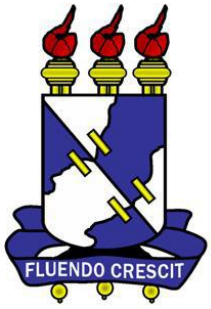
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E SAÚDE

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



DÉBORA DE MELO CARDOSO

PERFIL CLINICO-EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM METÁSTASE CEREBRAL

ARACAJU

2013

DÉBORA DE MELO CARDOSO

PERFIL CLINICO-EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM METÁSTASE CEREBRAL

Monografia apresentada ao colegiado do curso de Medicina da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial para obtenção do grau de bacharel em Medicina

Orientador: Prof. Dr. Carlos Umberto Pereira

ARACAJU

2013

DÉBORA DE MELO CARDOSO

PERFIL CLINICO-EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM METÁSTASE CEREBRAL

Monografia apresentada ao colegiado do curso de Medicina da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial para obtenção do grau de bacharel em Medicina

---

Autor (a): Débora de Melo Cardoso

Orientador: Prof. Dr. Carlos Umberto Pereira

ARACAJU

2013

DÉBORA DE MELO CARDOSO

PERFIL CLINICO-EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM METÁSTASE CEREBRAL

Monografia apresentada ao colegiado do curso de Medicina da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial para obtenção do grau de bacharel em Medicina

Orientador: Prof. Dr. Carlos Umberto Pereira

Aprovada em ___/___/_____

BANCA EXAMINADORA

_____

Universidade Federal de Sergipe

_____

Universidade Federal de Sergipe

_____

Universidade Federal de Sergipe

AGRADECIMENTOS

A Deus, em primeiro lugar, por essa graça alcançada, por acompanhar de perto meus passos durante todos os momentos de minha vida, por ouvir e atender meu pedido diário de força.

Ao meu pai, Djalma e, especialmente, à minha mãe, Danir por todo ensinamento, dedicação e por lutarem pelos meus sonhos. Sei que em seus passos, vocês foram mais eu. Meu muito obrigada!

Aos meus irmãos, Junior, Daniela e Kelly pelo apoio e incentivo durante toda minha vida. Vocês são mais que irmãos, são e sempre serão meus amigos e companheiros.

Ao meu querido namorado Caio, por seu amor, apoio, compreensão e ajuda durante esse percurso. Obrigada por me incentivar em todas as minhas decisões e por estar sempre ao meu lado!

Aos meus familiares e amigos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste sonho.

Ao meu orientador Dr Carlos Umberto Pereira por compartilhar seu conhecimento e oferecer grandes oportunidades durante a faculdade.

Aos funcionários da Ala G do Hospital de Urgência de Sergipe, pela atenção e disposição durante a coleta de dados.

A todos os pacientes que se disponibilizaram a participar desse trabalho, mesmo em seus piores momentos de dor. Obrigada por me ensinar a ser mais do que uma médica, mas sim um ser humano.

LISTA DE TABELAS

REVISÃO DE LITERATURA

Tabela 1: Karnofsky Performance Status.....24

Tabela 2: Índice de prognóstico RPA.....26

ARTIGO CIENTÍFICO

Tabela 1. Distribuição dos pacientes portadores de neoplasias com metástases em sistema nervoso central, segundo características pessoais.....68

Tabela 2. Distribuição dos pacientes portadores de neoplasias com metástases em sistema nervoso central, segundo características clínicas.....69

Tabela 3. Distribuição dos pacientes portadores de neoplasias com metástases em sistema nervoso central, segundo sobrevida após diagnóstico.....70

LISTA DE FIGURA

REVISÃO DE LITERATURA

Figura 1. Guideline do tratamento da MC.....23

ARTIGO CIENTÍFICO

Figura 1. Tomografia computadorizada do crânio sem contraste.....71

Figura2. Ressonância nuclear magnética em T2.....72

Figura 3. Ressonância nuclear magnética em T2.....73

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- bFGF: fator básico de crescimento de fibroblasto
- BHE: barreira hemato-encefálica
- CAMs: moléculas de adesão celular
- EGF: fator de crescimento epidérmico
- HIC: hipertensão intracraniana
- ILK: integrina ligada a quinase
- KPS: Karnofsky Performance Status
- MC: metástase cerebral
- MMPs: metaloproteínas da matriz
- PDGF: fator de crescimento derivado de plaquetas
- QT: quimioterapia
- RNM: ressonância nuclear magnética
- RPA: Recursive Partitioning Analysis
- RT: radioterapia
- RTCir: radiocirurgia estereotáxica
- RTOG: radiation therapy oncology group
- SNC: sistema nervoso central
- TC: tomografia computadorizada
- uPA: uroquinase ativador de plasminogênio
- VEGF: fator de crescimento do endotélio vascular

SUMÁRIO

I. REVISÃO DE LITERATURA.....10

1. Introdução.....10

2. Epidemiologia.....10

3. Fisiopatologia.....11

3.1 Cascata metastática.....11

3.2 Características específicas do SNC.....15

4. Quadro Clínico.....17

5. Diagnóstico.....18

6. Tratamento.....20

6.1 Tratamento sintomático.....20

6.2 Tratamento definitivo.....21

7. Prognóstico.....24

8. Referências Bibliográficas.....27

II. NORMAS PARA PUBLICAÇÃO.....37

III. ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL.....54

Folha de rosto.....54

Resumo.....55

Abstract.....56

Resumen.....57

Introdução.....58

Materiais e métodos.....59

Resultados.....60

Discussão.....61

Conclusão.....64

Referências.....65

Anexos.....68

I. REVISÃO DA LITERATURA

1. Introdução

O câncer é uma das doenças mais prevalentes no mundo. Inicialmente, foi considerada uma afecção dos países desenvolvidos. Porém, há aproximadamente quatro décadas, observou-se mudança em seu perfil epidemiológico, com predomínio do ônus global nos países em desenvolvimento (INCA, 2011).

Seguindo a tendência mundial, é observado no Brasil o processo de transição epidemiológica com mudanças no perfil das enfermidades que acometem a população. A partir dos anos 1960, as doenças infecciosas e parasitárias deixaram de ser a principal causa de morte, sendo substituídas pelas doenças do aparelho circulatório e pelas neoplasias. A explicação encontrada para este fato é a maior expectativa de vida da população (INCA, 2011).

Em 2008, o câncer foi responsável por 7,6 milhões de mortes, cerca de 13% da mortalidade mundial. A Organização Mundial da Saúde estima para o ano de 2030, 27 milhões de casos novos com 17 milhões de mortes e 75 milhões de pessoas vivas, anualmente, com câncer (WHO, 2013). Segundo o INCA, 2011, as estimativas para o Brasil no ano de 2013 apontam a ocorrência de aproximadamente 518.510 casos novos da doença.

Diante do exposto, observa-se que o câncer é uma doença de alta prevalência e em ascensão. Sabendo-se que a metástase cerebral (MC) representa a principal complicação neurológica do câncer e que estudos sobre o tema tem sido pouco abordado na literatura nacional, verifica-se a necessidade de analisar o perfil epidemiológico, diagnóstico, tratamento e prognóstico dos pacientes com MC por meio de estudo de pacientes atendido em hospital referência no atendimento oncológico em nosso Estado, o Hospital de Urgência de Sergipe.

2. Epidemiologia

A MC é a manifestação neurológica mais comum do câncer, ocorrendo entre 10% a 30% dos pacientes com neoplasia maligna (KANNER, 2007; NORDEN, 2005). Sua incidência anual é de 8-11 casos a cada 100 000 habitantes (BARNHOLTZ-SLOAN, 2004) e vem aumentando nas últimas décadas (CAPPUZZO, 2000; RASHMI, 2010). Este fato está associado à disponibilidade de técnicas mais sensíveis de neuroimagens, como também às terapias eficazes de combate ao câncer, que aumentaram a sobrevida do paciente oncológico (PATCHELL, 1995).

Os sítios primários que mais provocam MC em adultos são: pulmão, mama, rim, pele e trato gastrointestinal (GAVRILOVIC, 2005). Outros sítios como próstata, ovário, testículo, tireóide são menos frequentes. Nos pacientes com idade inferior a 21 anos, a MC tem como tumor primário, principalmente, os sarcomas (sarcoma osteogênico, rabdomiossarcoma e sarcoma de Ewing) e os tumores de células germinativas (THAPAR, 1995). O pulmão é o sítio primário mais comum da MC 9,7-64%, seguido por melanoma 6,9-7,4%, renal 6,5-9,8%, mama 5,0-5,1% e colorretal 1.2-1,9% (BARNHOLTZ-SLOAN, 2004). O sítio primário indeterminado corresponde a aproximadamente 15% dos casos (MAESAWA, 2000).

Segundo Sul, 2007, as MC ocorrem com igual frequência em homens e mulheres. No entanto, quando comparado por órgãos específicos, há disparidades. A idade ao diagnóstico é geralmente entre a quinta e a sétima décadas de vida (ALLEN, 2004). Em conformidade com as estatísticas da American Cancer Society, que afirmam maior probabilidade de desenvolver câncer invasivo entre 60 e 79 anos de idade.

Em relação à localização, as MC podem ser encontradas nos hemisférios cerebrais, cerebelo ou tronco encefálico (SANTOS, 2001). Aproximadamente, 80% são supratentorial, 15% infratentorial e 5% no tronco cerebral (DELATTRE, 1988). Podem ser únicas ou múltiplas. A maioria das MC é única, 49%; 21% duplas; 13% triplas e 17% têm quatro ou mais focos metastáticos (DELATTRE, 1988). Os tumores primários que mais causam metástase solitária são: mama, pulmão, cólon, tireóide e renal. Já os responsáveis por múltiplas metastáses são melanoma e pequenas células do pulmão (SANTOS, 2001).

