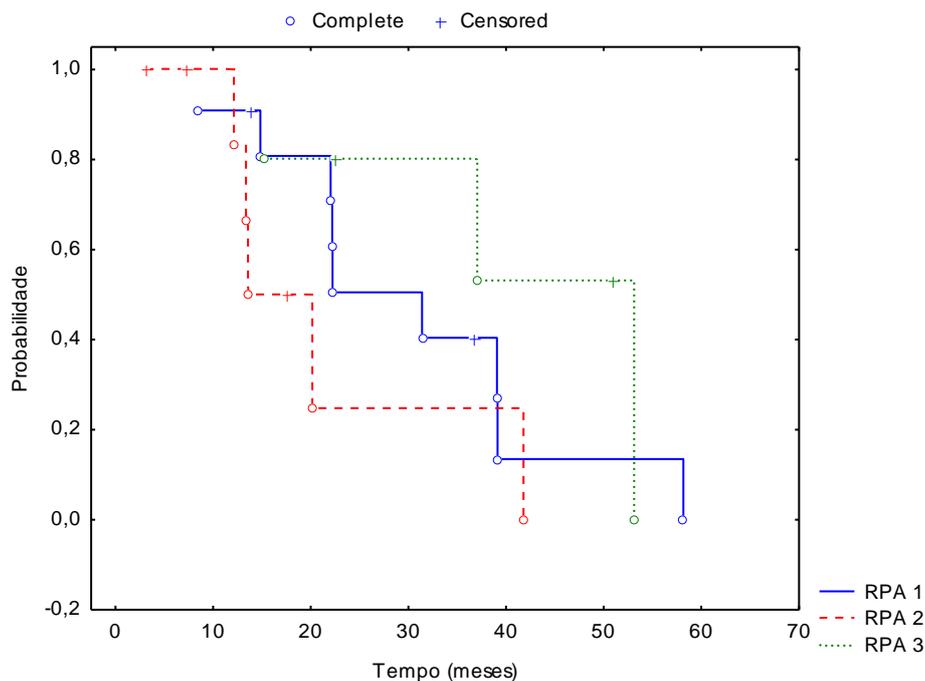


Figura 11 – Representação das curvas de sobrevida dos três grupos do RPA conforme método de Kaplan-Meier. Não houve diferença estatística significativa em relação às curvas de sobrevida. (Qui quadrado = 3,56748,  $p=0,16803$ ).

#### 5.4 COMPARAÇÕES DE SOBREVIDA DOS PACIENTES EM RELAÇÃO AO DIÂMETRO DAS METÁSTASES NO PRÉ-OPERATÓRIO

Foi possível verificar que, para os pacientes portadores de metástases com diâmetros inferiores a 2,5 cm, no período de 6 e 12 meses a sobrevida foi de 89% e 78%, respectivamente. Para os pacientes com diâmetro da cavidade superior ou igual a 2,5 cm, a sobrevida foi de 92% no período respectivo de 6 e 12 meses. O tempo de sobrevida mediana para o grupo com menos de 2,5 cm de diâmetro da cavidade foi 22 meses, com um mínimo de 8 e máximo de 53 meses. No grupo com diâmetro da cavidade maior ou igual a 2,5 cm de diâmetro, o tempo de sobrevida mediana foi de 21 meses, com um mínimo de 3 meses e máximo de 51 meses. Na comparação entre os dois grupos de diâmetros de cavidades, não houve diferenças estatísticas significativas em relação às curvas de sobrevida (Estatística do teste = 0,401922,  $p=0,68774$ ) (fig. 12).

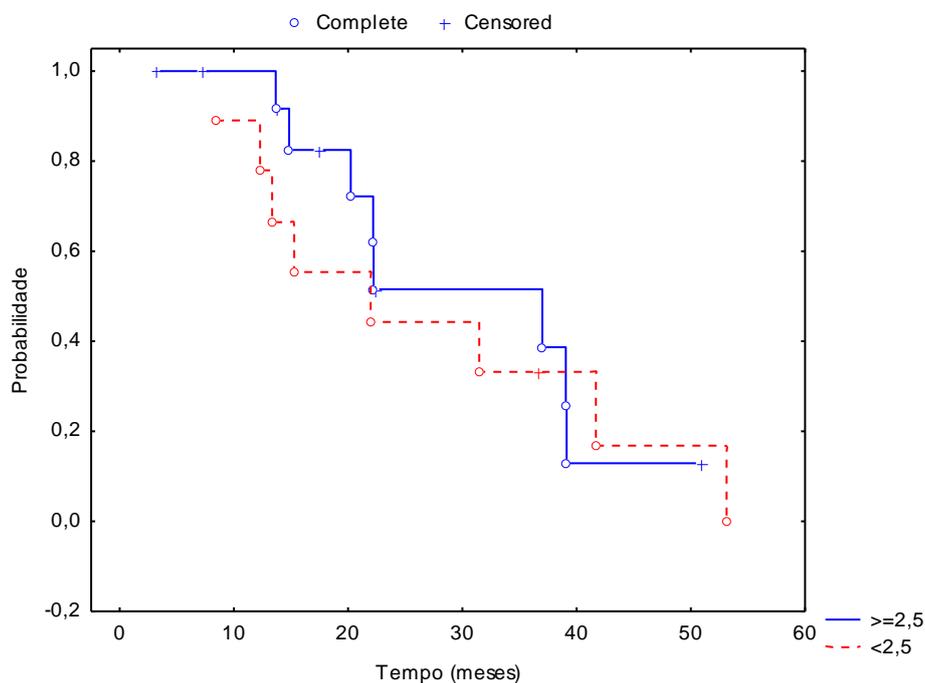


Figura 12 – Representação das curvas de sobrevida dos pacientes para diferentes diâmetros de tumores no pré-operatório conforme método de Kaplan-Meier. Na comparação entre os dois grupos de diâmetros de cavidades, não houve diferenças estatísticas significativas em relação às curvas de sobrevida.

## 5.5 COMPARAÇÕES DE SOBREVIDA DOS PACIENTES EM RELAÇÃO AO VOLUME DAS CAVIDADES

Em relação ao volume da cavidade, foi possível verificar que, para os pacientes com volumes inferiores a  $10 \text{ mm}^3$ , no período de 6 e 12 meses a sobrevida foi de 86% e 71%, respectivamente. Nos pacientes com volume da cavidade superior ou igual a  $10 \text{ cm}^3$ , a sobrevida foi de 92% no período respectivo de 6 e 12 meses. O tempo de sobrevida mediana para o grupo com menos de  $10 \text{ cm}^3$  de volume da cavidade foi 27 meses, com um mínimo de 8 e máximo de 58 meses. No grupo com mais de  $10 \text{ cm}^3$  de volume, o tempo de sobrevida mediana foi de 19 meses, com um mínimo de 3 meses e máximo de 51 meses. Na comparação entre os dois grupos de volumes, não houve diferenças estatísticas significativas em relação às curvas de sobrevida. (Estatística do teste = 0,5692470,  $p=0,56919$ ) (fig. 13).

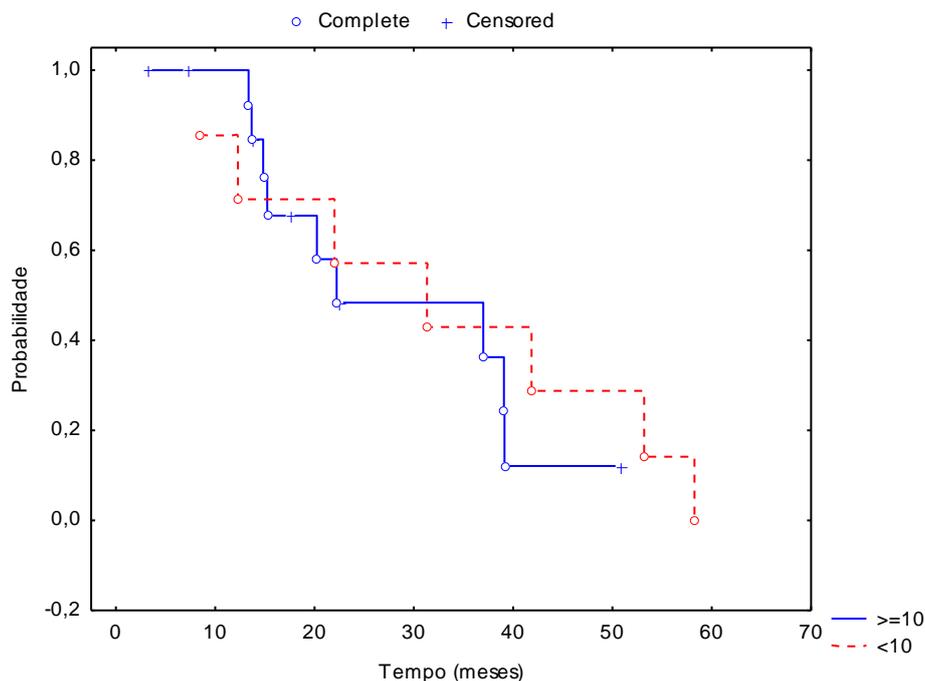


Figura 13 – Representação das curvas de sobrevida dos pacientes para diferentes volumes de cavidades conforme método de Kaplan-Meier. Na comparação entre os dois grupos de volumes, não houve diferença estatística significativa em relação às curvas de sobrevida.

## 5.6 COMPARAÇÕES DE SOBREVIDA DOS PACIENTES EM RELAÇÃO AO NÚMERO DE METÁSTASES NA APRESENTAÇÃO DOS PACIENTES

Foram realizadas comparações em relação à sobrevida dos pacientes conforme o número de metástases cerebrais no momento da apresentação para tratamento neste estudo. Foi possível verificar que para os pacientes com tumores múltiplos, no período de 6 e 12 meses, a sobrevida foi de 86% e 71%, respectivamente. Nos pacientes com tumor único, a sobrevida foi de 93% no período respectivo de 6 e 12 meses. O tempo de sobrevida mediana para o grupo com tumores múltiplos foi 15 meses, com um mínimo de 7 e máximo de 39 meses. Para o grupo com metástases únicas, o tempo de sobrevida mediana foi de 27 meses, com um mínimo de 3 meses e máximo de 58 meses. Na comparação entre os dois grupos de diâmetros, não houve diferenças estatísticas significativas em relação às curvas de sobrevida (Estatística do teste = 1,53,  $p=0,12675$ ) Porém, existe uma tendência à diferença estatística pois o valor P está próximo de 0,10 (fig. 14).

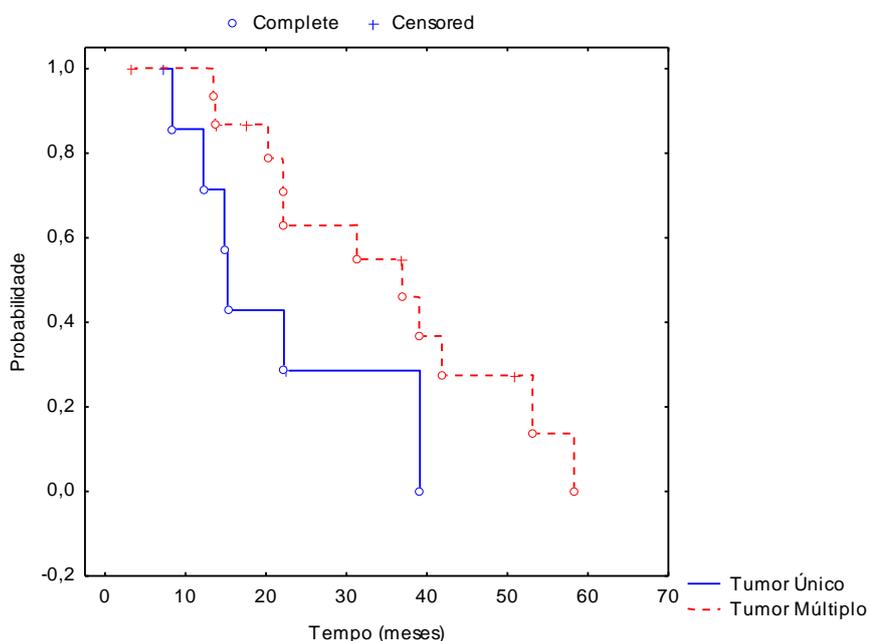


Figura 14 – Representação das curvas de sobrevida dos pacientes portadores de metástases únicas ou múltiplas conforme método de Kaplan-Meier. Na comparação entre os dois grupos de diâmetros, não houve diferença estatística significativa em relação às curvas de sobrevida.

## 5.7 RESPOSTA AO TRATAMENTO: CONTROLE LOCAL

Durante o período de seguimento, entre o total das 26 cavidades tratadas, 5 (19,2%) cavidades haviam apresentado recidiva após o tratamento resultando em controle local global de 80,8% (fig. 15).