3. Fisiopatologia

3.1 Cascata metastática

A formação da MC envolve um conjunto de medidas complexas denominadas cascata metastática. Foram identificados neste processo múltiplos mecanismos específicos e fatores envolvidos como citocinas, mediadores imunológicos, fatores de crescimento e vias moleculares (NATHOO, 2005; PUDUVALLI, 2001). A sequência de eventos inclui: destacamento da célula neoplásica do tumor primário, entrada na circulação sanguínea, transporte ou embolização, extravasamento, colonização e angiogênese (SUL, 2007).

Para que uma célula neoplásica torne-se capaz de metastatizar, ela deve primeiro desvincular-se da massa tumoral. Cerca de 15% das células de um determinado tumor são capazes de provocar metástase (FIDLER, 1977). Nestas células há acúmulo de mutações que causam instabilidade genética e heterogeneidade, adquirindo um fenótipo que lhe permite destacar, circular e invadir (SUL, 2007).

As células tumorais são capazes de perder a adesão celular, possibilitando a migração do tumor primário para um local distante (LARUE, 2005). Em condições normais, a adesão celular é feita pelas caderinas. As caderinas fazem parte de um grande grupo de proteínas da superfície celular denominada moléculas de adesão celular. As CAMs são proteínas de superfície celular que permitem a ligação intercelular ou ligação entre a célula e a matriz extracelular. Há dois diferentes tipos de caderinas: E-caderina e N-caderina. A caderina epitelial (E-caderina) é a proteína fundamental envolvida nas interações célula-célula. Seletas células tumorais "desligam" a E-caderina facilitando o seu destacamento do tumor primário. Algumas destas células também superexpressam a N-caderina, o que provoca descolamento, mobilidade e invasão tumoral ao estroma subjacente (LI, 2001; STEEG, 2006). Portanto, regulação negativa da E-caderina e regulação positiva da N-caderina são eventos primordial para o destacamento das células do tumor primário (CAVALLARO, 2001)

Feito o destacamento, as células metastáticas movem-se em direção aos vasos sanguíneos (WYCKOFF, 2000). Em seguida, aderem à matriz extracelular da membrana do vaso e ao interstício de seu tecido conjuntivo. Degradam ativamente os componentes da matriz extracelular, rompem a membrana basal endotelial e finalmente atingem a luz do vaso (SUL, 2007). A degradação da membrana basal é feita pela liberação de enzimas proteolíticas. Uma das principais enzimas envolvidas neste processo são as metaloproteínas da matriz, capazes de degradar colágeno, laminina e fibronectina. As MMPs são multifuncionais e podem agir em muitos pontos ao longo da cascata metastática incluindo: proliferação celular, migração, diferenciação, angiogênese e apoptose. São classificadas de acordo com sua capacidade de degradar certas proteínas. As MMP-2 e MMP-9 são as mais importantes no desenvolvimento de MC, sendo classificadas como gelatinases devido à sua capacidade específica para degradar colágeno (ARNOLD, 1999). A maioria das MC expressam MMP-2. Tumores que não a expressam estão associados a melhor sobrevida (JAALINOJA, 2000).

A uroquinase ativador do plasminogênio é outra protease ativada pelas células metastáticas. Quando ligada ao seu receptor na superfície celular, a uPA converte outros zimogênios em proteases ativas. A mais importante destas é o plasminogénio, o qual é clivado em plasmina. A plasmina pode ativar outras MMPs, especialmente as do tipo 1, 2, 3, 9 e 14, ou pode degradar diretamente a fibrina (FOLGUERAS, 2004). Desse modo, assim como a MMP-2, os níveis elevados de uPA significa MC mais agressiva e pior prognóstico (NATHOO, 2005)

Como todas outras células, as cancerígenas dependem do estroma, para sobreviver. Quando uma célula está dentro de um vaso sanguíneo e não mais ancorada à sua matriz subjacente elas sofrem apoptose. Porém, as células metastáticas são resistentes a morte celular programada devido à molécula anti-apoptótica, TrkB. Ela é receptor para fatores de crescimento protéicos que levam a sobrevivência e diferenciação das populações celulares (DOUMA, 2004).

Na luz do vaso sanguíneo, as células tumorais devem também resistir aos ataques de células natural *killers*, macrófagos, bem como suportar a destruição mecânica pela força de cisalhamento da velocidade do fluxo sanguíneo (HANNA, 1982). Para superar essas forças, as células tumorais ligam-se a plaquetas e leucócitos por ação das seletinas, outro subconjunto de CAMs. As plaquetas e leucócitos funcionam como escoltas, facilitando o transporte da célula neoplásica até o leito capilar do órgão-alvo (BORSIG, 2002; FELDING-HABERMANN, 2001). Este método de deslocamento provoca microembolias já que a superfície da célula maligna ativa o fator tecidual para recrutar plaquetas, iniciando assim a cascata de coagulação (SUL, 2007).

O processo de adesão da célula maligna ao órgão-alvo é também mediado pelas seletinas, as quais promovem a ligação desta célula às adesinas da superfície do endotélio vascular. Adesinas são moléculas exclusivas dos capilares de órgãos específicos (PASQUALINI, 2002; TREPEL, 2002). Funcionam como âncora para as células tumorais circulantes que expressam proteínas complementares, tais como as integrinas. A CD44, uma proteína integral de membrana, medeia a adesão da célula tumoral ao endotélio vascular no encéfalo. Sua superexpressão esta presente em aproximadamente 50% das MC, principalmente no câncer de tiróide, mama e melanoma (HARABIN-SLOWINSKA, 1998).

Assim que o vaso sanguíneo do sítio secundário é encontrado, o tumor começa a proliferar e crescer até uma massa crítica que lhe permite empurrar as camadas das células endoteliais do vaso sanguíneo, encontrar a membrana basal, destruí-la e instalar-se no sítio secundário (SUL, 2007).

Essa destruição da membrana basal do vasos sanguíneo para saída da célula metastática é chamada de extravassamento. Vários dos fatores envolvidos na invasão vascular são também utilizados aqui. As MMPs estimulam a dissolução da membrana basal e ativam fatores de crescimento tumoral. Um dos passos cruciais do extravassamento envolve a degradação de proteoglicanos de sulfato de heparano pela heparinase endoglicosidase, na membrana basal e matriz extracelular. Normalmente expressa pelas plaquetas e leucócitos, a heparinase pode também ser produzida por outras células, incluindo os astrócitos (MARCHETTI, 2000) e certos tipos de câncer da próstata (KOSIR, 1999).

Uma vez invadido o parênquima do tecido, as células cancerígenas podem crescer e formar o tumor sencudário. Este é o ponto crucial na determinação do destino das células metastáticas. Se não forem capazes de crescer, elas permanecerão em um estado de dormência como uma micrometástase (HEDLEY, 2006), tumor menor ou igual a 2 mm na sua maior dimensão. Evidências sugerem que a colonização é o passo limitante da velocidade da cascata metastática, já que comumente as células neoplásicas permanencem num estado de dormência (SUL, 2007).

A presença destas micrometástases pode ter implicações substanciais para o prognóstico. Apesar de clinicamente silenciosa, elas proliferam-se ativamente, mas sob controle mantido por apoptose. Quando há desequilíbrio entre proliferação e apoptose ou quando uma ou mais células “adquirem a habilidade” de crescimento desenfreado, a MC estará instalada (KIRSCH, 2000). Sua presença, portanto, está associada a maior risco de recidiva e morte pela doença (BRAUN, 2000).

A última etapa da cascata metastática é a angiogênese. Todo tecido, quer neoplásico ou não, depende de um fornecimento de sangue adequado para sobreviver. Um tumor não podem crescer além 1-2 mm3 sem seu próprio fornecimento de sangue, e o faz por meio da angiogênese (FOLKMAN, 1986). Vários fatores induzem a formação de novos vasos incluindo o VEGF, bFGF, PDGF e EGF (KIRSCH, 2000). O VEGF é o

fator mais significativo. Também denominado fator de permeabilidade vascular, tem papel fundamental no edema da MC (FERRARA, 2001; MACHEIN, 2000). Este fator se liga ao seu receptor nas células endoteliais e induz neovascularização, aumenta a permeabilidade vascular e ativa a uPA. Também pode ser marcador de crescimento e progressão tumoral, portanto é um marcador de prognóstico (POON, 2001).

A angiogênese tumoral forma vasos altamente irregulares comparado aos do tecido normal. São deformados, de tamanhos variados e orientação ao acaso. Além disso, não apresentam barreira endotelial típica, sua células endoteliais não são coesas e as junções intercelulares são esparsas (FOLKMAN, 1987). Dessa forma, os neovasos são mais permeáveis, sendo responsáveis muitas vezes pelo edema vasogênico da MC (MCDONALD, 2002).

3.2 Características específicas do SNC

Os processos moleculares que regulam a disseminação do câncer para o SNC se assemelham aos das metástases para outros órgãos. No entanto, o cérebro tem características únicas, incluindo suas vias de disseminação, a BHE e a ausência de neurônios mitoticamente ativos que se combinam para criar um ambiente único (SUL, 2007).

As vias de disseminação das células neoplásicas para o cérebro podem ser: hematogênica, neural e por extensão direta. O parênquima cerebral não possui canais linfáticos. Portanto, o sistema linfático não desempenha qualquer papel na MC por tumores extracranianos (SUL, 2007).

A maioria das metástases alcançam o cérebro através dos vasos sanguíneos. Depois de viajar pela circulação venosa, a célula entra no coração direito, podendo ser desviadas para o lado esquerdo do coração por um forame oval patente ou um defeito do septo. Porém, é mais comum que a célula tumoral deixe o coração direito por meio da artéria pulmonar e chegue no leito capilar dos pulmões. A partir daí, segue a circulação arterial para a aurícula esquerda e finalmente destina-se ao SNC (SUL, 2007).

A distribuição das células tumorais circulantes ocorre de acordo com o fluxo sanguíneo para os órgãos. O cérebro recebe 20% do débito cardíaco no estado de repouso e, portanto, é esperado que receba esta proporção de células tumorais

circulantes (SUL, 2007). No encéfalo, a distribuição da MC é de cerca de 80% no hemisfério cerebral, 15% cerebelo e 3% tronco cerebral, proporção semelhante ao fluxo sanguíneo para cada uma dessas regiões (SANTOS, 2001). A MC localiza-se preferencialmente na região de transição córtico-subcortical, que é uma interface bem vascularizada entre área branca e cinzenta do cérebro, denominada "zona de fronteira" *watershed* ou de circulação terminal. Acredita-se que essa localização preferencial seja secundária ao maior calibre dos vasos, com consequente maior fluxo; como também devido à região cinzenta do cérebro ser uma área metabolicamente ativa e a área branca ser relativamente hipometabólica. É observado também que as metástases tendem a se instalar próximas aos territórios vasculares, principalmente nos leito das grandes artérias cerebrais (FERRARA, 2001).

Tumores diferentes tem diferentes padrões de localização no SNC. O melanoma maligno prefere implantar-se na massa cinzenta, o carcinoma ductal invasivo da mama geralmente produz metástases no parênquima cerebral, enquanto o carcinoma lobular invasivo mais comumente invade as leptomeninges (SMITH, 1985).

O plexo venoso de Batson está relacionado à fisiopatologia da MC por tumores primários da região pélvica e abdominal. Isso ocorre porque este plexo conecta o sistema venoso ázigo e o plexo venoso sacral aos sinusóides da dura-máter craniana (CROCK, 1973). As metástases hematogênicas podem também envolver o gânglio dorsal dos nervos espinhais. Esse tipo incomum de metástase é devido à natureza do endotélio vascular do gânglio dorsal, o qual é fenestrado e não possui barreira entre o sangue e o gânglio. A partir disso, as células neoplásicas atravessam o perineuro, endoneuro e a bainha perivascular, atingem as leptomeninges e causam carcinomatose leptomeningeal (GONZALEZ 1976; JELLINGER, 1976).

Outra forma de metástase ocorre por extensão direta dos tecidos vizinhos aos SNC. Alguns carcinomas de cabeça e pescoço difundem-se diretamente para o tecido intracraniano pela destruição de estruturas ósseas ou por propagação através dos canais ósseos (PIEPMEIER, 1983).

A BHE, outra característica do SNC, é composta por células endoteliais não fenestradas, hermeticamente embaladas e intimamente associadas aos processos

astrocitários. A barreira exclui agentes quimioterápicos hidrossolúveis, o que faz do cérebro um refúgio das micrometástases (SUL, 2007)

4. Quadro clínico

O quadro clínico pode predizer a existência de MC. As manifestações ocorrem, comumente, em poucas semanas, mas podem apresentar-se de forma aguda, quando há hemorragia intratumoral (SANTOS, 2001).

Os sinais e sintomas da MC dependem da localização tumoral e do grau de comprometimento do tecido cerebral (DE ANGELIS, 2008). Classificam-se em manifestações gerais e focais. Os sintomas gerais são: cefaléia, náusea, vômito, diminuição do nível de consciência e são resultantes da hipertensão intracraniana (HIC). As manifestações focais são hemiparesia, afasia, distúrbio visual e crises convulsivas e podem tanto identificar o local de metástase como também indicar uma falsa localização (DE ANGELIS, 2008; FORSYTH, 1993; POSNER, 1978).

A cefaléia é o sintoma mais comum em pacientes com MC, porém a presença de cefaléia em pacientes com câncer não significa diagnóstico de MC (CHRISTIAANS, 2002). Ocorrem em 50% dos pacientes com MC única, é do tipo não-tensional, holocraniana, com duração $\leq$ 10 semanas e pode vir acompanhada de outras manifestações como náusea e vômitos (CHRISTIAANS, 2002). Forsyth (1993) encontrou uma incidência de náusea e vômito de 48% em 111 pacientes, sendo 66% portadores de MC. Outro sinal de HIC inclui a diminuição global do nível de consciência pela compressão da substância reticular mesencefálica (TUROWSKI, 1999).

O déficit motor focal e diminuição das funções cognitivas são os sinais mais frequentes da MC, sendo o primeiro encontrado em 40% dos pacientes (FORSYTH, 1993). O tipo e o grau de déficit motor dependem da localização tumoral, porém a hemiparesia é o padrão mais comum (NEWTON, 1999). Alteração do estado mental pode ser sutil, apresentar-se, inicialmente, com letargia e evoluir para irritabilidade e perda de memória.

Convulsão está presente entre 20% a 40% dos pacientes com MC. Tumores supratentorias tem maior propensão de causar crise convulsiva, principalmente se localizados no córtex cerebral ou próximos a ele (GLANTZ, 1997). Lesões multifocais

ou bihemisféricas são também conhecidas por provocar eventos paroxísticos frequentes. Os tipos de convulsão característicos da MC são focal simples, focal complexa e generalizada, com predomínio da focal simples. A maioria dos pacientes apresentam atividade convulsiva associada a déficits neurológicos focais (NEWTON, 1999).

Outros défícts focais estão associados à localização da MC no córtex cerebral. Tumores em lobo frontal causam apatia, inatenção e abulia; em lobo temporal provocam mudança de conduta, transtornos psicóticos e intolerância alimentar; em lobo parietal, apraxia contralateral à região afetada. Quando localizada no cerebelo causa cefaléia, ataxia da marcha, nistagmo e vertigem. No tronco encefálico, está associada à incoordenação motora, ptose palpebral, disfagia, afasia e diplopia (FLOETER,1987; MINETTE, 1989; O'NEIL, 1994).

5. Diagnóstico

O diagnóstico da MC é feito pela associação de exame clínico, neuroimagem e anatomopatológico (ARAUJO, 2008; SOFFIETTI, 2006). Os principais métodos de neuroimagem são tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) (LALONDRELLE, 2009; OSTERTAG, 2008).

A TC apresenta melhor resolução comparada à RM nos casos de hemorragia aguda, envolvimento metastático da calota craniana, intenso edema peritumoral e para detectar efeito de massa com deslocamento da linha média (THAPAR, 1995; YOKOI, 1999). Na TC sem contraste, a MC é tipicamente isodensa. Lesão hiperdensa sugere a presença de calcificação ou hemorragia. Em caso de calcificação, suspeita-se de tumor primário de mama, pulmão ou trato gastrointestinal. Nas hemorragias, deve ser feito diagnóstico diferencial de tumor primário de pequenas células de pulmão, rim, tiróide, coriocarcinoma ou melanoma. Na TC com contraste, a MC é hiperdensa pela neovascularização e aumento da permeabilidade vascular. As lesões são arredondadas, bem circunscritas e o realce periférico é típico (WALKER, 2007). Nos casos em que a RM é contra-indicada ou não possível de ser realizada, a TC de crânio sem e com contraste iodado está indicada.

A RM do crânio com gadolínio é considerada o padrão-ouro para o diagnóstico de MC, devido a sua maior sensibilidade e especificidade (WALKER, 2007; YOKOI, 1999). Indica a localização anatômica, número e tamanho das lesões (PRICE, 2006). A

MC aparece na RM como lesão arredondada, com centro de baixa intensidade de sinal, realce difuso ou anelar e é, tipicamente, circundada por intenso edema cerebral do tipo vasogênico, o qual não guarda proporção com o tamanho da lesão (OSTERTAG, 2008). Apresenta-se iso ou hipointensa em T1 e hiperintensa em T2. Hipersinal em T1 é encontrado quando há hemorragia, melanina e/ou áreas de necrose. Em T2, o edema vasogênico no parênquima cerebral é hiperintenso. Áreas hemorrágicas somente são visualizadas após 48h do sangramento, quando apresentam hipersinal em T2 (UGOKWE, 2008). A dilatação das meninges na RM confirma carcinomatose leptomeningéia (OSTERTAG, 2008).

As contra-indicações ao uso da RM na MC são: uso de marcapassos ou implantes cocleares, claustrofobia não controlada com sedação ou anestesia, alergia conhecida por gadolíneo, recusa do paciente e falta de acesso à RM. Não é contraindicada em pacientes grávidas. Porém, a administração de gadolínio está proscrita, já que o risco para o desenvolvimento fetal não foi estabelecido (WALKER, 2007).

Uma lesão não deve ser classificada como metastática sem a definitiva comprovação histopatológica (ARAUJO, 2008). O tecido deve ser obtido por biópsia estereotáxixa ou após exérese cirúrgica. Na biópsia estereotáxica, a morbidade varia entre 3-5% e mortalidade menor que 1% (OSTERTAG, 2008). A biópsia tem indicação absoluta nos casos em que os achados radiológicos sugerem MC, mas o tumor primário extracraniano não é identificado; na suspeita de MC em pacientes com doença sistêmica controlada e ausência de metástases extracerebrais e em todo paciente com tumor primário de baixa incidência para MC. No caso de MC solitária em pacientes com câncer primário extracerebral progressivo, a biópsia é uma indicação relativa (ARAUJO, 2008).