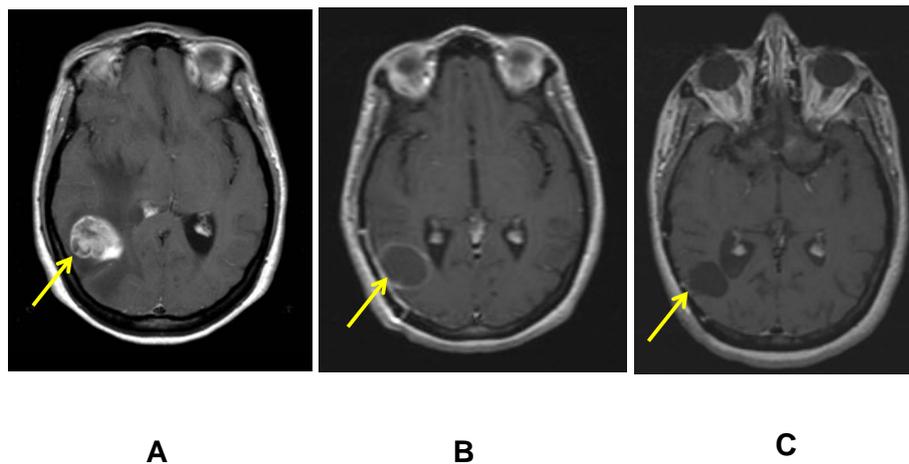


Figura 15 – Imagens de RM de crânio de uma paciente de 42 anos portadora de adenocarcinoma pulmonar. A: metástase cerebral em região temporal posterior. B: Cavidade cirúrgica após a remoção cirúrgica. C: Imagem após 60 meses de seguimento mostrando controle local (ausência de recidiva)

Destas cavidades, 3 (11,5%) apresentaram recidiva local e 2(7,7%) apresentaram recidiva regional. Foi possível verificar que no período de 6 e 12 meses a sobrevida livre de recidiva em cavidade foi de 62% e 46% respectivamente. O tempo mediano de sobrevida livre de recidiva em cavidade foi de 11meses, com um mínimo de 2 e máximo de 58 meses. (Fig. 16)

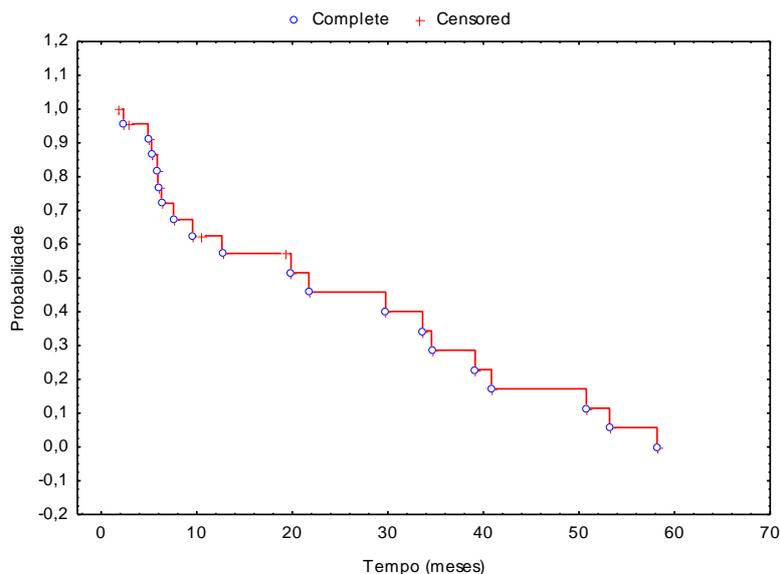


Figura 16 – Estimativa de controle local em cavidade dos pacientes obtido pelo método de Kaplan-Meier. No período de 12 meses a sobrevida livre de recidiva em cavidade foi de 46%.

## 5.8 COMPARAÇÕES DE CONTROLE LOCAL DAS CAVIDADES EM RELAÇÃO AO DIÂMETRO DAS METÁSTASES NO PRÉ-OPERATÓRIO

Foi possível verificar que, para os pacientes com diâmetros inferiores a 2,5 cm, no período de 6 e 12 meses a sobrevida foi de 64% e 45%, respectivamente. Nos pacientes com diâmetro da cavidade superior ou igual a 2,5 cm, a sobrevida foi de 57% e 43% no período respectivo de 6 e 12 meses. O tempo de sobrevida mediana livre de recorrência local para o grupo com menos de 2,5 cm de diâmetro da cavidade foi 10 meses, com um mínimo de 4 e máximo de 53 meses. Para o grupo com mais de 2,5 cm de diâmetro, o tempo de sobrevida mediana livre de recorrência local foi de 12 meses, com um mínimo de 2 meses e máximo de 51 meses. Na comparação entre os dois grupos de diâmetros, não houve diferenças estatísticas significativas em relação às curvas de sobrevida (Estatística do teste = -1,06,  $p=0,28725$ ) (fig. 17).

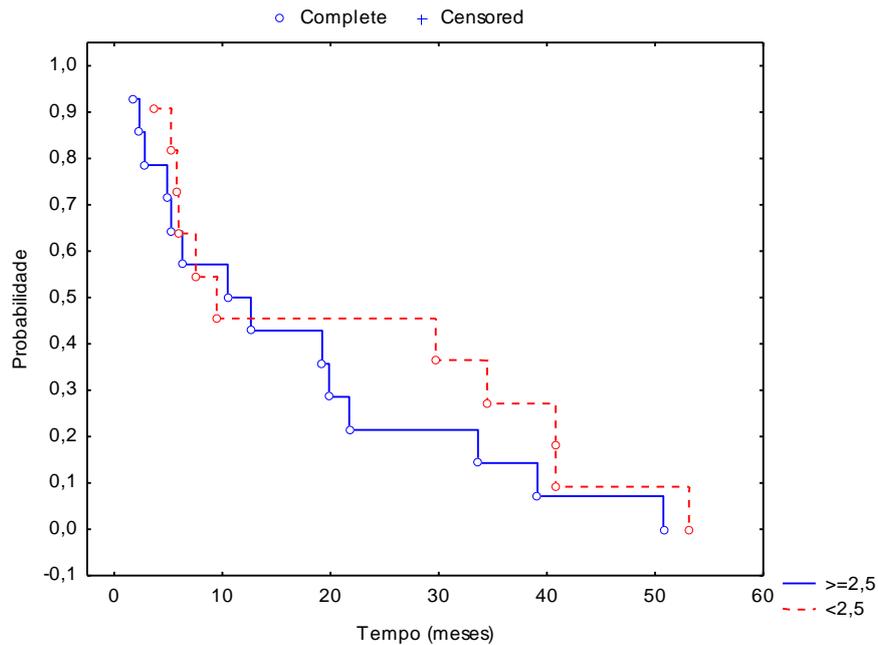


Figura 17 – Representação das curvas de controle local dos pacientes para diferentes diâmetros de tumores no pré-operatório conforme método de Kaplan-Meier. Na comparação entre os dois grupos de diâmetros, não houve diferença estatística significativa em relação às curvas de sobrevida.

## 5.9 COMPARAÇÕES DE CONTROLE LOCAL EM RELAÇÃO AO VOLUME DAS CAVIDADES

Em relação ao volume da cavidade, foi possível verificar que, para os pacientes com volumes superiores ou iguais  $10 \text{ cm}^3$ , no período de 6 e 12 meses a sobrevida livre de recorrência local foi de 63% e 38%, respectivamente. Para os pacientes com volumes inferiores a  $10 \text{ cm}^3$ , a sobrevida livre de recorrência local foi de 63% e 50% no período respectivo de 6 e 12 meses. O tempo de sobrevida mediana livre de recorrência local para o grupo com menos de  $10 \text{ mm}^3$  de volume da cavidade foi 19 meses, com um mínimo de 4 e máximo de 58 meses. No grupo com mais de  $10 \text{ mm}^3$  de volume, o tempo de sobrevida mediana livre de recorrência local foi de 10 meses, com um mínimo de 2 meses e máximo de 51 meses. Na comparação entre os dois grupos de volumes, não houve diferenças estatísticas significativas em relação às curvas de sobrevida (Estatística do teste = 1,41,  $p=0,15766$ ) (fig. 18).

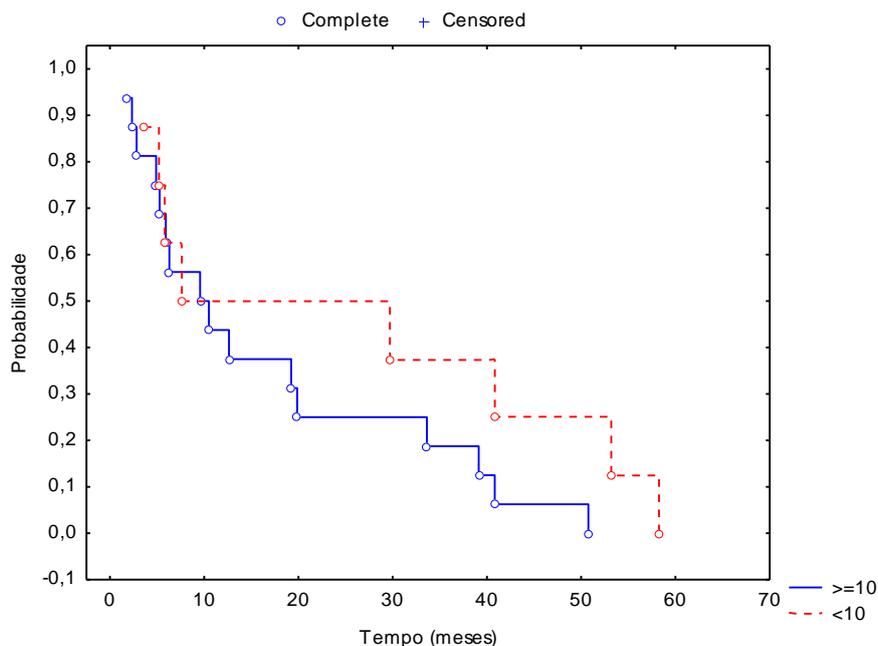


Figura 18 – Representação das curvas de controle local dos pacientes para diferentes volumes de cavidades conforme método de Kaplan-Meier. Na comparação entre os dois grupos de volumes, não houve diferença estatística significativa em relação às curvas de sobrevida.

#### 5.10 COMPARAÇÕES DE CONTROLE LOCAL EM RELAÇÃO NÚMERO DE METÁSTASES NA APRESENTAÇÃO DOS PACIENTES

Em relação ao número de metástases cerebrais diagnosticadas no momento da apresentação dos pacientes, foi possível verificar que, para os pacientes com metástases múltiplas, no período de 6 e 12 meses, a sobrevida livre de recorrência local foi de 75% e 38%. Nos pacientes com metástases únicas, a sobrevida livre de recorrência local foi de 61% e 50% no período respectivo de 6 e 12 meses. Na comparação entre os dois grupos de pacientes, não houve diferenças estatísticas significativas em relação às curvas de sobrevida (Estatística do teste = 1,11,  $p=0,26679$ ). O tempo de sobrevida livre de recorrência local mediana para o grupo com metástases múltiplas foi 9 meses, com um mínimo de 5 e máximo de 39 meses. No grupo tumor portador de metástase única, o tempo de sobrevida livre de recorrência local mediana foi de 17 meses, com um mínimo de 2 meses e máximo de 58 meses (fig. 19).

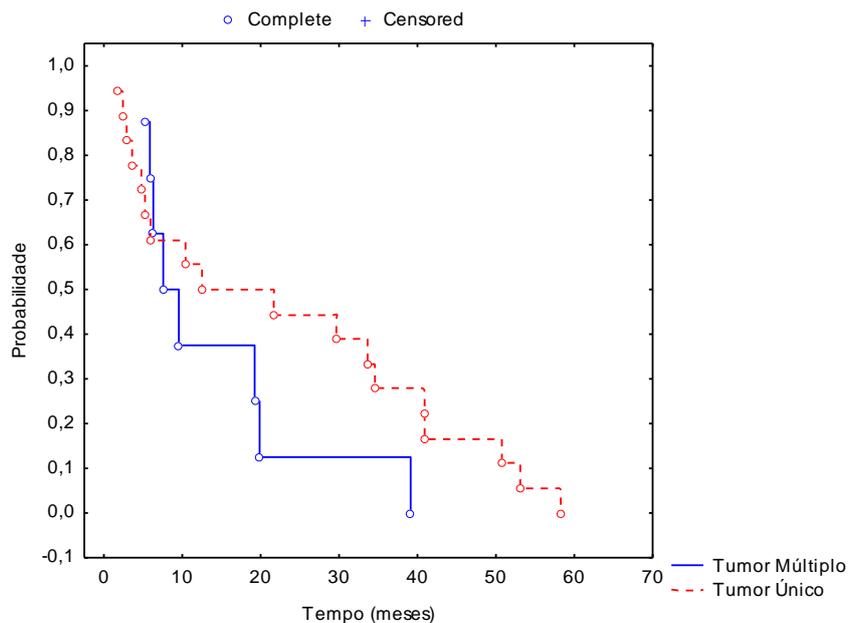


Figura 19 – Representação das curvas de controle local dos pacientes portadores de metástases únicas ou múltiplas conforme método de Kaplan-Meier. Na comparação entre os dois grupos de pacientes, não houve diferenças estatísticas significativas em relação às curvas de sobrevida.

### 5.11 RESPOSTA AO TRATAMENTO: CONTROLE DISTANTE

Entre o total de pacientes incluídos no estudo, 17 (70,8%) apresentaram recidiva distante durante o seguimento (fig. 20).

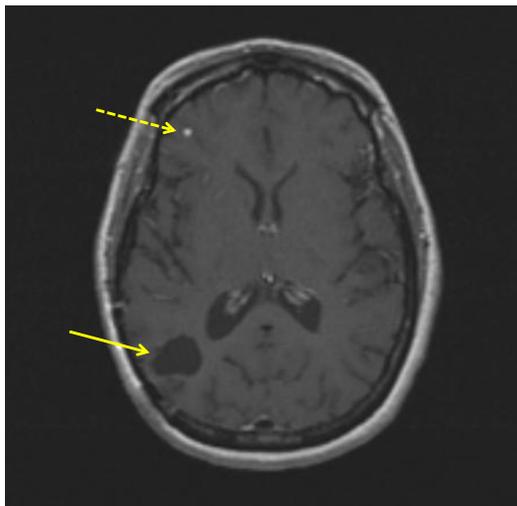


Figura 20 – Imagem de RM de seguimento 6 meses após o tratamento de uma paciente portadora de neoplasia pulmonar. A: cavidade tratada com SRT hipofracionada sem sinais de recidiva (seta contínua). B: Pequena metástase em região frontal direita – recidiva distante (seta interrompida)

Foi possível verificar que no período de 6 e 12 meses a sobrevida livre de recidiva distante foi de 42% e 17%, respectivamente. A mediana do tempo de sobrevida livre de recorrência distante foi de 6 meses, com um mínimo de 1 e máximo de 53 meses. (Figura 21)

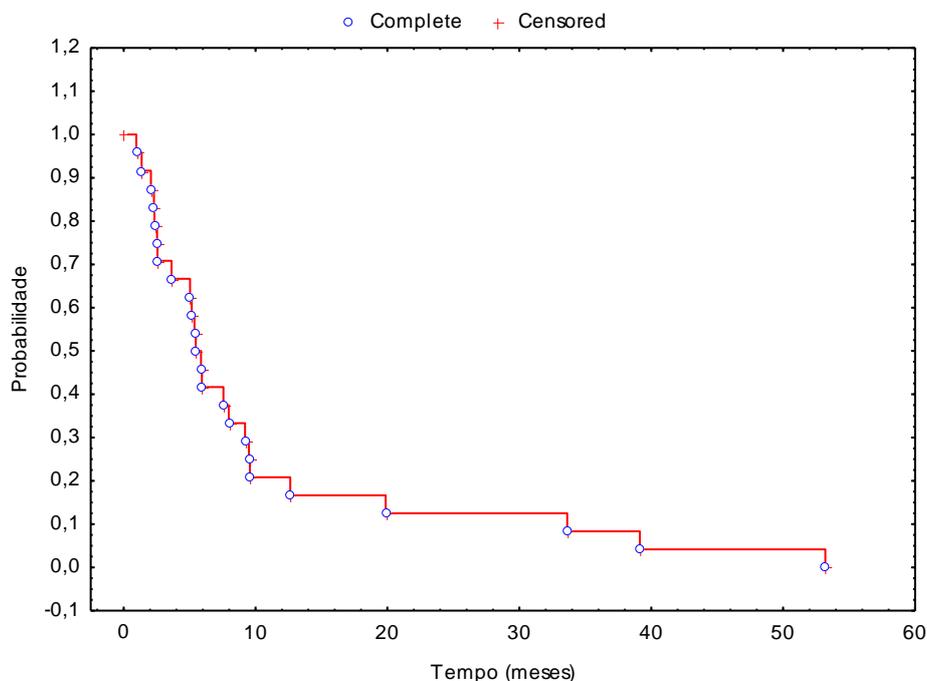


Figura 21 – Representação da curva de controle distante dos pacientes conforme método de Kaplan-Meier. No período de 12 meses a sobrevida livre de recidiva distante foi de 17%.