Além de confirmar o diagnóstico de MC, a biópsia também indica o tumor primário a partir da diferenciação dos tecidos histológicos (OSTERTAG, 2008). O diagnóstico diferencial inclui processos inflamatórios, infecciosos (granulomas, abscessos), vasculares (hemorragia, infarto) e neoplasias cerebrais primárias, que podem ocorrer mesmo nos pacientes com câncer sistêmico conhecido (DAVEY, 1999; POSNER, 1995).

6. Tratamento

A abordagem terapêutica da MC depende de múltiplos fatores. Entre eles: idade, estado geral e neurológico do paciente, número, tamanho e localização das lesões, extensão da doença sistêmica, resposta tumoral à terapia anterior e potencial resposta aos tratamentos futuros (CHI, 2010; NORDEN, 2005).

O tratamento é classificado em terapia sintomática e definitiva. Os sintomáticos abordam o edema cerebral e as crises convulsivas, além dos possíveis efeitos colaterais do tratamento (EL KAMAR, 2004). O tratamento definitivo destina-se a restaurar a função neurológica, melhorar a qualidade de vida e prolongar sobrevida. Inclui cirurgia, radiocirurgia, radioterapia e quimioterapia (NORDEN, 2005).

6.1 Tratamento sintomático

Os corticosteróides são prescritos para aliviar os sintomas provocados pelo edema cerebral (BATCHELOR, 1996; BISWAS, 2006). Vecht (1993) demostrou que a melhora do estado geral é devido ao efeito anti-inflamatório nas doses máximas iniciais. Mostrou também que a toxicidade tardia é minimizada pela diminuição gradual da dose.

A dexametasona é o corticosteróide mais usado na MC por apresentar menor efeito mineralocorticóide (WESTPHAL, 2003). Para o controle inicial dos sintomas, são administrados 10-20mg em bolus intravenoso, seguido por doses de 4 mg a cada seis a oito horas, por dia (LEVIN, 1995). Isto geralmente resulta na rápida redução do edema e do controle dos sintomas. A melhora clínica geralmente ocorre num prazo máximo de 2 dias (BATCHELOR, 1996). Uma vez que o paciente está clinicamente estável, inicia-se o desmame com cautela (CHI, 2010). Reduz 2 mg a cada 5-7 dias. O objetivo é estabelecer a menor dose efetiva para o paciente não apresentar sintomas (WESTPHAL, 2003).

Os efeitos colaterais secundários ao uso de corticosteróides incluem miopatia, hiperglicemia, edema periférico**,** síndrome de Cushing, fraqueza muscular, embolia pulmonar, necrose vascular e psicose (BISWAS, 2006; HEMPEN, 2002). Todos os pacientes com câncer em uso prolongado de corticosteróides devem receber tratamento profilático para candidíase e pneumonia por *Pneumocystis carinii* com sulfametoxazol-trimetoprim (WEN, 2000)

Os anticonvulsivantes são indicados para todos os pacientes com MC que desenvolvem uma convulsão, porém seu uso profilático está contraindicado (FORSYTH, 2003). Exceções à regra são pacientes com MC em áreas de alta epileptogenicidade, MC múltiplas de melanoma e carcinomatose leptomeningial (BYRNE, 1983; POSNER, 1995). Nestes doentes há maior possibilidade de convulsões e, portanto, beneficiam-se da terapia anticonvulsivante profilática.

6.2 Tratamento definitivo

A radioterapia (RT) foi descrita pela primeira vez por Chao (1954), e desde então foi considerada o tratamento padrão para MC. Mais recentemente, a ressecção cirúrgica e a radiocirurgia estereotáxica mostraram-se mais efetivas para o tratamento (OKUNIEFF, 2004; SHEEHAN, 2004). Atualmente, a RT está indicada para pacientes com péssimo estado geral, lesões metastáticas múltiplas ou inacessíveis. Tem por objetivo prevenir ou retardar a progressão de déficits neurológicos, restaurar a função e diminuir a dependência de esteróides (NORDEN, 2005). Dados sugerem que a RT produz melhora sintomática em 75-80% dos pacientes com MC (PLOTKIN, 2003). Porém, não há nenhum benefício claro na sobrevida, com acréscimo médio de 3-4 meses em cerca de 50% dos pacientes (REGINE, 2001).

Recomenda-se uma dose de radiação de 20 Gy em 5 frações ou 30 Gy em 10 frações durante duas semanas (KURTZ, 1981). Seus efeitos tóxicos agudos são cefaléia, náusea, vômito, fadiga, amnésia, depressão, alopecia e hiperpigmentação da pele. Há pouca informação sobre o impacto a longo prazo da RT. Frações maiores de radiação podem contribuir para uma maior incidência de toxicidade tardia como demência progressiva, hidrocefalia, disfunção neuroendócrina, ataxia e incontinência urinária (NORDEN, 2005).

A ressecção cirúrgica refere-se à remoção completa do tumor, por qualquer procedimento de excisão macroscópica. Proporciona controle local e alívio imediato de sintomas decorrentes do efeito de massa tumoral, estabelece diagnóstico histológico e prolonga a sobrevida (BISWAS, 2006; CHI, 2010; WESTPHAL, 2003).

O tratamento padrão para MC única em local acessível é a ressecção cirúrgica seguida de radioterapia (CHI, 2010). Esta conduta diminui a recorrência tumoral, prolonga sobrevida e melhora a qualidade de vida do paciente (SHEEHAN, 2004;

STARK, 2005). Grandes séries retrospectivas sugerem que a ressecção tambem é uma opção viável para pacientes com múltiplas MC e com boas características prognósticas (BINDAL, 1993; PAEK, 2005). O surgimento da neurocirurgia guiada por imagem proporcionou melhora significativa da morbidade e mortalidade. Black (2004) encontrou uma mortalidade em 3,1% dos pacientes submetidos à ressecção cirúrgica da MC.

A radiocirurgia estereotáxica (RTCir) é uma técnica não-invasiva para tratamento de lesões intracranianas com radiação de alta energia, em uma única aplicação (ULM, 2004). O princípio consiste na emissão concentrada de centenas de feixes de fótons colimados que convergem ao mesmo alvo, previamente delimitado, com precisão estereotáxica (EWEND, 2001). Na região afetada incide alta radiação, com queda abrupta da dose a três milímetros das bordas do volume-alvo, preservando assim os tecidos normais em torno da região a ser tratada. A energia contida em cada feixe é insuficiente para causar qualquer dano ao tecido que atravessa; entretanto, no isocentro, ou seja, na área de convergência, ocorre liberação de altas doses de radiação ionizante. Assim, permite que o centro do tumor receba doses muito elevadas em relação ao tecido cerebral normal circundante (CHI, 2010).

Os efeitos biológicos na MC são em grande parte desconhecidas. Estudos recentes sugerem que a RTCir provoque apoptose das células endoteliais, disfunção microvascular, indução de uma resposta de células T contra o tumor e dano ao DNA da célula tumoral (FUKS, 2005; LEE, 2009)

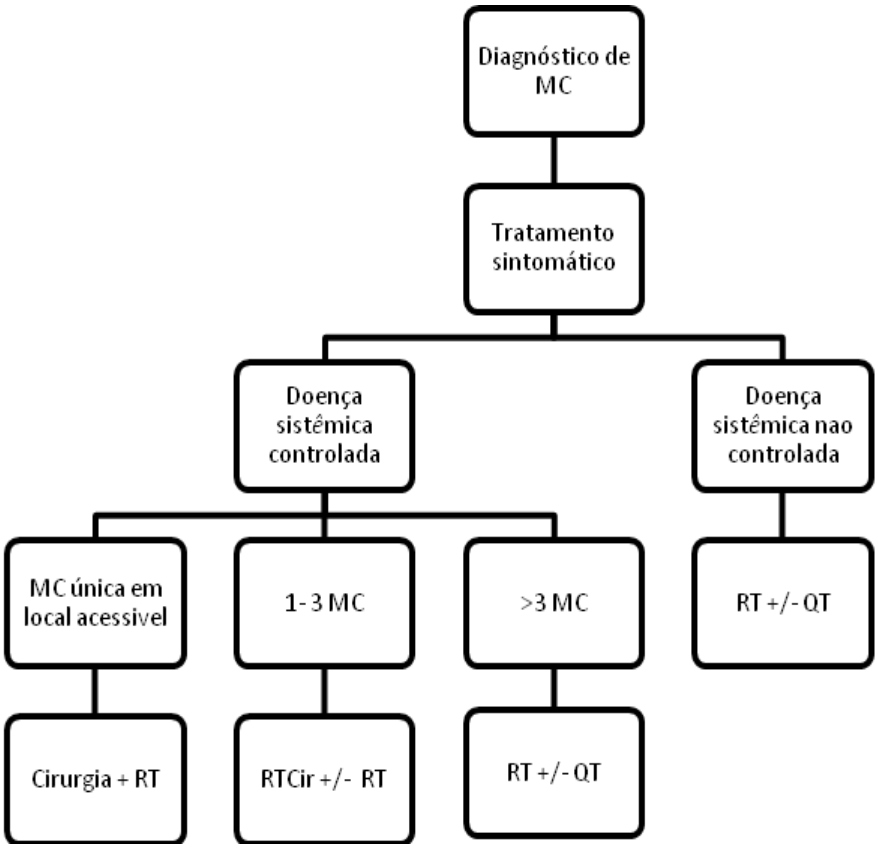
Está indicada para pacientes com no máximo três lesões metastáticas e com diâmetro maior de até quatro centímetros (SUH, 2009). A dose de radiação varia entre 10 e 25 Gy e é baseada no tamanho do tumor, localização e radioterapia prévia (WESTPHAL, 2003). A RTCir é responsável por taxas de controle local do tumor na ordem de 73-94% (JAGANNATHAN, 2004). As vantagens da técnica inclui menor risco de hemorragia, infecção e propagação de tumores (BISWAS, 2006). Todavia, pode causar náusea, edema cerebral, convulsões e necrose por radiação (WARNICK, 2004).