## 5.12 TRATAMENTO DA RECIDIVA

Os dois pacientes que apresentaram recidiva regional com disseminação meníngea foram tratados com WBRT. Entre os três pacientes que apresentaram recidiva local um foi submetido à nova remoção cirúrgica, outro à WBRT e um paciente apresentou óbito logo em seguida devido à disseminação da doença primária não recebendo novos tratamentos.

Entre os 17 pacientes que apresentaram recidiva distante, 9 foram tratados com uma ou mais sessões de SRS. Dois outros pacientes tiveram indicação de WBRT devido ao descontrole da doença metastática intracraniana mas optaram por realizar sessões de SRS para evitar efeitos adversos da WBRT. Finalmente, 6 pacientes foram encaminhados à WBRT devido ao elevado número de novas metástases que surgiram durante o seguimento.

Considerando os 3 pacientes que foram submetidos à WBRT para tratamento da recidiva local na cavidade, o total de pacientes submetidos à WBRT durante o seguimento foi. 9 (37,5%). Assim, 15 (62,5%) dos pacientes não realizaram WBRT. Foi possível verificar que no período de 6 e 12 meses a sobrevida livre de WBRT foi de 71% e 54%, respectivamente. O tempo de sobrevida mediana de sobrevida livre de WBRT para o grupo foi de 13 meses, com um mínimo de 2 e máximo de 66 meses. (fig. 22)

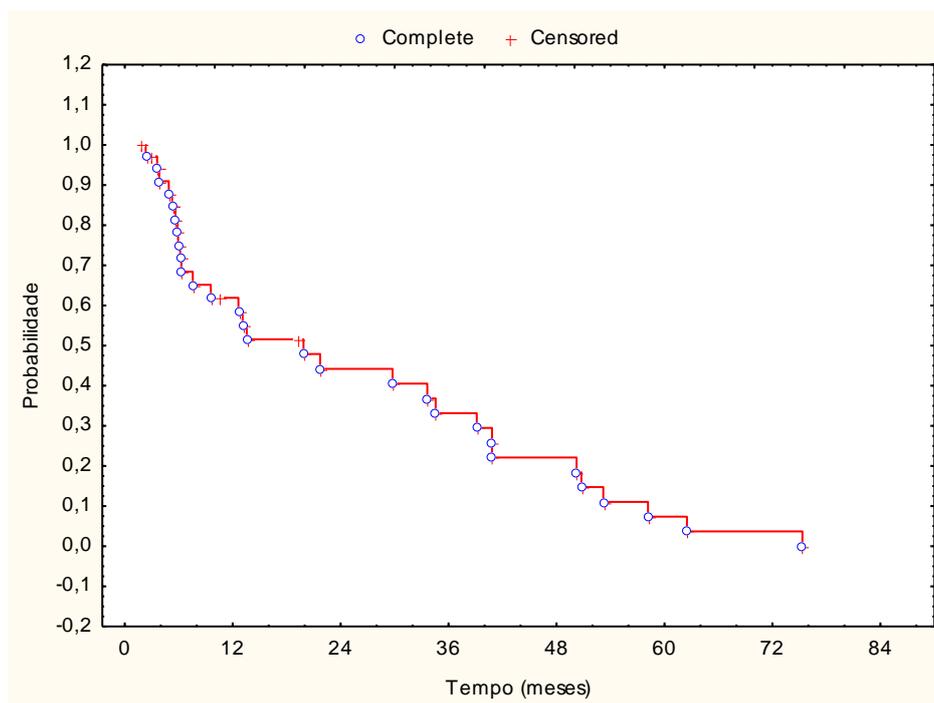


Figura 22 – Representação da curva de sobrevida livre de WBRT para os pacientes conforme método de Kaplan-Meier. No período de 12 meses a sobrevida livre de WBRT foi de 54%.

### 5.13 COMPLICAÇÕES DO TRATAMENTO

As complicações do tratamento podem ser divididas naquelas relacionadas ao tratamento da cavidade e aquelas relacionadas aos tratamentos utilizados para as metástases distantes. Entre o total de pacientes estudados, apenas 1 (4,2%) apresentou radionecrose sintomática junto à cavidade tratada a qual apresentava 87,1 cm<sup>3</sup>. Tratava-se de um paciente do sexo masculino de 43 anos portador de melanoma o qual desenvolveu, após o tratamento, crises convulsivas e comprometimento cognitivo. Houve melhora

dos sintomas após a utilização de corticosteróides. Outros 2 (8,3%) pacientes portadores de metástase de adenocarcinoma de cólon apresentaram imagem com características de radionecrose sem sintomas neurológicos. Os volumes das cavidades destes pacientes era 33,5 cm<sup>3</sup> e 5,3 cm<sup>3</sup>.

Complicações relacionadas à recidiva distante ocorreram em maior número. Estes eventos podem ser divididos entre os sintomáticos e assintomáticos. Essas complicações ocorreram devido à realização de SRS em novas metástases sendo que, entre o número total de pacientes tratados (n=24), radionecrose sintomática ocorreu em 6 (25%) pacientes (fig. 23).

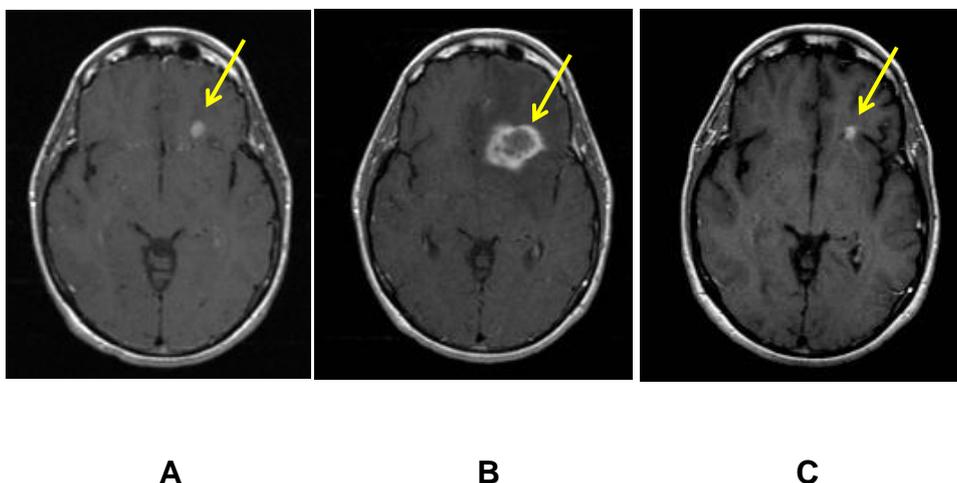


Figura 23 – Imagem de RM de crânio de seguimento após SRT em leito operatório (não mostrado). A: imagem de recidiva distante submetida à SRS. B: radionecrose com edema perilesional 5 meses após o tratamento. C: melhora em radionecrose após 6 meses com tratamento clínico e uso de corticosteróides.

Houve a necessidade de abordagem cirúrgica para remoção de radionecrose em 5 (20,8%) destes pacientes sendo que, em um deles, houve piora permanente em função motora e de nervos cranianos decorrente do ato cirúrgico. Radionecrose assintomática foi observada em 1 (4,2%) paciente.

## 6 DISCUSSÃO

### 6.1. SOBREVIDA DOS PACIENTES

Um relevante achado da amostra estudada foi uma elevada sobrevida dos pacientes submetidos ao tratamento com período mediano de 22 meses. Os valores de sobrevida encontrados na literatura variam conforme as técnicas de tratamento utilizadas e o número de tumores presentes no cérebro no momento da apresentação. A sobrevida relatada para os pacientes portadores de metástases únicas varia conforme as seguintes técnicas de tratamento: ressecção cirúrgica: variando entre 8 e 14 meses (BINDAL, SAWAYA *et al.*, 1993; NUSSBAUM, DJALILIAN *et al.*, 1996; PAEK, AUDU *et al.*, 2005); ressecção cirúrgica associada à WBRT: 10 meses (PATCHELL, TIBBS *et al.*, 1990); aqueles tratados apenas com WBRT: 4,9 meses (ANDREWS, SCOTT *et al.*, 2004); WBRT associada a reforço com SRS: 6,5 meses (ANDREWS, SCOTT *et al.*, 2004).

Para grupos de pacientes que não foram selecionados quanto à presença de metástases únicas, a sobrevida variou conforme a técnica de tratamento. Para ressecção cirúrgica: variando entre 9 e 14 meses (BINDAL, SAWAYA *et al.*, 1993; PAEK, AUDU *et al.*, 2005); WBRT seguida de reforço de SRS: variando entre 3,6 e 14 meses (AUCHTER, LAMOND *et al.*, 1996; LI, YU *et al.*, 2000); SRS exclusiva: 9,3 meses (LI, YU *et al.*, 2000) e WBRT exclusiva: 5,7 meses (LI, YU *et al.*, 2000).

A análise dos resultados de trabalhos realizados especificamente sobre a aplicação de radiação localizada em cavidades cirúrgicas de metástases cerebrais revela sobrevida variando entre 8,9 e 17,6 meses (tabela 5).

Tabela 5: Comparação dos dados do estudo com publicações similares disponíveis na literatura. NM: Não menciona no trabalho.

Autor e ano	N	Técnica	Mediana de Seguimento (meses)	Utilização prévia da WBRT	Inclusão de cavidades com tumor residual
Kim et al, 2006	79	SRS	NM	Todos	NM
Soltys et al, 2008	72	SRS ou SRT hipofracionada	8,1	Não	Sim
Mathieu et al, 2008	40	SRS	13	Alguns casos	Sim
Quigley et al, 2008	32	SRS	14	Não	Sim
Karlovits et al, 2009	52	SRS	13	Não	Sim
Jagannathan et al, 2009	47	SRS	14	Alguns casos	Não
Do et al, 2009	30	SRS ou SRT hipofracionada	NM	Não	Sim
Roberge et al, 2009	27	SRS	NM	Todos	Sim
Hwang et al, 2010	43	SRS	NM	Não	Sim
Presente Estudo	24	SRT hipofracionada	19	Não	Não

Autor e ano	Volume Mediana (cm3)	Controle Local (%)	Controle Distante (%)	Sobrevida Mediana (meses)	Complicação em cavidade (%)	Necessidade de realizar WBRT após tratamento(%)
Kim et al, 2006	NM	94,6	NM	17	3,8	-
Soltys et al, 2008	7,7	86	49	15,1	9,7	19
Mathieu et al, 2008	11	73	46	13	5,4	16
Quigley et al, 2008	3,4	93,8	72	16,4	NM	28
Karlovits et al, 2009	3,85	92,3	56	15	NM	30,7
Jagannathan et al, 2009	10,5	94	28	12	NM	28
Do et al, 2009	NM	88	37	NM	NM	47%
Roberge et al, 2009	11,8	96,3	NM	17,6	3,7	-
Hwang et al, 2010	NM	72	NM	15	NM	NM
Presente Estudo	17,9	80,8	17	22	4,2	37,5

A grande variabilidade em sobrevidas observadas nos estudos pode ocorrer devido a heterogeneidade de prognósticos dos pacientes. A classificação RPA estratifica os pacientes conforme a presença de doença disseminada, idade e capacidade funcional de Karnofsky. A partir da utilização desta classificação em pacientes portadores de metástases, alguns estudos passaram a observar as classes I e II do RPA como sendo de melhor prognóstico (TENDULKAR, LIU *et al.*, 2006; RADES, BOHLEN *et al.*, 2007; LUTTERBACH, CYRON *et al.*, 2008). No presente estudo, a grande maioria dos pacientes foi classificada como classe I e II do RPA com 19 (79,1%) do total da amostra. Apesar deste achado, a comparação entre as sobrevidas dos pacientes classificados conforme o RPA, não revelou diferença significativa entre as três classes. Este fato pode ser explicado pelo reduzido número de pacientes na amostra embora o estudo de (KIM, ELLIS *et al.*, 2006) sobre SRS em leito tumoral em 72 pacientes portadores de metástases cerebrais tenha igualmente mostrado ausência de diferença estatística entre as classes do RPA.

Em relação à comparação entre o grupo de pacientes com tumores únicos e tumores múltiplos ocorreu uma tendência estatística para maior sobrevida para os pacientes com tumores únicos no presente estudo. O tempo de sobrevida mediana para o grupo de pacientes com tumores múltiplos e únicos foi de 15 e 27 meses, respectivamente. A ausência de significância estatística deste resultado pode ser correlacionada com o tamanho reduzido da amostra do estudo. A presença de metástase cerebral solitária no momento do diagnóstico foi relacionada à maior sobrevida estatisticamente significativa em estudo envolvendo uma grande amostra de 740 pacientes (HALL, DJALILIAN *et al.*, 2000). Entre os estudos que demonstraram os resultados de radiação localizada em leito tumoral em metástases cerebrais, dois trabalhos observaram a melhor sobrevida para os pacientes portadores de metástases únicas. É relevante mencionar que estes estudos foram realizados pelo mesmo grupo sendo que a primeira publicação contava com uma amostra de 32 pacientes a qual apresentou uma tendência estatística. No estudo realizado um ano após, com amostra de 52 pacientes, este dado alcançou diferença significativa (QUIGLEY, FUHRER *et al.*, 2008; KARLOVITS, QUIGLEY *et al.*, 2009).

Outras duas comparações entre sobrevida dos pacientes foram realizadas no presente estudo: diâmetros das metástases antes da ressecção cirúrgica e os volumes de tratamento das cavidades. Nenhuma das duas variáveis causou diferença significativa na sobrevida da amostra. Quigley *et al.* (2008) utilizaram SRS para o tratamento de cavidades metastáticas e observaram, em análise multivariada, que o grupo de pacientes portadores de cavidades de menor volume foram correlacionados com maior sobrevida.

A partir do momento que se torna possível obter grupos de pacientes com maior sobrevida, torna-se possível estimar com maior exatidão os efeitos dos tratamentos localmente utilizados para as metástases cerebrais. O número de pacientes incluídos neste trabalho com doença sistêmica controlada foi de 15 (62,5%) e pode ter contribuído para a maior sobrevida encontrada. Este fato permitiu um maior tempo de seguimento clínico e de imagem dos pacientes com mediana de 19 meses a qual também figura como a mais elevada dentre os trabalhos disponíveis encontrados sobre este tema (Tabela 5)

Outra explicação para a melhor sobrevida dos pacientes neste estudo é o fato de que a amostra foi obtida em um grande centro universitário dos Estados Unidos. Estes locais são procurados por pacientes com idades mais jovens e à procura de novas opções terapêuticas. A observação deste fato foi confirmada em estudo sobre o perfil populacional dos pacientes que realizam tratamento de neoplasias primárias do sistema nervoso naquele país (CHANG, PARNEY, HUANG *et al.*, 2005).

## 6.2. TRATAMENTO DAS CAVIDADES E CONTROLE LOCAL

A invasão microscópica de células metastáticas junto às paredes da cavidade cirúrgica é responsável pela recidiva do tumor localmente e requer alguma forma de tratamento complementar. Quando se utiliza radiação localizada nestas cavidades, uma importante questão é qual o tipo de técnica utilizar: dose única ou fracionada. De acordo com Larson, Flickinger e Loeffler (1993), o tipo de tecido que forma as metástases apresentaria resposta similar ao tratamento com utilização de dose única, fracionada ou hipofracionada. Esses autores afirmam que as células em regime de hipóxia presentes na

periferia das metástases podem não receber dose de radiação suficiente para o tratamento e que o fracionamento de dose poderia produzir ação letal sobre estas células (LARSON, FLICKINGER e LOEFFLER, 1993).

No presente estudo, a utilização de SRT hipofracionada em leitos tumorais evitou a recidiva local em 80.8% das cavidades submetidas a tratamento. De acordo com as curvas de Kaplan-Meier a sobrevida livre de recidiva local foi de 62% e 46% em 6 e 12 meses, respectivamente. A comparação desses resultados pode ser realizada com os obtidos com a WBRT. Quando utilizada no pós-operatório de metástases cerebrais, esta técnica produz efeito terapêutico local em 80% a 90% das cavidades cirúrgicas (PATCHELL, TIBBS *et al.*, 1990; PATCHELL, TIBBS *et al.*, 1998).

Um dos principais critérios de inclusão do estudo foi a seleção de pacientes que não haviam realizado a WBRT e que seriam seguidos, após a irradiação local da cavidade, até o momento em que a recorrência na cavidade ou em outros locais do cérebro fossem indicação de WBRT. Assim, para a comparação do controle local obtido no presente estudo com os resultados obtidos na literatura sobre a irradiação localizada de cavidades cirúrgicas de metástases cerebrais, deve-se incluir apenas os estudos que utilizaram critérios similares.

A taxa de controle local em leito operatório de metástases utilizando-se SRS sem WBRT prévia varia de 72% a 93% (QUIGLEY, FUHRER *et al.*, 2008; KARLOVITS, QUIGLEY *et al.*, 2009; HWANG, ABOZED *et al.*, 2010) (tabela 5) Embora esses três estudos tenham permitido a inclusão de pacientes sem remoção completa do tumor, a taxa de controle local foi similar à obtida no presente estudo.

Soltys *et al.* (2008) utilizando o sistema Cyberknife obtiveram taxa de controle local de 86% das cavidades tratadas com dose única (SRS) ou SRT hipofracionada. A sobrevida livre de recorrência local observada por estes autores foi de 88% e 79% em 6 e 12 meses, respectivamente (SOLTYS, ADLER *et al.*, 2008). Uma provável explicação para o resultado superior observado por estes autores pode ser o reduzido período de seguimento dos pacientes com mediana de 8,1 meses. Assim, os casos que apresentariam recorrência local podem não ter sido observados e relatados no estudo. O método de Kaplan-Meier pode fornecer uma melhor curva de sobrevida em

grupos de pacientes que não possuem seguimento adequado. Ainda, no trabalho destes autores, não é possível separar os resultados obtidos com dose única ou hipofracionada.

O trabalho realizado por Do *et al.* (2009) obteve 88% de controle local utilizando SRS ou SRT hipofracionada. A sobrevida livre de recorrência local foi de 82% em 12 meses (DO, PEZNER *et al.*, 2009). A utilização de margem de radiação de 2 a 3 milímetros pode ter causado o melhor controle local devido a maior extensão de tecido cerebral incluído no campo de radiação. Este fenômeno foi também relatado por Soltys *et al.* (2008) que observaram maior controle local com o aumento da margem de irradiação nas cavidades tratadas.

Foi realizada comparação entre o grupo de pacientes portadores de metástase cerebral única ou múltipla e não foi observada diferença estatística em relação ao controle local do tratamento. Este resultado é esperado considerando-se que a presença de múltiplas metástases não causaria diferença no efeito da radiação aplicada individualmente.

Em relação às comparações realizadas entre o diâmetro dos tumores antes da ressecção e o volume das cavidades irradiadas, não foram observadas diferenças significativas em relação ao controle local no presente estudo. Os achados de dois estudos realizados sobre a utilização de SRS em cavidades tumorais de metástases cerebrais corroboram estes resultados (MATHIEU, KONDZIOLKA *et al.*, 2008; KARLOVITS, QUIGLEY *et al.*, 2009).

O estudo realizado por Hasegawa *et al.* (2003) utilizando SRS exclusiva em metástases cerebrais para evitar WBRT, demonstrou que existe correlação entre maiores volumes das metástases com maior chance de recidiva local. Outro estudo utilizando SRS em cavidades cirúrgicas de metástases cerebrais observou maior número de recorrências locais em cavidades de maior volume (JAGANNATHAN, YEN *et al.*, 2009).

Patel *et al.* (2009) realizaram estudo com 570 pacientes operados por metástases cerebrais os quais não haviam recebido radioterapia complementar (WBRT). O grupo de pacientes com metástases maiores que 9,7 cm<sup>3</sup> apresentaram maior risco de recorrência local sendo recomendada WBRT precoce para estes pacientes.

Contudo, o volume mediano de 17,9 cm<sup>3</sup> observado da amostra do presente estudo é o maior quando comparado com os estudos sobre irradiação

de leito operatório de metástases cerebrais verificados na literatura (tabela 5) Considerando-se que a taxa de controle local obtido é similar à literatura, pode-se sugerir que a técnica de tratamento proposta neste estudo pode ser aplicada a cavidades de maiores volumes.

No presente estudo ocorreu 1 (4,2%) caso de complicação local em cavidade com necessidade de tratamento devido à sintomas clínicos. Este achado está em concordância com a literatura. A incidência de radionecrose em metástases cerebrais não removidas cirurgicamente e submetidas à SRT hipofracionada varia entre 4,3% e 6,3% (NAKAYAMA, TOKUUYE *et al.*, 2004; LINDVALL, BERGSTROM *et al.*, 2005).

Dois estudos mostram a incidência de complicações locais em cavidades cirúrgicas submetidas a irradiação localizada. Mathieu *et al.* (2008) utilizando SRS obtiveram 5,4% de radionecrose sintomática. Soltys *et al.* (2008) observaram 9,7% de complicações com a utilização de Cyberknife em pacientes tratados com SRS ou SRT hipofracionada.

O paciente que desenvolveu complicação local no presente estudo possuía a cavidade tratada com o maior volume dentre os casos incluídos no estudo com 87,1 cm<sup>3</sup>. A associação entre maior volume de tratamento e incidência de complicações relacionadas à irradiação localizada é conceito amplamente utilizado na prática médica sendo demonstrada estatisticamente na literatura. (FLICKINGER, LUNSFORD, KONDZIOLKA *et al.*, 1992; VOGES, TREUER *et al.*, 1996)

### 6.3 JUSTIFICATIVA DA NÃO UTILIZAÇÃO DA WBRT. IMPACTO NO CONTROLE DISTANTE DA DOENÇA EM SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Segundo Welzel *et al.* (2008) os pacientes portadores de metástases cerebrais têm uma relativa tendência ao desenvolvimento de piora cognitiva após a utilização de WBRT quando comparados com pacientes submetidos à WBRT profilática devido à outras patologias (WELZEL, FLECKENSTEIN *et al.*, 2008). Estes autores destacam também que as disfunções cognitivas decorrentes da WBRT têm início precocemente logo nos primeiros dias de

tratamento.

O presente trabalho se insere em uma tendência de se evitar a utilização inicial da WBRT em pacientes portadores de metástases cerebrais. Durante o seguimento, 15 (62,5%) pacientes não realizaram WBRT incluindo dois pacientes que recusaram esta forma de tratamento e foram tratados com múltiplas sessões de SRS e cirurgias. No período de 12 meses a sobrevida livre de WBRT foi estimada em 54%. Estes resultados são similares aos observados em trabalhos que utilizaram irradiação localizada em cavidades cirúrgicas para evitar WBRT. Nestes estudos observa-se que é possível evitar a WBRT em 53% a 81% dos pacientes (QUIGLEY, FUHRER *et al.*, 2008; SOLTYS, ADLER *et al.*, 2008; DO, PEZNER *et al.*, 2009; KARLOVITS, QUIGLEY *et al.*, 2009) (QUIGLEY, FUHRER *et al.*, 2008).

Uma consequência da omissão da WBRT no tratamento inicial das metástases é a maior possibilidade de ocorrência de novas metástases em outras localizações no cérebro. No presente estudo, 17 (70,8%) pacientes apresentaram recidiva distante durante o seguimento. A estimativa de sobrevida livre de recidiva distante foi de apenas 17% em 12 meses. Outros estudos que utilizaram SRS ou SRT para tratamento de cavidades cirúrgicas de metástases cerebrais evitando a WBRT obtiveram recorrência distante em 28% a 63% dos pacientes (QUIGLEY, FUHRER *et al.*, 2008; SOLTYS, ADLER *et al.*, 2008; DO, PEZNER *et al.*, 2009; KARLOVITS, QUIGLEY *et al.*, 2009). A explicação para a maior taxa de recidiva distante no presente estudo é o maior tempo médio de seguimento e maior sobrevida dos pacientes na amostra uma vez que espera-se um número crescente de metástases em outros locais do cérebro com o passar do tempo (NAKAYA, HAYASHI, IZAWA *et al.*, 2006). relataram que, entre os pacientes que necessitaram novas sessões de SRS para tratamento de novas metástases cerebrais de neoplasia de mama, 12% apresentaram a recidiva nos primeiros 2 meses e 50% nos primeiros 6 meses.

Devido ao fato de que as novas metástases distantes no cérebro também necessitam tratamento, complicações podem estar associadas a este evento. Observou-se radionecrose com o surgimento de sintomas neurológicos em 6 (25%) dos pacientes. Vale à pena ressaltar que, nestes pacientes, houve a necessidade de utilização de terapias tais como o uso de corticosteróides e ressecção cirúrgica as quais também ocasionam complicações. O uso

prolongado de corticosteróides é associado a alterações sistêmicas e um destes pacientes desenvolveu seqüela neurológica decorrente da abordagem cirúrgica de uma metástase localizada junto ao tronco cerebral.

O estudo de Jagannathan et al. (2009) é o único realizado sobre SRS em leito tumoral que mostra o número de pacientes que apresentam complicações relacionadas às metástases distantes. Estes autores observaram dois pacientes com necessidade de nova cirurgia e cinco pacientes com necessidade de utilização de corticosteróides devido à radionecrose. Considerando estes pacientes como complicações do tratamento, a incidência de complicações distantes é estimada em 14,9% (JAGANNATHAN, SHERMAN *et al.*, 2007).

#### 6.4 APLICABILIDADE DOS RESULTADOS DO ESTUDO E DEFINIÇÃO DE GRUPO DE PACIENTES BENEFICIADOS COM ESTA TÉCNICA

Sempre que possível, a remoção cirúrgica das metástases cerebrais pode beneficiar o tratamento e aumentar a sobrevida (PAEK, AUDU *et al.*, 2005). Além disso, a eliminação dos tumores sólidos produz uma cavidade que possui a tendência de reduzir seu volume pela compressão do próprio tecido cerebral adjacente. Esta redução volumétrica favorece a utilização de técnicas de radiação localizada tais como a SRS, SRT ou SRT hipofracionada. As vantagens da escolha de SRS seriam a duração do tratamento em um único dia e a possibilidade de tratar, na mesma sessão, outras metástases cerebrais que porventura existam no momento do diagnóstico. O benefício da aplicação da SRT seria para o tratamento de cavidades de maior volume uma vez que o fracionamento de dose favorece um melhor efeito local em células malignas e pode reduzir a incidência de complicações.

O menor número de frações com maior dose de radiação como utilizado no presente estudo produziu, nas cavidades tratadas, adequado controle local e reduzido número de complicações relacionadas às cavidades. Estes resultados foram obtidos em um grupo de pacientes com uma mediana de volumes das cavidades superior aos observados em outros estudos. Uma

vantagem da técnica hipofracionada em relação ao fracionamento convencional é a menor duração do tratamento que ocorre em 5 dias. Tal fato pode beneficiar alguns pacientes já debilitados e que, normalmente, possuem reduzido tempo de sobrevida.