A quimioterapia (QT) é utilizada em pacientes que falharam em outras modalidades de tratamento. Pode, ocasionalmente, ser efetiva nos tumores

quimiosensíveis (câncer de pulmão de pequenas células, tumores de células germinativas e linfomas), porém, a maioria dos estudos sobre a eficácia da QT na MC tem obtido resultados decepcionantes. As principais razões para o fracasso dos quimioterápicos incluem incapacidade de atravessar a BHE e insensibilidade do tumor a estes agentes (BISWAS, 2006).

Estudos preliminares sugerem que o topotecano, um inibidor da topoisomerase I e que atravessa a BHE, pode tratar eficazmente a MC de câncer de pulmão de pequenas células e câncer de mama (WONG, 2004). Temozolomida, usado no tratamento de gliomas malignos, também atravessa a BHE e é bem tolerada. Tem sido estudado em ensaios clínicos de fase II e parece ter modesta atividade na MC de câncer de pulmão, de mama e melanoma (AGARWALA, 2004).

Figura 1: Guideline do tratamento da MC



Adaptado de Biswas G, Bhagwat R, Khurana R, Menon H, Prasad N; Parikh PM. Brain metastasis-Evidence based management. J Cancer Res Ther, v. 2, p. 5-13, 2006.

7. Prognóstico

A MC é uma causa importante e frequente de morbidade e mortalidade na doença oncológica. Geralmente, o prognóstico dos doentes de MC é restrito, com uma sobrevida média de um mês em paciente não tratados e entre 4-6 meses em tratados (SUNDSTROM, 1998). Essa estimativa varia de acordo com vários fatores clínicos como: idade do paciente, seu estado funcional, doença extracraniana e estado do tumor primário. Outros fatores como o número, tamanho ou localização da MC, histologia do tumor primário e intervalo de tempo entre o diagnóstico do tumor primário e da MC apresentaram menor grau de associação (SPERDUTO, 2010; WELTMAN, 2000).

Para quantificar o estado funcional do paciente com MC, ultiliza-se o Karnofsky Performance Status (KPS). O KPS é um sistema de escore que classifica os pacientes em uma escala de 0 a 100, onde 100 corresponde à "saúde perfeita" e zero à morte, embora o escore original inicia na escala de 10. Recebe este nome em homenagem à David A. Karnofsky, que junto a Joseph H. Burchenal descreveram o sistema em 1949 (KARNOFSKY, 1949).

Tabela 1: Karnofsky Performance Status

KPS	Característica clínica
100%	Normal, sem queixas, sem sinais de doença.
90%	atividade normal, poucos sinais ou sintomas de doença.
80%	atividade normal com alguma dificuldade, alguns sinais e sintomas.
70%	capaz de cuidar de si próprio, incapaz de atividade normal ou trabalho.
60%	necessidade de alguma ajuda, capaz de cuidar da maioria das necessidades próprias.
50%	Frequentemente necessita de ajuda, necessita de atenção médica frequente.
40%	incapaz, necessita de cuidado especial e ajuda.
30%	gravemente incapaz, admissão hospitalar indicada mas sem

	risco de morte.
20%	muito doente, necessidade de admissão imediata e medidas de suporte ou tratamento.
10%	moribundo, rápida progressão para doença fatal.
0%	Morte

Adaptado de Karnofsky DA, Burchenal JH. The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. New York: Ed. Columbia Univ Press, 1949.

Em 1997, a Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) publicou o primeiro índice de prognóstico para pacientes com MC, a RPA. Desenvolvida com base na análise de 1500 pacientes com MC submetidos à radioterapia (GASPAR, 1997). Foi o primeiro sistema de classificação da sobrevida nestes pacientes. O índice é composto por três classes de prognóstico: pacientes na classe mais favorável (I) tem idade inferior a 65 anos, KPS $\geq$ 70, são capazes de cuidar de si mesmo, doença primária controlada e sem metástases extracranianas. Na classe mais desfavorável (III), pacientes são incapazes de cuidar de si mesmo e KPS < 70, independentemente de outros parâmetros. A classe intermediária (II) inclui os pacientes maiores de 65, KPS $\geq$ 70, com progressão tumoral extracraniana ou não (GASPAR, 1997). Com base na análise multivariada de 916 pacientes, Lutterbach, 2002, sugeriu uma subdivisão da classe III em 3 grupos, sendo a classe IIIa definida como idade inferior a 65 anos, tumor primário controlado e MC única, classe IIIc definido como idade acima de 65 anos, tumor primário não controlado e múltiplas MC e classe IIIb para todos os outros casos.

De acordo com o estudo da RTOG, a sobrevida média é de 7,1 meses para pacientes da classe I; 4,2 meses para a classe II e 2,3 meses para a classe III (p <0,0001). A classificação RTOG é fácil de manusear, mais utilizada na estratificação dos pacientes e na literatura internacional (VILLA, 2011).

O prognóstico de um paciente com MC é determinado principalmente por fatores que não são passíveis de medidas terapêuticas, ou seja, idade, condição geral, e atividade da doença extracraniana (NIEDER, 2009).

Tabela 2: Índice de prognóstico RPA

Classe RPA	**I**	**II**	**III**
	KPS> ou igual 70 Idade < 65 anos Tumor primário controntrolado Ausência de outras metástases	Todos os outros	KPS < 70
Sobrevida média	7,1 meses	4,2 meses	2,3 meses
Tratamento	Sim	Sim	Não, exceto MC única

Adaptado de Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T el at. Repercusive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Theraphy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys, v.37, p.745-51, 1997.

8. Referências Bibliográficas

AGARWALA, S.S; KIRKWOOD, J.M; GORE M; DRENO, B; THATCHER, N; CZARNETSKI, B. Temozolomide for the treatment of brain metastases associated with metastatic melanoma: a phase II study. **J Clin Oncol,** v.22, p.2101-7, 2004.

ALLEN, P; WEINBERG, J; SAWAYA, R; MAOR, M.H. Stereotactic radiosurgical treatment in 103 patients for 153 cerebral melanoma metastases. **Int J Radiat Oncol Biol Phys,** v.59, p.1097-106, 2004.

ARAUJO, I.S; ANDRAUS, C.F; BOGGISS, J.P. Estudo retrospectivo e analítico de biópsias estereotácticas. **Rev Bras Neurol,** v.44, p.5-11, 2008.

ARNOLD, S.M; YOUNG, A.B; MUNN, R.K. Expression of p53, bcl-2, E-cadherin, matrix metalloproteinase-9, and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in paired primary tumors and brain metastasis. **Clin Cancer Res,** v.5, p.4028-33, 1999.

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

BATCHELOR, T; DEANGELIS, L.M. Medical management of cerebral metastases. **Neurosurg. Clin. North Am,** v.7, p.435-46, 1996.

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

BISWAS, G; BHAGWAT, R; KHURANA, R; MENON, H; PRASAD, N; PARIKH, P.M. Brain metastasis-Evidence based management. **J Cancer Res Ther,** v. 2, p. 5-13, 2006.

BLACK, P.M; JOHNSON, M.D. Surgical resection for patients with solid brain metastases: current status. **J Neurooncol,** v.69, p.119-24, 2004.

BORSING, L; WONG, R; HYNES, R.O. Synergistic effects of L- and P-selectin in facilitating tumor metastasis can involve non-mucin ligands and implicate leukocytes as enhancers of metastasis. **Proc Natl Acad Sci USA,** v.99, p.2193-98, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Incidência do câncer no Brasil, Estimativa 2012. Rio de Janeiro. **INCA 2011**

BRAUN, S; PANTEL, K; MULLER, P. Cytokeratin-positive cells in the bone marrow and survival of patients with stage I, II, or III breast cancer. **N Engl J Med,** v.342, p.525-33, 2000.

BYRNE, T.N; CASCINO, T.L; POSNER, J,B. Brain metastasis from melanoma. **J Neurooncol,** v.1, p.313-7, 1983.

CAPPUZZO, F; MAZZONI, F; MAESTRI, A. Medical treatment of brain metastases from solid tumours. **Forum (Genova),** v.10, p.137-48, 2000.

CAVALLARO, U; CHRISTOFORI, G. Cell adhesion in tumor invasion and metastasis: loss of the glue is not enough. **Biochim Biophys Acta Rev Cancer,** v.1552, p.39-45, 2001.

CHAO, J.H; PHILLIPS, R; NICKSON, J.J. Roentgenray therapy for cerebral metastases. **Cancer,** v.7, p.682–9, 1954.

CHI, A; KOMAKI, R. Treatment of brain metastasis from lung cancer. **Cancer,** v.2, p.2100-37, 2010.

CHRISTIAANS, M.H; KELDER, J.C; ARNOLDUS, E.P.J; TIJSSEN, C.C. Prediction of intracranial metástases in cancer patients with headache. **Cancer,** v.94, p.2063-8, 2002.

CROCK, H.V; YOSHIZAWA, H; KAME, S.K. Observation of the venous drainage of the human vertebral body. **J Bone Joint Surg,** v.55, p.528, 1973.