Porém, as técnicas de irradiação localizada direcionam os feixes de radiação para uma área delimitada evitando a irradiação de outros tecidos. Quando se combina estas técnicas com a não utilização de WBRT, espera-se um elevado número de novos tumores à distância da cavidade cirúrgica. Estes novos tumores produzirão sintomas neurológicos e podem apresentar complicações relacionadas às terapias utilizadas ocasionando limitações funcionais aos pacientes. Assim, questiona-se se a eliminação da WBRT para todos os pacientes pode ser associada à melhor qualidade de vida. No presente estudo apenas 29,2% dos pacientes ficou livre de alguma forma de terapia relacionada à recidiva distante. Vale à pena ressaltar que novos procedimentos cirúrgicos que possam ser necessários para o tratamento de novos tumores podem trazer grande stress para alguns pacientes.

Neste contexto, alguns estudos reforçam a utilização da WBRT como complemento no tratamento das metástases cerebrais. Welzel *et al.* (2008) recomendam que a WBRT não deve ser evitada para estes pacientes pois o comprometimento cognitivo associado seria restrito à memória verbal relacionada às palavras e abstrações relacionadas à linguagem (WELZEL, FLECKENSTEIN *et al.*, 2008). Segundo Stafinski *et al.* (2006), a associação de SRS à WBRT melhora o controle local de pacientes portadores de metástases únicas. Além disso, esta associação promove melhora em sobrevida e independência funcional dos pacientes. Conforme Shehata *et al.* (2004), a complementação da SRS com WBRT foi o fator mais significativo associado ao controle local das metástases em análise multivariada (SHEHATA, YOUNG *et al.*, 2004).

Portanto, para os pacientes submetidos à ressecção de metástases cerebrais, a opção inicial de tratamento poderia ser a WBRT e utilizar a SRS na eventualidade de recidiva local conforme descrito por Kim *et al.* (2006) ou como reforço local na cavidade para evitar recidiva de acordo com o trabalho de Roberge *et al.* (2009). Este tipo de proposta pode reduzir o número de novas metástases e aumentar o controle local. Nos dois estudos citados, a taxa de

controle local foi 94% e 96,3% respectivamente com estimativa de 94% de controle local em 2 anos no estudo de (KIM, ELLIS *et al.*, 2006)(ROBERGE, PETRECCA *et al.*, 2009)

No presente estudo, observa-se alguns pacientes com evolução clínica variável. Um paciente portador de neoplasia renal de 55 anos que recusou a WBRT devido ao fato de ser matemático e julgar inaceitável a possibilidade de desenvolver défict cognitivo, realizou durante a vida 9 outras sessões de tratamento com SRS e uma ressecção cirúrgica para 32 novas metástases. Contudo, uma paciente de 42 anos portadora de neoplasia pulmonar necessitou de apenas duas sessões de SRS para duas novas metástases e apresentou 60 meses de seguimento com excelente qualidade de vida.

De acordo com os resultados do presente estudo, quando se opta pela utilização da SRT hipofracionada em leito operatório de metástases cerebrais, alguns critérios podem ser considerados quando se deseja evitar a WBRT inicialmente. Assim, os pacientes para os quais a retirada da WBRT evitaria dano cognitivo sem causar o descontrole da doença cerebral distante deveriam possuir:

- Reduzido número de metástases cerebrais identificadas no início do tratamento, preferencialmente, uma única metástase.
- Neoplasias primárias menos agressivas e radiosensíveis.
- Grau I na classificação do RPA (sem doença sistêmica, idade inferior a 65 anos e Karnofsky maior que 70)
- Evitar volumes de cavidades excessivamente grandes

## 7 CONCLUSÕES:

Nos pacientes submetidos a SRT hipofracionada em cavidades cirúrgicas de metástases cerebrais observou-se elevada sobrevida mediana dos pacientes com o valor de 22 meses.

O controle local da doença é observado na maioria das cavidades submetidas a tratamento (80,8%) com aceitável incidência de radionecrose (4,2%). Porém, a estimativa de controle local em 12 meses é de cerca de 50%.

O diâmetro da metástase antes da ressecção cirúrgica e o volume da cavidade irradiada não causaram diferença em controle local ou sobrevida. Porém, os pacientes portadores de mais de uma metástase cerebral no início do tratamento apresentam tendência a pior sobrevida.

Com a utilização desta técnica, pode-se evitar a WBRT em 62,5% dos pacientes durante o seguimento. Porém, a ausência de irradiação no restante do cérebro causou elevada recidiva nos locais distantes das cavidades (70,8%)

A elevada incidência de novas metástases que ocorreram em outros locais do cérebro foram relacionadas a complicações proporcionalmente elevadas ocorrendo em 25% dos pacientes.

## REFERÊNCIAS

AMER, M. H.; AL-SARRAF, M.; BAKER, L. H. VAITKEVICIUS, V. K. Malignant melanoma and central nervous system metastases: incidence, diagnosis, treatment and survival. **Cancer**, v.42, n.2, Aug, p.660-8. 1978.

ANDREWS, D. W.; SCOTT, C. B.; SPERDUTO, P. W.; FLANDERS, A. E.; GASPAR, L. E.; SCHELL, M. C.; WERNER-WASIK, M.; DEMAS, W.; RYU, J.; BAHARY, J. P.; SOUHAMI, L.; ROTMAN, M.; MEHTA, M. P. CURRAN, W. J., JR. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. **Lancet**, v.363, n.9422, May 22, p.1665-72. 2004.

ANDREWS, D. W.; WERNER-WASIK, M.; DEN, R. B.; PAEK, S. H.; DOWNES-PHILLIPS, B.; WILLCOX, T. O.; BEDNARZ, G.; MALTENFORT, M.; EVANS, J. J. CURRAN, W. J., JR. Toward dose optimization for fractionated stereotactic radiotherapy for acoustic neuromas: comparison of two dose cohorts. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v.74, n.2, Jun 1, p.419-26. 2009.

AOYAMA, H.; SHIRATO, H.; TAGO, M.; NAKAGAWA, K.; TOYODA, T.; HATANO, K.; KENJYO, M.; OYA, N.; HIROTA, S.; SHIOURA, H.; KUNIEDA, E.; INOMATA, T.; HAYAKAWA, K.; KATOH, N. KOBASHI, G. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. **JAMA**, v.295, n.21, Jun 7, p.2483-91. 2006.

AOYAMA, H.; TAGO, M.; KATO, N.; TOYODA, T.; KENJYO, M.; HIROTA, S.; SHIOURA, H.; INOMATA, T.; KUNIEDA, E.; HAYAKAWA, K.; NAKAGAWA, K.; KOBASHI, G. SHIRATO, H. Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v.68, n.5, Aug 1, p.1388-95. 2007.

ARNOLD, S. M. PATCHELL, R. A. Diagnosis and management of brain metastases. **Hematol Oncol Clin North Am**, v.15, n.6, Dec, p.1085-107, vii. 2001.

AUCHTER, R. M.; LAMOND, J. P.; ALEXANDER, E.; BUATTI, J. M.; CHAPPELL, R.; FRIEDMAN, W. A.; KINSELLA, T. J.; LEVIN, A. B.; NOYES, W. R.; SCHULTZ, C. J.; LOEFFLER, J. S. MEHTA, M. P. A multiinstitutional outcome and prognostic factor analysis of radiosurgery for resectable single brain metastasis. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v.35, n.1, Apr 1, p.27-35. 1996.

BAHL, G.; WHITE, G.; ALKSNE, J.; VEMURI, L. SPEAR, M. A. Focal radiation therapy of brain metastases after complete surgical resection. **Med Oncol**, v.23, n.3, p.317-24. 2006.

BARKER, F. G., 2ND. Craniotomy for the resection of metastatic brain tumors in the U.S., 1988-2000: decreasing mortality and the effect of provider caseload. **Cancer**, v.100, n.5, Mar 1, p.999-1007. 2004.

BARNHOLTZ-SLOAN, J. S.; SLOAN, A. E.; DAVIS, F. G.; VIGNEAU, F. D.; LAI, P. SAWAYA, R. E. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. **J Clin Oncol**, v.22, n.14, Jul 15, p.2865-72. 2004.

BAUMERT, B. G.; RUTTEN, I.; DEHING-OBERIJE, C.; TWIJNSTRA, A.; DIRX, M. J.; DEBOUGNOUX-HUPPERTZ, R. M.; LAMBIN, P. KUBAT, B. A pathology-based substrate for target definition in radiosurgery of brain metastases. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v.66, n.1, Sep 1, p.187-94. 2006.

BEZJAK, A.; ADAM, J.; BARTON, R.; PANZARELLA, T.; LAPERRIERE, N.; WONG, C. S.; MASON, W.; BUCKLEY, C.; LEVIN, W.; MCLEAN, M.; WU, J. S.; SIA, M. KIRKBRIDE, P. Symptom response after palliative radiotherapy for patients with brain metastases. **Eur J Cancer**, v.38, n.4, Mar, p.487-96. 2002.

BINDAL, R. K.; SAWAYA, R.; LEAVENS, M. E. LEE, J. J. Surgical treatment of multiple brain metastases. **J Neurosurg**, v.79, n.2, Aug, p.210-6. 1993.

BJARNGARD, B. E. Radiation therapy and SI units. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v.7, n.2, Feb, p.283-5. 1981.

BLATT, D. R.; FRIEDMAN, W. A.; BOVA, F. J.; THEELE, D. P. MICKLE, J. P. Temporal characteristics of radiosurgical lesions in an animal model. **J Neurosurg**, v.80, n.6, Jun, p.1046-55. 1994.

BLEDSE, J. M.; LINK, M. J.; STAFFORD, S. L.; PARK, P. J. POLLOCK, B. E. Radiosurgery for large-volume (> 10 cm<sup>3</sup>) benign meningiomas. **J Neurosurg**, v.112, n.5, May, p.951-6. 2010.

BLONIGEN, B. J.; STEINMETZ, R. D.; LEVIN, L.; LAMBA, M. A.; WARNICK, R. E. BRENNEMAN, J. C. Irradiated volume as a predictor of brain radionecrosis after linear accelerator stereotactic radiosurgery. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v.77, n.4, Jul 15, p.996-1001. 2010.

BOOGERD, W.; DALESIO, O.; BAIS, E. M. VAN DER SANDE, J. J. Response of brain metastases from breast cancer to systemic chemotherapy. **Cancer**, v.69, n.4, Feb 15, p.972-80. 1992.

BRENNER, D. J.; MARTEL, M. K. HALL, E. J. Fractionated regimens for stereotactic radiotherapy of recurrent tumors in the brain. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v.21, n.3, Aug, p.819-24. 1991.

- BYRNE, T. N.; CASCINO, T. L. POSNER, J. B. Brain metastasis from melanoma. **J Neurooncol**, v.1, n.4, p.313-7. 1983.
- CAIRNCROSS, J. G.; CHERNIK, N. L.; KIM, J. H. POSNER, J. B. Sterilization of cerebral metastases by radiation therapy. **Neurology**, v.29, n.9 Pt 1, Sep, p.1195-202. 1979.
- CAIRNCROSS, J. G.; KIM, J. H. POSNER, J. B. Radiation therapy for brain metastases. **Ann Neurol**, v.7, n.6, Jun, p.529-41. 1980.
- CASCINO, T. L.; BYRNE, T. N.; DECK, M. D. POSNER, J. B. Intra-arterial BCNU in the treatment of metastatic brain tumors. **J Neurooncol**, v.1, n.3, p.211-8. 1983.
- CHAMBERS, A. F.; GROOM, A. C. MACDONALD, I. C. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. **Nat Rev Cancer**, v.2, n.8, Aug, p.563-72. 2002.
- CHANG, E. L.; WEFEL, J. S.; HESS, K. R.; ALLEN, P. K.; LANG, F. F.; KORNGUTH, D. G.; ARBUCKLE, R. B.; SWINT, J. M.; SHIU, A. S.; MAOR, M. H. MEYERS, C. A. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. **Lancet Oncol**, v.10, n.11, Nov, p.1037-44. 2009.
- CHANG, S. D. ADLER, J. R., JR. Current treatment of patients with multiple brain metastases. **Neurosurg Focus**, v.9, n.2, p.e5. 2000.
- CHANG, S. D.; MURPHY, M.; GEIS, P.; MARTIN, D. P.; HANCOCK, S. L.; DOTY, J. R. ADLER, J. R., JR. Clinical experience with image-guided robotic radiosurgery (the Cyberknife) in the treatment of brain and spinal cord tumors. **Neurol Med Chir (Tokyo)**, v.38, n.11, Nov, p.780-3. 1998.
- CHANG, S. M.; PARNEY, I. F.; HUANG, W.; ANDERSON, F. A., JR.; ASHER, A. L.; BERNSTEIN, M.; LILLEHEI, K. O.; BREM, H.; BERGER, M. S. LAWS, E. R. Patterns of care for adults with newly diagnosed malignant glioma. **JAMA**, v.293, n.5, Feb 2, p.557-64. 2005.
- CHAO, J. H.; PHILLIPS, R. NICKSON, J. J. Roentgen-ray therapy of cerebral metastases. **Cancer**, v.7, n.4, Jul, p.682-9. 1954.
- CHAO, S. T.; SUH, J. H.; RAJA, S.; LEE, S. Y. BARNETT, G. The sensitivity and specificity of FDG PET in distinguishing recurrent brain tumor from radionecrosis in patients treated with stereotactic radiosurgery. **Int J Cancer**, v.96, n.3, Jun 20, p.191-7. 2001.
- CHEN, J. C.; PETROVICH, Z.; GIANNOTTA, S. L.; YU, C. APUZZO, M. L. Radiosurgical salvage therapy for patients presenting with recurrence of metastatic disease to the brain. **Neurosurgery**, v.46, n.4, Apr, p.860-6; discussion 866-7. 2000.
- CHEN, W. Clinical applications of PET in brain tumors. **J Nucl Med**, v.48, n.9, Sep, p.1468-81. 2007.
- 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 metastases: incidence of intracranial progression and salvage radiotherapy. **J Neurooncol**, v.61, n.2, Jan, p.143-9. 2003.

CLOUSTON, P. D.; DEANGELIS, L. M. POSNER, J. B. The spectrum of neurological disease in patients with systemic cancer. **Ann Neurol**, v.31, n.3, Mar, p.268-73. 1992.

COUCKE, P. A.; ZOUHAIR, A.; OZSAHIN, M.; DE TRIBOLET, N. MIRIMANOFF, R. O. Focalized external radiotherapy for resected solitary brain metastasis: does the dogma stand? **Radiother Oncol**, v.47, n.1, Apr, p.99-101. 1998.

COUTARD, H. The Results and Methods of Treatment of Cancer by Radiation. **Ann Surg**, v.106, n.4, Oct, p.584-98. 1937.

CROMPTON, N. E. Programmed cellular response to ionizing radiation damage. **Acta Oncol**, v.37, n.2, p.129-42. 1998.

CROSSEN, J. R.; GARWOOD, D.; GLATSTEIN, E. NEUWELT, E. A. Neurobehavioral sequelae of cranial irradiation in adults: a review of radiation-induced encephalopathy. **J Clin Oncol**, v.12, n.3, Mar, p.627-42. 1994.

DANIEL, P. M. Observations on the Pathology of Metastatic Tumours in the Nervous System. **Proc R Soc Med**, v.57, Dec, p.1151-3. 1964.

DE SALLES, A. A.; HARIZ, M.; BAJADA, C. L.; GOETSCH, S.; BERGENHEIM, T.; SELCH, M.; HOLLY, F. E.; SOLBERG, T. BECKER, D. P. Comparison between radiosurgery and stereotactic fractionated radiation for the treatment of brain metastases. **Acta Neurochir Suppl (Wien)**, v.58, p.115-8. 1993.

DEANGELIS, L. M.; DELATTRE, J. Y. POSNER, J. B. Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. **Neurology**, v.39, n.6, Jun, p.789-96. 1989.

DEANGELIS, L. M.; MANDELL, L. R.; THALER, H. T.; KIMMEL, D. W.; GALICICH, J. H.; FUKS, Z. POSNER, J. B. The role of postoperative radiotherapy after resection of single brain metastases. **Neurosurgery**, v.24, n.6, Jun, p.798-805. 1989.

DELATTRE, J. Y.; KROL, G.; THALER, H. T. POSNER, J. B. Distribution of brain metastases. **Arch Neurol**, v.45, n.7, Jul, p.741-4. 1988.

DIBIASE, S. J.; CHIN, L. S. MA, L. Influence of gamma knife radiosurgery on the quality of life in patients with brain metastases. **Am J Clin Oncol**, v.25, n.2, Apr, p.131-4. 2002.

DO, L.; PEZNER, R.; RADANY, E.; LIU, A.; STAUD, C. BADIE, B. Resection followed by stereotactic radiosurgery to resection cavity for intracranial metastases. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v.73, n.2, Feb 1, p.486-91. 2009.

FIDLER, I. J.; YANO, S.; ZHANG, R. D.; FUJIMAKI, T. BUCANA, C. D. The seed and soil hypothesis: vascularisation and brain metastases. **Lancet Oncol**, v.3, n.1, Jan, p.53-7. 2002.

FLICKINGER, J. C.; KONDZIOŁKA, D.; MAITZ, A. H. LUNSFORD, L. D. Gamma knife radiosurgery of imaging-diagnosed intracranial meningioma. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v.56, n.3, Jul 1, p.801-6. 2003.

FLICKINGER, J. C.; LUNSFORD, L. D.; KONDZIOŁKA, D.; MAITZ, A. H.; EPSTEIN, A. H.; SIMONS, S. R. WU, A. Radiosurgery and brain tolerance: an analysis of neurodiagnostic imaging changes

after gamma knife radiosurgery for arteriovenous malformations. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v.23, n.1, p.19-26. 1992.

FORTIN, D.; GENDRON, C.; BOUDRIAS, M. GARANT, M. P. Enhanced chemotherapy delivery by intraarterial infusion and blood-brain barrier disruption in the treatment of cerebral metastasis. **Cancer**, v.109, n.4, Feb 15, p.751-60. 2007.

FRIEDMAN, W. A. BOVA, F. J. The University of Florida radiosurgery system. **Surg Neurol**, v.32, n.5, Nov, p.334-42. 1989.

FRYTAK, S.; EARNEST, F. T.; O'NEILL, B. P.; LEE, R. E.; CREAGAN, E. T. TRAUTMANN, J. C. Magnetic resonance imaging for neurotoxicity in long-term survivors of carcinoma. **Mayo Clin Proc**, v.60, n.12, Dec, p.803-12. 1985.

FRYTAK, S.; SHAW, J. N.; O'NEILL, B. P.; LEE, R. E.; EAGAN, R. T.; SHAW, E. G.; RICHARDSON, R. L.; COLES, D. T. JETT, J. R. Leukoencephalopathy in small cell lung cancer patients receiving prophylactic cranial irradiation. **Am J Clin Oncol**, v.12, n.1, Feb, p.27-33. 1989.

FUENTES, S.; DELSANTI, C.; METELLUS, P.; PERAGUT, J. C.; GRISOLI, F. REGIS, J. Brainstem metastases: management using gamma knife radiosurgery. **Neurosurgery**, v.58, n.1, Jan, p.37-42; discussion 37-42. 2006.

FUJITA, A.; FUKUOKA, S.; TAKABATAKE, H.; TAGAKI, S. SEKINE, K. Combination chemotherapy of cisplatin, ifosfamide, and irinotecan with rhG-CSF support in patients with brain metastases from non-small cell lung cancer. **Oncology**, v.59, n.4, Nov, p.291-5. 2000.

GALICICH, J. H.; SUNDARESAN, N. THALER, H. T. Surgical treatment of single brain metastasis. Evaluation of results by computerized tomography scanning. **J Neurosurg**, v.53, n.1, Jul, p.63-7. 1980.

GASPAR, L.; SCOTT, C.; ROTMAN, M.; ASBELL, S.; PHILLIPS, T.; WASSERMAN, T.; MCKENNA, W. G. BYHARDT, R. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v.37, n.4, Mar 1, p.745-51. 1997.

GAVRILOVIC, I. T. POSNER, J. B. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. **J Neurooncol**, v.75, n.1, Oct, p.5-14. 2005.

HAHN, C. A.; ZHOU, S. M.; RAYNOR, R.; TISCH, A.; LIGHT, K.; SHAFMAN, T.; WONG, T.; KIRKPATRICK, J.; TURKINGTON, T.; HOLLIS, D. MARKS, L. B. Dose-dependent effects of radiation therapy on cerebral blood flow, metabolism, and neurocognitive dysfunction. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v.73, n.4, Mar 15, p.1082-7. 2009.

HALL, W. A.; DJALILIAN, H. R.; NUSSBAUM, E. S. CHO, K. H. Long-term survival with metastatic cancer to the brain. **Med Oncol**, v.17, n.4, Nov, p.279-86. 2000.

HASEGAWA, T.; KONDZIOLKA, D.; FLICKINGER, J. C.; GERMANWALA, A. LUNSFORD, L. D. Brain metastases treated with radiosurgery alone: an alternative to whole brain radiotherapy? **Neurosurgery**, v.52, n.6, Jun, p.1318-26; discussion 1326. 2003.

HENDRICKSON, F. R. The optimum schedule for palliative radiotherapy for metastatic brain cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v.2, n.1-2, Jan-Feb, p.165-8. 1977.

HENZEL, M.; HAMM, K.; GROSS, M. W.; SURBER, G.; KLEINERT, G.; FAILING, T.; SITTE, H.; STRASSMANN, G. ENGENHART-CABILLIC, R. Fractionated stereotactic radiotherapy of glomus jugulare tumors. Local control, toxicity, symptomatology, and quality of life. **Strahlenther Onkol**, v.183, n.10, Oct, p.557-62. 2007.

HUSSAIN, A.; BROWN, P. D.; STAFFORD, S. L. POLLOCK, B. E. Stereotactic radiosurgery for brainstem metastases: Survival, tumor control, and patient outcomes. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v.67, n.2, Feb 1, p.521-4. 2007.

HWANG, S. W.; ABOZED, M. M.; HALE, A.; EISENBERG, R. L.; DVORAK, T.; YAO, K.; PFANNL, R.; MIGNANO, J.; ZHU, J. J.; PRICE, L. L.; STRAUSS, G. M. WU, J. K. Adjuvant Gamma Knife radiosurgery following surgical resection of brain metastases: a 9-year retrospective cohort study. **J Neurooncol**, v.98, n.1, May, p.77-82. 2010.

IMPERATO, J. P.; PALEOLOGOS, N. A. VICK, N. A. Effects of treatment on long-term survivors with malignant astrocytomas. **Ann Neurol**, v.28, n.6, Dec, p.818-22. 1990.

JAGANNATHAN, J.; SHERMAN, J. H.; MEHTA, G. U. CHIN, L. S. Radiobiology of brain metastasis: applications in stereotactic radiosurgery. **Neurosurg Focus**, v.22, n.3, p.E4. 2007.

JAGANNATHAN, J.; YEN, C. P.; RAY, D. K.; SCHLESINGER, D.; OSKOUIAN, R. J.; POURATIAN, N.; SHAFFREY, M. E.; LARNER, J. SHEEHAN, J. P. Gamma Knife radiosurgery to the surgical cavity following resection of brain metastases. **J Neurosurg**, v.111, n.3, Sep, p.431-8. 2009.

JAWAHAR, A.; MATTHEW, R. E.; MINAGAR, A.; SHUKLA, D.; ZHANG, J. H.; WILLIS, B. K.; AMPIL, F. NANDA, A. Gamma knife surgery in the management of brain metastases from lung carcinoma: a retrospective analysis of survival, local tumor control, and freedom from new brain metastasis. **J Neurosurg**, v.100, n.5, May, p.842-7. 2004.

JOSEPH, J.; ADLER, J. R.; COX, R. S. HANCOCK, S. L. Linear accelerator-based stereotactic radiosurgery for brain metastases: the influence of number of lesions on survival. **J Clin Oncol**, v.14, n.4, Apr, p.1085-92. 1996.

KAAL, E. C.; TAPHOORN, M. J. VECHT, C. J. Symptomatic management and imaging of brain metastases. **J Neurooncol**, v.75, n.1, Oct, p.15-20. 2005.

KALKANIS, S. N.; KONDZIOLKA, D.; GASPAR, L. E.; BURRI, S. H.; ASHER, A. L.; COBBS, C. S.; AMMIRATI, M.; ROBINSON, P. D.; ANDREWS, D. W.; LOEFFLER, J. S.; MCDERMOTT, M.; MEHTA, M. P.; MIKKELSEN, T.; OLSON, J. J.; PALEOLOGOS, N. A.; PATCHELL, R. A.; RYKEN, T. C. LINSKEY, M. E. The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. **J Neurooncol**, v.96, n.1, Jan, p.33-43. 2010.

KAMADA, K.; TODO, T.; MASUTANI, Y.; AOKI, S.; INO, K.; TAKANO, T.; KIRINO, T.; KAWAHARA, N. MORITA, A. Combined use of tractography-integrated functional neuronavigation and direct fiber stimulation. **J Neurosurg**, v.102, n.4, Apr, p.664-72. 2005.

KAMIRYO, T.; KASSELL, N. F.; THAI, Q. A.; LOPES, M. B.; LEE, K. S. STEINER, L. Histological changes in the normal rat brain after gamma irradiation. **Acta Neurochir (Wien)**, v.138, n.4, p.451-9. 1996.

- KARLOVITS, B. J.; QUIGLEY, M. R.; KARLOVITS, S. M.; MILLER, L.; JOHNSON, M.; GAYOU, O. FUHRER, R. Stereotactic radiosurgery boost to the resection bed for oligometastatic brain disease: challenging the tradition of adjuvant whole-brain radiotherapy. **Neurosurg Focus**, v.27, n.6, Dec, p.E7. 2009.
- KAUFFMAN, E. C.; ROBINSON, V. L.; STADLER, W. M.; SOKOLOFF, M. H. RINKER-SCHAEFFER, C. W. Metastasis suppression: the evolving role of metastasis suppressor genes for regulating cancer cell growth at the secondary site. **J Urol**, v.169, n.3, Mar, p.1122-33. 2003.
- KHUNTIA, D.; BROWN, P.; LI, J. MEHTA, M. P. Whole-brain radiotherapy in the management of brain metastasis. **J Clin Oncol**, v.24, n.8, Mar 10, p.1295-304. 2006.
- KIENAST, Y.; VON BAUMGARTEN, L.; FUHRMANN, M.; KLINKERT, W. E.; GOLDBRUNNER, R.; HERMS, J. WINKLER, F. Real-time imaging reveals the single steps of brain metastasis formation. **Nat Med**, v.16, n.1, Jan, p.116-22. 2010.
- KIM, P. K.; ELLIS, T. L.; STIEBER, V. W.; MCMULLEN, K. P.; SHAW, E. G.; MCCOY, T. P.; D'AGOSTINO, R. B.; BOURLAND, J. D.; DEGUZMAN, A. F.; EKSTRAND, K. E.; RABER, M. R. TATTER, S. B. Gamma Knife surgery targeting the resection cavity of brain metastasis that has progressed after whole-brain radiotherapy. **J Neurosurg**, v.105 Suppl, Dec, p.75-8. 2006.
- KONDZIOŁKA, D.; NATHOO, N.; FLICKINGER, J. C.; NIRANJAN, A.; MAITZ, A. H. LUNSFORD, L. D. Long-term results after radiosurgery for benign intracranial tumors. **Neurosurgery**, v.53, n.4, Oct, p.815-21; discussion 821-2. 2003.
- KONDZIOŁKA, D.; PATEL, A.; LUNSFORD, L. D. FLICKINGER, J. C. Decision making for patients with multiple brain metastases: radiosurgery, radiotherapy, or resection? **Neurosurg Focus**, v.9, n.2, p.e4. 2000.
- KORYTKO, T.; RADIVOYEVITCH, T.; COLUSSI, V.; WESSELS, B. W.; PILLAI, K.; MACIUNAS, R. J. EINSTEIN, D. B. 12 Gy gamma knife radiosurgical volume is a predictor for radiation necrosis in non-AVM intracranial tumors. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v.64, n.2, Feb 1, p.419-24. 2006.
- KUSTERS, B.; LEENDERS, W. P.; WESSELING, P.; SMITS, D.; VERRIJP, K.; RUITER, D. J.; PETERS, J. P.; VAN DER KOGEL, A. J. DE WAAL, R. M. Vascular endothelial growth factor-A(165) induces progression of melanoma brain metastases without induction of sprouting angiogenesis. **Cancer Res**, v.62, n.2, Jan 15, p.341-5. 2002.
- LAGERWAARD, F. J.; LEVENDAG, P. C.; NOWAK, P. J.; EIJKENBOOM, W. M.; HANSSENS, P. E. SCHMITZ, P. I. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v.43, n.4, Mar 1, p.795-803. 1999.
- LAIGLE-DONADEY, F.; TAILLIBERT, S.; MOKHTARI, K.; HILDEBRAND, J. DELATTRE, J. Y. Dural metastases. **J Neurooncol**, v.75, n.1, Oct, p.57-61. 2005.
- LANGLEBEN, D. D. SEGALL, G. M. PET in differentiation of recurrent brain tumor from radiation injury. **J Nucl Med**, v.41, n.11, Nov, p.1861-7. 2000.
- LARSON, D. A.; FLICKINGER, J. C. LOEFFLER, J. S. The radiobiology of radiosurgery. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v.25, n.3, Feb 15, p.557-61. 1993.