DAVEY, P. Brain metastases. **Curr Probl Cancer,** v.23, p.59-98, 1999.

DEANGELIS, LM; POSNER, J.B. **Neurological complication of cancer.** New York: Oxford University Press, 2008.

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

DOUMA, S; VAN, L.T; ZEVENHOVEN, J. Suppression of anoikis and induction of metastasis by the neurotrophic receptor TrkB. **Nature,** v.430, p.1034-9, 2004.

EL KAMAR, F.G; POSNER, J.B. Brain metastases. **Semin Neurol,** v.24, p.347-62, 2004.

EWEND, M.G; CAREY, L.A; MORRIS, D.E; HARVEY, R.D; HENSING, T.A. Brain metastases. **Curr Treat Options Oncol,** v.2, p.537-47, 2001.

FELDING-HABERMANN, B; O'TOOLE, T.E. Integrin activation controls metastasis in human breast cancer. **Proc Natl Acad Sci USA,** v.98, p.1853-8, 2001.

FIDLER, I.J; KRIPKE, M.L. Metastasis results from preexisting variant cells within a malignant tumor. **Science,** v.197, p.893-5, 1977.

FLOERTER, M.K; SO, Y.T; ROSS, D.A. Miliary metastasis to the brain. Clinical and radiological features. **Neurology,** v.37, p.1817-8, 1987.

FOLGUERAS, A.R; PENDAS, A.M; SANCHEZ, L.M. Matrix metalloproteinases in cancer: from new functions to improved inhibition strategies. **Int J Dev Biol,** v.48, p.411-24, 2004.

FOLKMAN, J; KLAGSBRUN, M. Angiogenic factors. **Science,** v.235, p.442-7, 1987.

FORSYTH, P.A; POSNER, J.B. Headaches in patients with brain tumors. Clinical and radiological features. **Neurology,** v.43, p.1678-83, 1993.

FORSYTH, P.A; WEAVER, S; FULTON, D; BRASHER, P.M; SUTHERLAND, G; STEWART, D; HAGEN, N.A; BARNES, P; CAIRNCROSS, J.G; DEANGELIS, L.M. Prophylactic anticonvulsants in patients with brain tumor. **Can J Neurol Sci,** v.30, 106-12, 2003.

FUKS, Z; KOLESNICK, R. Engaging the vascular component of the tumor response. **Cancer Cell,** v.8, p.89-91, 2005.

GASPAR, L; SCOTT, C; ROTMAN, M; ASBELL, S; PHILLIPS, T; WASSERMAN, T. Repercussive partitioning analysis (RPA) of prognosis factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. **Int J Radiat Oncol Biol Phys,** v.37, p.745-51, 1997.

GLANTZ, M; RECHT, L.D. Epilepsy in the cancer patient. In: VINKEN, P.J; BRUYN, G.W (eds.). **Handbook of Neurology.** Amsterdam: Elsevier, 1997, p.9-18.

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

GONZALES, J.C.V; GARCIA, R.B. Meningeal carcinomatosis. **Cancer,** v.37, p.2906, 1976.

HANNA, N. Inhibition of experimental tumor metastasis by selective activation of natural killer cells. **Cancer Res,** v.42, p.1337-42, 1982.

HARABIN-SLOWINSKA, M; SLOWINSKI, J; KONECKI, J. Expression of adhesion molecule CD44 in metastatic brain tumors. **Folia Neuropathol,** v.36, p.179-84, 1998.

HEDLEY, B.D; ALLAN, A.L. Chambers AF: Tumor dormancy and the role of metastasis suppressor genes in regulating ectopic growth. **Future Oncol,** v.2, p.627-41, 2006.

HEMPEM, C; WEISS, E; HESS, C.F. Dexamethasone treatment in patients with brain metastases and primary brain tumors: Do the benefits outweigh the side-effects? **Supp Care Cancer,** v.10, p.322-8, 2002.

JAALINOJA, J; HERVA, R; KORPELA M. Matrix metalloproteinase 2 (MMP-2) immunoreactive protein is associated with poor grade and survival in brain neoplasm. **J Neurooncol,** v.46, p.81-90, 2000.

JAGANNATHAN, J; PETIT, J.H; BALSARA, K. Long-term survival after gamma knife radiosurgery for primary and metastatic brain tumors. **Am J Clin Oncol,** v.27, p.441-4, 2004.

JELLINGER, K; RADIASZKIEWICZ, T. Involvement of the central nervous system in the malignant lymphoma. **Virchows Arch A Pathol Ant Histopathol,** v.370, p.345, 1976.

KANNER, A.A; BOKSTEIN, F; BLUMENTHAL, D.T; RAM, Z. Surgical therapies in brain metastasis. **Semin Oncol,** v.34, p.197-205, 2007.

KARNOFSKY, D.A; BURCHENAL, J.H. **The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer**. New York: Columbia Univ Press, 1949.

KIRSCH, M; SCHACKERT, G; BLKACK, P.M. Angiogenesis, metastasis, and endogenous inhibition. **J Neuro-Oncol,** v.50, p.173-80, 2000.

KOSIR, M.A; WANG, W; ZUKOWSKI, K.L. Degradation of basement membrane by prostate tumor heparanase. **J Surg Res,** v.81, p.42-7, 1999.

KURTZ, J.M; GELBER, R; BRADY, L.W; CARELLA, R.J; COOPER, J.S. The palliation of brain metastases in a favorable patient population: a randomized clinical trial by the radiation therapy oncology group. **Int J Radiat Oncol Biol Phys,** v.7, p.891–5, 1981.

LALONDRELLE, S; KHOO, V. Brain metastases. **Clin Evidence,** v.3, p.1018-38, 2009.

LARUE, L; BELLACOSA, A. Epithelial-mesenchymal transition in development and cancer: role of phosphatidylinositol 3' kinase/AKT pathways. **Oncogene,** v.24, p.7443-54, 2005.

LEE, Y; AUH, S.L; WANG, Y; BURNETTE, B; WANG, Y; MENG, Y; BECKETT, M; SHARMA, R; CHIN, R.; TU, T; WEICHSELBAUM, R.R; FU, Y.X. Therapeutic effects of ablative radiation on local tumor require CD8+ T cells: Changing strategies for cancer treatment. **Blood,** v.114, p.589-95, 2009.

LEVIN, V.A; PRADOS, M.R; WARA, W.M; DAVIS, R.L; GUTIN, P.H; phillips, T.L. Radiation therapy and bromodeoxyuridine chemotherapy followed by procarbazine, lomustine and vincristine for the treatment of anaplastic gliomas. **Int J Radiat Oncol Biol Phys,** v.32, p.75-83, 1995.

LI, G; SATYAMOORTHY, K; HERLYN, M. N-cadherin-mediated intercellular interactions promote survival and migration of melanoma cells. **Cancer Res,** v.61, p.3819-25, 2001.

MAESAWA, S; KONDZIOLKA, D; THOMPSON, TP. Brain metastases in patients with no known primary tumor. **Cancer,** v.89, p.1095-101, 2000.

MCDONALD, D.M; BALUK, P. Significance of blood vessel leakiness in cancer. **Cancer Res,** v.62, p.5381-85, 2002.

MARCHETTI, D; LI, J; SHEN, R. Astrocytes contribute to the brain-metastatic specificity of melanoma cells by producing heparanase. **Cancer Res,** v.60, p.4767-70, 2000.

MINETTE, S.E; KIMMEL, D.W. Subdural hematoma in pacient with systemic cancer. **Mayo Clin Proc,** v.64, p.637-42, 1989.

NATHOO, N; CHAHLAVI, A; BARNETT, G.H. Pathobiology of brain metastases. **J Clin Pathol,** v.58, p.237-42, 2005.

NEWTON, H.B. Neurological complications of systemic cancer. **Am Fam Phys,** v.59, p.878-86, 1999.

NIEDER, C; MEHTA, M.P. Prognostic indices for brain metastases-usefulness and challenges. **Radio Oncol,** v.4, p.10-21, 2009.

NORDEN, A.D; WEN, P.Y; KESARI, S. Brain metastases. **Curr Opin Neurol,** v.18, p.654-61, 2005.

OKUNIEFF, P; SCHELL, M.C; RUO, R; HALE, E.R; O'DELL, W.G; PILCHER, W. Long-term management of patients with multiple brain metastases after shaped beam radiosurgery. Case report and review of the literature. **J Neurosurg,** v.101, p.406-12, 2004.

O'NEIL, B.P; BUCHNER, J.C; COFFEY, R.J.Brain metastases lesion. **Mayo Clin Proc,** v.69, p.1062-8, 1994.

OSTERTAG, C.B; AHMAD, N.A; AMIRI, N.A; MIOLA, U.J; MOUTAERY, K.A. Brain metastases: Surgery, radiosurgery and whole-brain radiation therapy. **Pan Arab J Neurosur,** v.12, p.19-27, 2008.

PAEK, S.H; AUDU, P.B; SPERLING, M.R. 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, p.1021-34, 2005.

PASQUALINI, R; ARAP, W. Profiling the molecular diversity of blood vessels. **Cold Spring Harb Symp Quant Biol,** v.67, p.223-5, 2002.

PATCHELL, R.A. Metastatic brain tumors. In: BLACK, P.M; WEN, P.Y (eds). **Brain tumors in adults.** Philadelphia: WB Saunnders Company, 1995, p. 95-9.

PIEPMEIER, J.M; VIRAPONGSE, C; KIER, E.L. Intracranial adenocystic carcinoma presenting as a primary brain turmor. **Neurosurgery,** v.12, p.348, 1983.