LEKSELL, L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. **Acta Chir Scand**, v.102, n.4, Dec 13, p.316-9. 1951.

LEKSELL, L. Stereotactic radiosurgery. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v.46, n.9, Sep, p.797-803. 1983.

LI, B.; YU, J.; SUNTHARALINGAM, M.; KENNEDY, A. S.; AMIN, P. P.; CHEN, Z.; YIN, R.; GUO, S.; HAN, T.; WANG, Y.; YU, N.; SONG, G. WANG, L. Comparison of three treatment options for single brain metastasis from lung cancer. **Int J Cancer**, v.90, n.1, Feb 20, p.37-45. 2000.

LIN, W. C.; PRETLOW, T. P.; PRETLOW, T. G., 2ND CULP, L. A. Bacterial lacZ gene as a highly sensitive marker to detect micrometastasis formation during tumor progression. **Cancer Res**, v.50, n.9, May 1, p.2808-17. 1990.

LINDVALL, P.; BERGSTROM, P.; LOFROTH, P. O.; HENRIKSSON, R. BERGENHEIM, A. T. Hypofractionated conformal stereotactic radiotherapy alone or in combination with whole-brain radiotherapy in patients with cerebral metastases. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v.61, n.5, Apr 1, p.1460-6. 2005.

LISCAK, R.; VLADYKA, V.; SIMONOVA, G.; URGOSIK, D.; NOVOTNY, J., JR.; JANOUSKOVA, L. VYMAZAL, J. Arteriovenous malformations after Leksell gamma knife radiosurgery: rate of obliteration and complications. **Neurosurgery**, v.60, n.6, Jun, p.1005-14; discussion 1015-6. 2007.

LITRE, C. F.; COLIN, P.; NOUDEL, R.; PERUZZI, P.; BAZIN, A.; SHERPEREEL, B.; BERNARD, M. H. ROUSSEAU, P. Fractionated stereotactic radiotherapy treatment of cavernous sinus meningiomas: a study of 100 cases. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v.74, n.4, Jul 15, p.1012-7. 2009.

LITTLE, J. B. HAHN, G. M. Life-cycle dependence of repair of potentially-lethal radiation damage. **Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med**, v.23, n.4, Apr, p.401-7. 1973.

LOEFFLER, J. S.; KOOY, H. M.; WEN, P. Y.; FINE, H. A.; CHENG, C. W.; MANNARINO, E. G.; TSAI, J. S. ALEXANDER, E., 3RD. The treatment of recurrent brain metastases with stereotactic radiosurgery. **J Clin Oncol**, v.8, n.4, Apr, p.576-82. 1990.

LUTTERBACH, J.; CYRON, D.; HENNE, K. OSTERTAG, C. B. Radiosurgery followed by planned observation in patients with one to three brain metastases. **Neurosurgery**, v.62 Suppl 2, Feb, p.776-84. 2008.

MACDONALD, D. R.; CASCINO, T. L.; SCHOLD, S. C., JR. CAIRNCROSS, J. G. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. **J Clin Oncol**, v.8, n.7, Jul, p.1277-80. 1990.

MACDONALD, T. J.; TABRIZI, P.; SHIMADA, H.; ZLOKOVIC, B. V. LAUG, W. E. Detection of brain tumor invasion and micrometastasis in vivo by expression of enhanced green fluorescent protein. **Neurosurgery**, v.43, n.6, Dec, p.1437-42; discussion 1442-3. 1998.

MACHTAY, M. GLATSTEIN, E. "Just Another Statistic". **Oncologist**, v.3, n.3, p.III-IV. 1998.

MAJHAIL, N. S.; CHANDER, S.; MEHTA, V. S.; JULKA, P. K.; GANESH, T. RATH, G. K. Factors influencing early complications following Gamma Knife radiosurgery. A prospective study. **Stereotact Funct Neurosurg**, v.76, n.1, p.36-46. 2001.

MANNING, M. A.; CARDINALE, R. M.; BENEDICT, S. H.; KAVANAGH, B. D.; ZWICKER, R. D.; AMIR, C. BROADDUS, W. C. Hypofractionated stereotactic radiotherapy as an alternative to radiosurgery for the treatment of patients with brain metastases. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v.47, n.3, Jun 1, p.603-8. 2000.

MANON, R.; O'NEILL, A.; KNISELY, J.; WERNER-WASIK, M.; LAZARUS, H. M.; WAGNER, H.; GILBERT, M. MEHTA, M. Phase II trial of radiosurgery for one to three newly diagnosed brain metastases from renal cell carcinoma, melanoma, and sarcoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study (E 6397). **J Clin Oncol**, v.23, n.34, Dec 1, p.8870-6. 2005.

MATHIEU, D.; KONDZIOLKA, D.; FLICKINGER, J. C.; FORTIN, D.; KENNY, B.; MICHAUD, K.; MONGIA, S.; NIRANJAN, A. LUNSFORD, L. D. Tumor Bed Radiosurgery after Resection of Cerebral Metastases. **Neurosurgery**, Sep 15. 2008.

MECHANICK, J. I.; HOCHBERG, F. H. LAROCQUE, A. Hypothalamic dysfunction following whole-brain irradiation. **J Neurosurg**, v.65, n.4, Oct, p.490-4. 1986.

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 metastases. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v.39, n.2, Sep 1, p.445-54. 1997.

MEYERS, C. A.; SMITH, J. A.; BEZJAK, A.; MEHTA, M. P.; LIEBMANN, J.; ILLIDGE, T.; KUNKLER, I.; CAUDRELIER, J. M.; EISENBERG, P. D.; MEERWALDT, J.; SIEMERS, R.; CARRIE, C.; GASPAR, L. E.; CURRAN, W.; PHAN, S. C.; MILLER, R. A. RENSCHLER, M. F. Neurocognitive function and progression in patients with brain metastases treated with whole-brain radiation and motexafin gadolinium: results of a randomized phase III trial. **J Clin Oncol**, v.22, n.1, Jan 1, p.157-65. 2004.

MINNITI, G.; VALERIANI, M.; CLARKE, E.; D'ARIENZO, M.; CIOTTI, M.; MONTAGNOLI, R.; SAPORETTI, F. ENRICI, R. M. Fractionated stereotactic radiotherapy for skull base tumors: analysis of treatment accuracy using a stereotactic mask fixation system. **Radiat Oncol**, v.5, Jan, p.1. 2010.

MINTZ, A. H.; KESTLE, J.; RATHBONE, M. P.; GASPAR, L.; HUGENHOLTZ, H.; FISHER, B.; DUNCAN, G.; SKINGLEY, P.; FOSTER, G. LEVINE, M. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. **Cancer**, v.78, n.7, Oct 1, p.1470-6. 1996.

MOLENAAR, R.; WIGGENRAAD, R.; VERBEEK-DE KANTER, A.; WALCHENBACH, R. VECHT, C. Relationship between volume, dose and local control in stereotactic radiosurgery of brain metastasis. **Br J Neurosurg**, v.23, n.2, Apr, p.170-8. 2009.

MORRIS, S. L.; LOW, S. H.; A'HERN, R. P.; EISEN, T. G.; GORE, M. E.; NUTTING, C. M. HARRINGTON, K. J. A prognostic index that predicts outcome following palliative whole brain radiotherapy for patients with metastatic malignant melanoma. **Br J Cancer**, v.91, n.5, Aug 31, p.829-33. 2004.

MUACEVIC, A.; WOWRA, B.; SIEFERT, A.; TONN, J. C.; STEIGER, H. J. KRETH, F. W. Microsurgery plus whole brain irradiation versus Gamma Knife surgery alone for treatment of single

metastases to the brain: a randomized controlled multicentre phase III trial. **J Neurooncol**, v.87, n.3, May, p.299-307. 2008.

NAKAMURA, H.; TOYAMA, M.; UEZU, K.; NAKAMOTO, A.; TODA, T. SAITO, A. Diagnostic dilemmas in oncology: case 1. Lung cancer with miliary brain metastases undetected by imaging studies. **J Clin Oncol**, v.19, n.23, Dec 1, p.4340-1. 2001.

NAKAYA, K.; HAYASHI, M.; IZAWA, M.; OCHIAI, T.; HORI, T. TAKAKURA, K. How soon will the patient with metastasis return for radiosurgery? **J Neurosurg**, v.105 Suppl, Dec, p.82-5. 2006.

NAKAYAMA, H.; TOKUUYE, K.; KOMATSU, Y.; ISHIKAWA, H.; SHIOTANI, S.; NAKADA, Y. AKINE, Y. Stereotactic radiotherapy for patients who initially presented with brain metastases from non-small cell carcinoma. **Acta Oncol**, v.43, n.8, p.736-9. 2004.

NATHANSON, S. D. Insights into the mechanisms of lymph node metastasis. **Cancer**, v.98, n.2, Jul 15, p.413-23. 2003.

NEDZI, L. A.; KOOY, H.; ALEXANDER, E., 3RD; GELMAN, R. S. LOEFFLER, J. S. Variables associated with the development of complications from radiosurgery of intracranial tumors. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v.21, n.3, Aug, p.591-9. 1991.

NEUWELT, E. A. Mechanisms of disease: the blood-brain barrier. **Neurosurgery**, v.54, n.1, Jan, p.131-40; discussion 141-2. 2004.

NIEDER, C.; SCHWERDTFEGER, K.; STEUDEL, W. I. SCHNABEL, K. Patterns of relapse and late toxicity after resection and whole-brain radiotherapy for solitary brain metastases. **Strahlenther Onkol**, v.174, n.5, May, p.275-8. 1998.

NOORDIJK, E. M.; VECHT, C. J.; HAAXMA-REICHE, H.; PADBERG, G. W.; VOORMOLEN, J. H.; HOEKSTRA, F. H.; TANS, J. T.; LAMBOOIJ, N.; METSAARS, J. A.; WATTENDORFF, A. R. ET AL. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v.29, n.4, Jul 1, p.711-7. 1994.

NUSSBAUM, E. S.; DJALILIAN, H. R.; CHO, K. H. HALL, W. A. Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival. **Cancer**, v.78, n.8, Oct 15, p.1781-8. 1996.

NUTT, S. H. PATCHELL, R. A. Intracranial hemorrhage associated with primary and secondary tumors. **Neurosurg Clin N Am**, v.3, n.3, Jul, p.591-9. 1992.

OGAWA, M.; KURAHASHI, K.; EBINA, A.; KAIMORI, M. WAKABAYASHI, K. Miliary brain metastasis presenting with dementia: progression pattern of cancer metastases in the cerebral cortex. **Neuropathology**, v.27, n.4, Aug, p.390-5. 2007.

OH, B. C.; PAGNINI, P. G.; WANG, M. Y.; LIU, C. Y.; KIM, P. E.; YU, C. APUZZO, M. L. Stereotactic radiosurgery: adjacent tissue injury and response after high-dose single fraction radiation: Part I--Histology, imaging, and molecular events. **Neurosurgery**, v.60, n.1, Jan, p.31-44; discussion 44-5. 2007.

OJIRI, H. Perineural spread in head and neck malignancies. **Radiat Med**, v.24, n.1, Jan, p.1-8. 2006.

PAEK, S. H.; AUDU, P. B.; SPERLING, M. R.; CHO, J. ANDREWS, D. W. Reevaluation of surgery for the treatment of brain metastases: review of 208 patients with single or multiple brain metastases treated at one institution with modern neurosurgical techniques. **Neurosurgery**, v.56, n.5, May, p.1021-34; discussion 1021-34. 2005.

PARSONS, J. T.; BOVA, F. J.; FITZGERALD, C. R.; MENDENHALL, W. M. MILLION, R. R. Radiation optic neuropathy after megavoltage external-beam irradiation: analysis of time-dose factors. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v.30, n.4, Nov 15, p.755-63. 1994a.

PARSONS, J. T.; BOVA, F. J.; FITZGERALD, C. R.; MENDENHALL, W. M. MILLION, R. R. Radiation retinopathy after external-beam irradiation: analysis of time-dose factors. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v.30, n.4, Nov 15, p.765-73. 1994b.

PATCHELL, R. A. Brain metastases. **Neurol Clin**, v.9, n.4, Nov, p.817-24. 1991.

PATCHELL, R. A. The management of brain metastases. **Cancer Treat Rev**, v.29, n.6, Dec, p.533-40. 2003.

PATCHELL, R. A.; TIBBS, P. A.; REGINE, W. F.; DEMPSEY, R. J.; MOHIUDDIN, M.; KRYSCIO, R. J.; MARKESBERY, W. R.; FOON, K. A. YOUNG, B. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. **JAMA**, v.280, n.17, Nov 4, p.1485-9. 1998.

PATCHELL, R. A.; TIBBS, P. A.; WALSH, J. W.; DEMPSEY, R. J.; MARUYAMA, Y.; KRYSCIO, R. J.; MARKESBERY, W. R.; MACDONALD, J. S. YOUNG, B. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. **N Engl J Med**, v.322, n.8, Feb 22, p.494-500. 1990.

PATEL, A. J.; SUKI, D.; HATIBOGLU, M. A.; ABOUASSI, H.; SHI, W.; WILDRICK, D. M.; LANG, F. F. SAWAYA, R. Factors influencing the risk of local recurrence after resection of a single brain metastasis. **J Neurosurg**, Dec 25. 2009.