PLOTKIN, S.R; WEN, P.Y. Brain metastases. In: SAMUELS, M.A; FESKE, S.K. (eds). **Office Practice of Neurology.** Philadelphia: Churchill, 2003, p.1101-6.

POON, R.T; FAN, S.T; WONG, J. Clinical implications of circulating angiogenic factors in cancer. **J Clin Oncol,** v.19, p.1207-25, 2001.

POSNER, J.B. **Neurologic complications of cancer.** Philadelphia: FA Davis, 1995.

PRICE, S.J; JENA, R; BURNET, N.G. Improved delineation of glioma margins and regions of infiltration with the use of diffusion tensor imaging: An image guided biopsy study. **Am J Neuroradiol,** v.27, p.1969-74, 2006.

PUDUVALLI, V.K. Brain metastases: biology and the role of the brain microenvironment. **Curr Oncol Rep,** v.3, p.467-75, 2001.

RASHMI, K; DUBEY, A; VIJAY, K; EISENSTAT, D.D. Use of corticosteroids in patients with brain metastasis. **Oncol Exchange,** v.9, p.7-10, 2010.

REGINE, W.F; SCOTT, C; MURRAY, K; CURRAN, W. Neurocognitive outcome in 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, p.711-7, 2001.

SANTOS, A.J; FRANCO, C.M.R; BORGES, L.R.R; MALHEIROS, S.M.F; GABBAIS, A.A. Metástases Cerebrais. **Rev. Neurociências,** v.9, p.20-26, 2001.

SHEEHAN, J; NIRANJAN, A; FLICKINGER, J.C; KONDZIOLKA, D; LUNSFORD, L.D. The Expanding Role of Neurosurgeons in the Management of Brain Metastases. **Surg Neurol,** v.62, p.32–41, 2004.

SMITH, D.B; HOWELL, A; HARRIS, M. Carcinomatous meningitis associated with infiltrating lobular carcinoma of the breast. **Eur J Surg Oncol,** v.11, p.33-6, 1985.

SOFFIETTI, R; CORNU, P; DELATTRE, J.Y; GRANT, R; GRAUS, F; GRISOLD, W; HEIMANS, J; HILDEBRAND, J. EFNS Guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases: report of an EFNS Task Force. **Europ J Neurol,** v.13, p.674-81, 2006.

SPERDUTO, P.W. What is your patient's GPA and why does it matter? Managing brain metastases and the cost of hope. **Intern J Radiot Oncol Biol Phys,** v.77, p.643-4, 2010.

STARK, A.M; TSCHESLOG, H; BUHL, R. Surgical treatment for brain metastases: prognostic factors and survival in 177 patients. **Neurosurg Rev,** v.28, p.115-9, 2005.

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

SUH, J.H; CHAO, S.T; VOGELBAUM, M.A. Management of brain metastases. **Curr. Neurol. Neurosci. Rep,** v.9, p.223-30, 2009.

SUL, J; POSNER J.B. Brain Metastases: Epidemiology and Pathophysiology. In: ROSEN, S.T (ed). **Brain metastases.** New York: Springer, 2007, p.1-21.

SUNDSTROM, J.T; MINN, H; LERTOLA, K.K; NORDMAN, E. Prognosis of patients treated for intracranial metastases with whole-brain irradiation. **Ann Med,** v.30, p.296-9, 1998.

THAPAR, K; LAWS, E.R. Tumores del sistema nervioso central. In: MURPHY, G.P; LAWRENCE, W (eds). **Oncologia Clínica.** Washington: American Cancer Society, 1995, p.424-62.

TREPEL, M; ARAP, W; PASQUALINI, R. In vivo phage display and vascular heterogeneity: implications for targeted medicine. **Curr Opin Chem Biol,** v.6, p.399-404, 2002.

TUROWSKI, R.C; NEWTON, H.B; STROUP, T.J; MCCOY, L.K. Clinical presentation, diagnosis, and pharmacotherapy of patients with primary brain tumors. **Ann Pharmacother,** v.33, p.816-32, 1999.

UGOKWE, K; TOMS, S.A. Intracranial Renal Cell Cancer Metastasis. In: BUKOWSKIAND, R.M; NOVICK, A.C (eds). **Clinical management of renal tumors.** Totowa: Humana Press, 2008, p.481-95.

ULM, A.J; FRIEDMAN, W.A; BOVA, F.J; BRADSHAW, P; AMDUR, R.J; MENDENHALL, W.M. Linear Accelerator Radiosurgery in the Treatment of Brain Metastases. **Neurosurgery,** v.55, p.1076-85, 2004.

VECHT, C.J; HAAXMA-REICHE, H; NOORDIJK, E.M. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? **Ann Neurol,** v.33, p.583-90, 1993.

VILLA, S; WEBER, D.C; MORETONES, C; MANES**,** A; COMBESCURE, C. Validation of the new graded prognostic assessment scale for brain metastases: a multicenter prospective study. **Radiat Oncol,** v.6, p.23-33, 2011.

WALKER, MT; KAPOOR, V. Neuroimaging of Parenchymal Brain Metastases. In: ROSEN, S.T (ed). **Brain metastases.** New York: Springer, 2007, p.31-51.

WARNICK, R.E; DARAKCHIEV, B.J; BRENEMAN, J.C. Stereotactic radiosurgery for patients with solid brain metastases: current status. **J Neurooncol,** v.69, p.125-37, 2004.

WEN, P.Y; LOEFFLER, J.S. Management of brain metastases. **Oncology,** v.13, p.941-54, 1999.

WEN, P.Y; SHAFMAN, T.D. Site–specific therapy of metastatic breast cancer. In: HARRIS, J.R (ed). **Disease of the Breast.** Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000, p. 841-53.

WESTPHAL, M; HEESE, O; WIT, M. Intracranial metastases: therapeutic options. **Ann Oncol,** v.14, p.4-10, 2003.

WELTMAN, E; SALVAJOLO, J.V; BRANDT, R.A; HARIOT, R; PRISCO, F.E; CRUZ, J.C.Radiosurgery for brain metastases: a score index for predicting prognosis. **Int J Radiat Oncol Biol Phys,** v.46, p.1155-61, 2000.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. Cancer mortality and morbidity, 2013. [acesso em março de 2013]. Disponível em: <http://www.who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/cancer_text/en/index.html

WONG, E.T; BERKENBLIT, A. The role of topotecan in the treatment of brain metastases. **Oncologist,** v.9, p.68-79, 2004.

WYCKOFF, J.B; JONES, J.G; CONDEELIS, J.S. A critical step in metastasis:In vivo analysis of intravasation at the primary tumor. **Cancer Res,** v. 60, p.2504-11, 2000.

YOKOI, K; KAMYA, N; MATSUGUMA, H; MACHIDA, S; HIROSE, T. Detection of brain metastasis in potentially operable non-small cell lung cancer. A comparision of CT and MRI. **Chest,** v.115, p.714-9, 1999.

II. NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

INFORMAÇÕES GERAIS

A revista Brasileira de Cancerologia (RBC) é uma publicação trimestral que tem por finalidade divulgar trabalhos relacionados a todas as áreas da cancerologia. São aceitos para publicação textos em português, inglês e espanhol.

A RBC adota os "*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication" do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)* (http://www.icmje.org). O original, incluindo tabelas, ilustrações e referências, deve seguir esses requisitos.

Os manuscritos devem ser inéditos e destinar-se exclusivamente a RBC, não sendo permitida sua apresentação simultânea a outro periódico. Os conceitos e opiniões expressos nos artigos, bem como a exatidão e a procedência das citações, são de exclusiva responsabilidade do(s) autor (es). Manuscritos que se referem a partes de uma mesma pesquisa têm a submissão desencorajada por essa Revista.

Os manuscritos publicados passarão a ser propriedade da RBC, sendo vedada tanto sua reprodução, mesmo que parcial, em outros periódicos, como sua tradução para publicação em outros idiomas, sem prévia autorização desta.

Os manuscritos aceitos para publicação poderão ser modificados para se adequar ao estilo editorial-gráfico da revista, sem que, entretanto, nada de seu conteúdo técnico-científico seja alterado.

No caso de o manuscrito incluir tabelas e ilustrações previamente publicadas por outros autores e em outros veículos, é dever do autor fornecer comprovante de autorização de reprodução, assinado pelos detentores dos direitos autorais dos mesmos.

Os leitores de periódicos biomédicos merecem ter a confiança de que o que estão lendo é original, a menos que exista uma declaração clara de que o artigo está sendo republicado por escolha do autor e do editor. As bases para essa posição são as leis internacionais de direito autoral, a conduta ética e o uso de recursos, obedecendo a uma lógica de custo efetividade.

Quando parte do material do manuscrito já tiver sido apresentada em uma comunicação preliminar, em simpósio, congresso etc., esse fato deve ser citado como nota de rodapé na página de título, e uma cópia do texto da apresentação deve acompanhar a submissão do manuscrito.

Na submissão de manuscritos ou resumos de pesquisa clínica, ensaios clínicos, pesquisa básica, pesquisa aplicada, pesquisa de tradução; estudos laboratoriais, estudos epidemiológicos (prospectivos ou retrospectivos); utilização de dados de prontuários, pesquisa em banco de dados; relatos de casos; entrevistas, questionários, inquéritos populacionais; é obrigatória a inclusão de documento, com o número de protocolo, de que todos os procedimentos propostos tenham sido avaliados e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição a que se vinculam os autores ou, na falta deste, por um outro CEP indicado pela comissão nacional de ética em Pesquisa do Ministério da saúde.