POLLOCK, B. E.; GORMAN, D. A. COFFEY, R. J. Patient outcomes after arteriovenous malformation radiosurgical management: results based on a 5- to 14-year follow-up study. **Neurosurgery**, v.52, n.6, Jun, p.1291-6; discussion 1296-7. 2003.

POSNER, J. B. CHERNIK, N. L. Intracranial metastases from systemic cancer. **Adv Neurol**, v.19, p.579-92. 1978.

POSTMUS, P. E.; HAAXMA-REICHE, H.; SMIT, E. F.; GROEN, H. J.; KARNICKA, H.; LEWINSKI, T.; VAN MEERBEECK, J.; CLERICO, M.; GREGOR, A.; CURRAN, D.; SAHMOUD, T.; KIRKPATRICK, A. GIACCONE, G. Treatment of brain metastases of small-cell lung cancer: comparing teniposide and teniposide with whole-brain radiotherapy--a phase III study of the European Organization for the Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. **J Clin Oncol**, v.18, n.19, Oct 1, p.3400-8. 2000.

POSTMUS, P. E. SMIT, E. F. Chemotherapy for brain metastases of lung cancer: a review. **Ann Oncol**, v.10, n.7, Jul, p.753-9. 1999.

QUIGLEY, M. R.; FUHRER, R.; KARLOVITS, S.; KARLOVITS, B. JOHNSON, M. Single session stereotactic radiosurgery boost to the post-operative site in lieu of whole brain radiation in metastatic brain disease. **J Neurooncol**, v.87, n.3, May, p.327-32. 2008.

RACHINGER, W.; GRAU, S.; HOLTMANNSPOTTER, M.; HERMS, J.; TONN, J. C. KRETH, F. W. Serial stereotactic biopsy of brainstem lesions in adults improves diagnostic accuracy compared with MRI only. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v.80, n.10, Oct, p.1134-9. 2009.

RADES, D.; BOHLEN, G.; PLUEMER, A.; VENINGA, T.; HANSSENS, P.; DUNST, J. SCHILD, S. E. Stereotactic radiosurgery alone versus resection plus whole-brain radiotherapy for 1 or 2 brain metastases in recursive partitioning analysis class 1 and 2 patients. **Cancer**, v.109, n.12, Jun 15, p.2515-21. 2007.

RAJU, M. R. Proton radiobiology, radiosurgery and radiotherapy. **Int J Radiat Biol**, v.67, n.3, Mar, p.237-59. 1995.

REGINE, W. F.; SCOTT, C.; MURRAY, K. CURRAN, W. Neurocognitive outcome in brain metastases patients treated with accelerated-fractionation vs. accelerated-hyperfractionated radiotherapy: an analysis from Radiation Therapy Oncology Group Study 91-04. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v.51, n.3, Nov 1, p.711-7. 2001.

ROBERGE, D.; PETRECCA, K.; EL REFAE, M. SOUHAMI, L. Whole-brain radiotherapy and tumor bed radiosurgery following resection of solitary brain metastases. **J Neurooncol**, v.95, n.1, Oct, p.95-9. 2009.

RUBIN, P.; GASH, D. M.; HANSEN, J. T.; NELSON, D. F. WILLIAMS, J. P. Disruption of the blood-brain barrier as the primary effect of CNS irradiation. **Radiother Oncol**, v.31, n.1, Apr, p.51-60. 1994.

SACHS, E. On the Relation of the Optic Thalamus to Respiration, Circulation, Temperature, and the Spleen. **J Exp Med**, v.14, n.4, Oct 1, p.408-432. 1911.

SARIN, R. MURTHY, V. Medical decompressive therapy for primary and metastatic intracranial tumours. **Lancet Neurol**, v.2, n.6, Jun, p.357-65. 2003.

SAWAYA, R.; HAMMOUD, M.; SCHOPPA, D.; HESS, K. R.; WU, S. Z.; SHI, W. M. WILDRICK, D. M. Neurosurgical outcomes in a modern series of 400 craniotomies for treatment of parenchymal tumors. **Neurosurgery**, v.42, n.5, May, p.1044-55; discussion 1055-6. 1998.

SHELLINGER, P. D.; MEINCK, H. M. THRON, A. Diagnostic accuracy of MRI compared to CCT in patients with brain metastases. **J Neurooncol**, v.44, n.3, p.275-81. 1999.

SCHOUTEN, L. J.; RUTTEN, J.; HUVENEERS, H. A. TWIJNSTR, A. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. **Cancer**, v.94, n.10, May 15, p.2698-705. 2002.

SCHUETTE, W. Treatment of brain metastases from lung cancer: chemotherapy. **Lung Cancer**, v.45 Suppl 2, Aug, p.S253-7. 2004.

SHAW, E.; SCOTT, C.; SOUHAMI, L.; DINAPOLI, R.; KLINE, R.; LOEFFLER, J. FARNAN, N. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v.47, n.2, May 1, p.291-8. 2000.

SHEHATA, M. K.; YOUNG, B.; REID, B.; PATCHELL, R. A.; ST CLAIR, W.; SIMS, J.; SANDERS, M.; MEIGOONI, A.; MOHIUDDIN, M. REGINE, W. F. Stereotatic radiosurgery of 468 brain

metastases  $\leq$  2 cm: implications for SRS dose and whole brain radiation therapy. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v.59, n.1, May 1, p.87-93. 2004.

SHOUMAN, D.; BELLI, A. GRUNDY, P. L. Image-guided frameless stereotactic biopsy without intraoperative neuropathological examination. **J Neurosurg**, v.113, n.2, Feb 5, p.170-8. 2010.

SHOSHAN, Y.; WYGODA, M. UMANSKY, F. Stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy: background, definitions, applications. **Isr Med Assoc J**, v.7, n.9, Sep, p.597-9. 2005.

SINGH, G.; REES, J. H. SANDER, J. W. Seizures and epilepsy in oncological practice: causes, course, mechanisms and treatment. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v.78, n.4, Apr, p.342-9. 2007.

SMALLEY, S. R.; SCHRAY, M. F.; LAWS, E. R., JR. O'FALLON, J. R. Adjuvant radiation therapy after surgical resection of solitary brain metastasis: association with pattern of failure and survival. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v.13, n.11, Nov, p.1611-6. 1987.

SMIRNIOTOPOULOS, J. G.; MURPHY, F. M.; RUSHING, E. J.; REES, J. H. SCHROEDER, J. W. Patterns of contrast enhancement in the brain and meninges. **Radiographics**, v.27, n.2, Mar-Apr, p.525-51. 2007.

SNEED, P. K.; LAMBORN, K. R.; FORSTNER, J. M.; MCDERMOTT, M. W.; CHANG, S.; PARK, E.; GUTIN, P. H.; PHILLIPS, T. L.; WARA, W. M. LARSON, D. A. Radiosurgery for brain metastases: is whole brain radiotherapy necessary? **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v.43, n.3, Feb 1, p.549-58. 1999.

SOLTYS, S. G.; ADLER, J. R.; LIPANI, J. D.; JACKSON, P. S.; CHOI, C. Y.; PUATAWEEPONG, P.; WHITE, S.; GIBBS, I. C. CHANG, S. D. Stereotactic radiosurgery of the postoperative resection cavity for brain metastases. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v.70, n.1, Jan 1, p.187-93. 2008.

SOUHAMI, L.; OLIVIER, A.; PODGORSKAK, E. B.; VILLEMURE, J. G.; PLA, M. SADIKOT, A. F. Fractionated stereotactic radiation therapy for intracranial tumors. **Cancer**, v.68, n.10, Nov 15, p.2101-8. 1991.

SPERDUTO, C. M.; WATANABE, Y.; MULLAN, J.; HOOD, T.; DYTE, G.; WATTS, C.; BENDER, G. P. SPERDUTO, P. A validation study of a new prognostic index for patients with brain metastases: the Graded Prognostic Assessment. **J Neurosurg**, v.109 Suppl, Dec, p.87-9. 2008.

SPIEGEL, E. A.; WYCIS, H. T.; MARKS, M. LEE, A. J. Stereotaxic Apparatus for Operations on the Human Brain. **Science**, v.106, n.2754, Oct 10, p.349-350. 1947.

STAFINSKI, T.; JHANGRI, G. S.; YAN, E. MENON, D. Effectiveness of stereotactic radiosurgery alone or in combination with whole brain radiotherapy compared to conventional surgery and/or whole brain radiotherapy for the treatment of one or more brain metastases: a systematic review and meta-analysis. **Cancer Treat Rev**, v.32, n.3, May, p.203-13. 2006.

STEEG, P. S. Tumor metastasis: mechanistic insights and clinical challenges. **Nat Med**, v.12, n.8, Aug, p.895-904. 2006.

STEMMLER, H. J.; KAHLERT, S.; SIEKIERA, W.; UNTCH, M.; HEINRICH, B. HEINEMANN, V. Characteristics of patients with brain metastases receiving trastuzumab for HER2 overexpressing metastatic breast cancer. **Breast**, v.15, n.2, Apr, p.219-25. 2006.

SZE, G.; MILANO, E.; JOHNSON, C. HEIER, L. Detection of brain metastases: comparison of contrast-enhanced MR with unenhanced MR and enhanced CT. **AJNR Am J Neuroradiol**, v.11, n.4, Jul-Aug, p.785-91. 1990.

TAYLOR, M. D. BERNSTEIN, M. Awake craniotomy with brain mapping as the routine surgical approach to treating patients with supratentorial intraaxial tumors: a prospective trial of 200 cases. **J Neurosurg**, v.90, n.1, Jan, p.35-41. 1999.

TENDULKAR, R. D.; LIU, S. W.; BARNETT, G. H.; VOGELBAUM, M. A.; TOMS, S. A.; JIN, T. SUH, J. H. RPA classification has prognostic significance for surgically resected single brain metastasis. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v.66, n.3, Nov 1, p.810-7. 2006.

THOMAS, A. J.; ROCK, J. P.; JOHNSON, C. C.; WEISS, L.; JACOBSEN, G. ROSENBLUM, M. L. Survival of patients with synchronous brain metastases: an epidemiological study in southeastern Michigan. **J Neurosurg**, v.93, n.6, Dec, p.927-31. 2000.

TOPKAN, E.; YILDIRIM, B. A.; SELEK, U. YAVUZ, M. N. Cranial prophylactic irradiation in locally advanced non-small cell lung carcinoma: current status and future perspectives. **Oncology**, v.76, n.3, p.220-8. 2009.

TURALBA, C. I.; EL-MAHDI, A. M. PEEPLES, W. J. Palliative irradiation of brain metastases. **Acta Radiol Oncol**, v.19, n.5, p.335-41. 1980.

ULM, A. J., 3RD; FRIEDMAN, W. A.; BRADSHAW, P.; FOOTE, K. D. BOVA, F. J. Radiosurgery in the treatment of malignant gliomas: the University of Florida experience. **Neurosurgery**, v.57, n.3, Sep, p.512-7; discussion 512-7. 2005.

UNSGAARD, G.; SELBEKK, T.; BROSTRUP MULLER, T.; OMMEDAL, S.; TORP, S. H.; MYHR, G.; BANG, J. NAGELHUS HERNES, T. A. Ability of navigated 3D ultrasound to delineate gliomas and metastases--comparison of image interpretations with histopathology. **Acta Neurochir (Wien)**, v.147, n.12, Dec, p.1259-69; discussion 1269. 2005.

VECHT, C. J.; HAAXMA-REICHE, H.; NOORDIJK, E. M.; PADBERG, G. W.; VOORMOLEN, J. H.; HOEKSTRA, F. H.; TANS, J. T.; LAMBOOIJ, N.; METSAARS, J. A.; WATTENDORFF, A. R. ET AL. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? **Ann Neurol**, v.33, n.6, Jun, p.583-90. 1993.

VOGES, J.; TREUER, H.; STURM, V.; BUCHNER, C.; LEHRKE, R.; KOCHER, M.; STAAR, S.; KUCHTA, J. MULLER, R. P. Risk analysis of linear accelerator radiosurgery. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v.36, n.5, Dec 1, p.1055-63. 1996.

WELZEL, G.; FLECKENSTEIN, K.; SCHAEFER, J.; HERMANN, B.; KRAUS-TIEFENBACHER, U.; MAI, S. K. WENZ, F. Memory function before and after whole brain radiotherapy in patients with and without brain metastases. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v.72, n.5, Dec 1, p.1311-8. 2008.

WERNER-WASIK, M.; RUDOLER, S.; PRESTON, P. E.; HAUCK, W. W.; DOWNES, B. M.; LEEPER, D.; ANDREWS, D.; CORN, B. W. CURRAN, W. J., JR. Immediate side effects of stereotactic radiotherapy and radiosurgery. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v.43, n.2, Jan 15, p.299-304. 1999.

WILLIAMS, B. J.; SUKI, D.; FOX, B. D.; PELLOSKI, C. E.; MALDAUN, M. V.; SAWAYA, R. E.; LANG, F. F. RAO, G. Stereotactic radiosurgery for metastatic brain tumors: a comprehensive review of complications. **J Neurosurg**, v.111, n.3, Sep, p.439-48. 2009.

WILLIAMS, L. S.; MANCUSO, A. A. MENDENHALL, W. M. Perineural spread of cutaneous squamous and basal cell carcinoma: CT and MR detection and its impact on patient management and prognosis. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v.49, n.4, Mar 15, p.1061-9. 2001.

WINDEYER, B. Metastases in the Central Nervous System: Treatment by Radiotherapy and Chemotherapy. **Proc R Soc Med**, v.57, Dec, p.1153-9. 1964.

ZACHENHOFER, I.; WOLFSBERGER, S.; AICHHOLZER, M.; BERTALANFFY, A.; ROESSLER, K.; KITZ, K. KNOSP, E. Gamma-knife radiosurgery for cranial base meningiomas: experience of tumor control, clinical course, and morbidity in a follow-up of more than 8 years. **Neurosurgery**, v.58, n.1, Jan, p.28-36; discussion 28-36. 2006.

ZHANG, M. OLSSON, Y. Hematogenous metastases of the human brain--characteristics of peritumoral brain changes: a review. **J Neurooncol**, v.35, n.1, Oct, p.81-9. 1997.

ZIMM, S.; WAMPLER, G. L.; STABLEIN, D.; HAZRA, T. YOUNG, H. F. Intracerebral metastases in solid-tumor patients: natural history and results of treatment. **Cancer**, v.48, n.2, Jul 15, p.384-94. 1981.