Os pacientes têm direito à privacidade, fato que não deve ser infringido sem um consentimento informado. As informações de identificação pessoal não devem ser publicadas em descrições escritas, fotografias, genealogias e relatos de caso, a menos que a informação seja essencial para propósitos científicos e que o paciente (ou seus pais ou tutores) outorgue um consentimento informado por escrito, autorizando a publicação.

Devem omitir-se detalhes de identificação se não forem essenciais, mas os dados do paciente nunca deverão ser alterados ou falsificados numa tentativa de conseguir o anonimato. O anonimato completo é difícil de conseguir, devendo-se obter o consentimento informado se houver alguma dúvida. Por exemplo, mascarar a região ocular em fotografias de pacientes é uma proteção inadequada para o anonimato.

A RBC, ao reconhecer a importância do registro e divulgação internacional, em acesso aberto, de informações sobre estudos clínicos, apoia as políticas para registro de ensaios clínicos da organização Mundial da saúde (OMS) e do ICMJE. Desta forma, serão aceitos para publicação apenas os artigos de pesquisas clínicas que tenham recebido um número de identificação em um dos registros de ensaios clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE, cujos endereços estão disponíveis no sítio do ICMJE (http://www.icmje.org).

Conflitos de interesses devem ser reconhecidos e mencionados pelos autores. Entre essas situações, menciona-se a participação societária nas empresas produtoras das drogas ou equipamentos citados ou utilizados no trabalho, assim como em concorrentes da mesma. São também consideradas fontes de conflito os auxílios recebidos, as relações de subordinação no trabalho, consultorias etc.

A submissão do manuscrito à RBC deve ser por e-mail para rbc@inca.gov.br, com o texto integral, tabelas, gráficos, figuras, imagens, CEP e termo de consentimento

livre e esclarecido (se aplicável) e de acordo com as normas da revista. A "carta de submissão" individual e assinada por cada um dos autores (modelo disponível em http://www.inca.gov.br/rbc) deve também ser enviada nesta oportunidade.

PROCESSO DE AVALIAÇÃO DOS MANUSCRITOS

A publicação dos trabalhos dependerá da observância das normas da RBC e da decisão do seu conselho editorial. O processo de avaliação inicia-se com o editor científico que avalia se o artigo recebido traz contribuições para a área da Cancerologia e se é de interesse para os leitores. Avalia também se o original está elaborado de acordo com as instruções recomendadas pela revista. Os manuscritos considerados pertinentes, mas, em desacordo com essas instruções, serão devolvidos aos autores para as adaptações necessárias, antes da avaliação pelo Conselho Editorial.

O manuscrito aceito é encaminhado para análise e emissão de parecer dos membros do conselho editorial e/ou Conselho *Ad Hoc*, ambos formados por profissionais de notório saber nas diversas áreas da oncologia. Nesse processo, o sigilo e o anonimato serão adotados para autor(es) e pareceristas. A análise dos pareceristas é realizada com base no formulário "Parecer do conselho editorial" disponível nas instruções para publicação na RBC em http://www.inca.gov.br/rbc.

Após emissão do parecer, o manuscrito é enviado ao editor científico que toma ciência dos pareceres emitidos e os analisa em relação ao cumprimento das normas de publicação da revista e decide sobre a aceitação ou não do artigo, assim como das alterações solicitadas, processo sobre o qual tem plena autoridade de decisão. O parecer é então enviado para os autores por e-mail. Após avaliação os manuscritos, poderão ser classificados em: manuscrito aprovado sem restrições, que será encaminhado ao revisor técnico para revisão e posterior publicação; manuscrito aprovado com restrição, que será encaminhado ao(s) autor (es) com as solicitações de ajuste por e-mail. O manuscrito revisado deve ser reapresentado pelo(s) autor (es) à RBC, por e-mail, acompanhado de carta informando as alterações realizadas ou, quando não realizadas, apresentando as devidas justificativas. Não havendo retorno do trabalho em quarenta e cinco (45) dias, será considerado que os autores não têm mais interesse na publicação; manuscrito não aprovado, nesse caso o autor receberá notificação de recusa por e-mail.

O manuscrito aprovado será publicado de acordo com o fluxo e o cronograma editorial da revista.

CATEGORIA DOS MANUSCRITOS

São considerados para publicação os seguintes tipos de manuscritos:

• Artigos Originais – são artigos nos quais são informados os resultados obtidos em pesquisas de natureza empírica ou experimental original cujos resultados possam ser replicados e/ou generalizados. Também são considerados originais as pesquisas de metodologia qualitativa, de conteúdo histórico e as formulações discursivas de efeito teorizante. Como estrutura devem apresentar: introdução, método, resultados, discussão e conclusão. O máximo de laudas é 20, incluindo figuras, tabelas, gráfico, etc. que não devem ultrapassar 5.

• Revisão da Literatura – trata-se de revisão sistematizada e atualizada da literatura sobre um tema específico e que deve dar ao leitor uma cobertura geral de um assunto. não serão aceitas revisões narrativas. Devem ser descritos os tipos de revisão (integrativa, sistemática, metanálise), os métodos e procedimentos adotados para a realização do trabalho. A interpretação e conclusão dos autores devem estar presentes. como estrutura devem apresentar: introdução, método, resultados, discussão e conclusão. o máximo de laudas é 20, incluindo figuras, tabelas, gráfico, etc. que não devem ultrapassar 5.

• Relato de Casos/ Série de Casos - é a descrição detalhada e análise crítica de um ou mais casos, típicos ou atípicos, baseado em revisão bibliográfica ampla e atual sobre o tema. o autor deve apresentar um problema em seus múltiplos aspectos, sua relevância. o máximo de laudas é 15, incluindo figuras, tabelas, gráfico etc. que não devem ultrapassar 4.

• Artigo de Opinião – trata-se de opinião qualificada sobre tema específico em oncologia. Não necessita de resumo. O máximo de laudas é 10, incluindo tabelas, gráfico, etc. que não devem ultrapassar 2.

• Resenha – resenha crítica de livro relacionado ao campo temático da Cancerologia, publicado no último ano. O máximo é de 4 laudas .

• Resumos de dissertações, teses, de trabalhos que mereçam destaque ou apresentados em eventos de oncologia nos últimos 12 meses, contados da data de envio do resumo - trata-se da informação sob a forma sucinta de trabalho realizado. Portanto, deve conter a natureza e os propósitos da pesquisa e um comentário sobre a metodologia, resultados e conclusões mais importantes. Seu objetivo é a transmissão aos pesquisadores de maneira rápida e fácil da natureza do trabalho, suas características básicas de realização e alcance científico afirmado. Devem conter no mínimo 150 até 250 palavras e seguir as

normas da revista quanto à estruturação, à forma e ao conteúdo, inclusive no que se refere aos descritores.

• Cartas ao Editor – podem estar relacionadas à matéria editorial ou não, mas devem conter informações relevantes ao leitor. No caso de críticas a trabalhos publicados em fascículo anterior da revista, a carta é enviada aos autores para que sua resposta possa ser publicada simultaneamente. as cartas podem ser resumidas pela editoria, mas serão mantidos os pontos principais. o máximo é de 4 laudas.

PREPARO DO MANUSCRITO

O original deve ser escrito na terceira pessoa do singular com o verbo na voz ativa (ABNT.NBR-6028, 2003, p.2).

O processador de textos utilizado deve ser o Microsoft Word 6.0 ou 7.0, fonte Times New Roman tamanho 12, margens de 30mm em ambos os lados, espaço duplo em todas as seções, tamanho do papel A4 (210 x 297mm) e páginas numeradas.

Para permitir maior clareza na exposição do assunto e localização direta de cada item, divide-se o texto em partes lógicas, ordenadas por assuntos considerados afins.

Exemplo:

INTRODUÇÃO (SEÇÃO PRIMÁRIA)

MATERIAL E MÉTODO (SEÇÃO PRIMÁRIA)

Coleta de dados (Seção secundária)

Variáveis (Seção terciária)

Na apresentação dos títulos das seções, deve-se dar destaque gradativo ao tipo e corpo das letras, observando que todas as seções primárias devem estar escritas da mesma maneira, assim como todas as secundárias e assim por diante.

O texto de cada seção de um documento pode incluir uma série de alíneas, que devem ser caracterizadas pelas letras minúsculas do alfabeto (a, b, c,...) seguidas de parênteses e que precedam imediatamente à primeira palavra de seu texto.

Exemplo:

a) escrever um artigo científico.

b) ilustrar o texto.

PRINCIPAIS ORIENTAÇÕES SOBRE CADA SEÇÃO

1. Página de título ou folha de rosto

Deve conter: a) título do artigo, alternando letras maiúsculas e minúsculas, em português, inglês e espanhol; b) título abreviado com até 40 caracteres; c) nome(s) por extenso do(s) autor(es). A designação de autoria deve ser baseada nas deliberações do ICMJE, que considera autor aquele que contribui substancialmente na concepção ou no planejamento do estudo; na obtenção, na análise e/ou interpretação dos dados; assim como na redação e/ou revisão crítica e aprovação final da versão publicada. Em estudos institucionais (de autoria coletiva) e estudos multicêntricos, os responsáveis devem ter seus nomes especificados e todos considerados autores devem cumprir os critérios acima mencionados; d) indicar para **cada** autor, em nota de rodapé, a categoria profissional, o mais alto grau acadêmico, o(s) nome(s) do(s) departamento(s) e instituição(ões) a que o trabalho deverá ser atribuído, endereço eletrônico, cidade, estado e país; e) nome, endereço e telefone do autor responsável pela correspondência sobre o manuscrito; f) descrição da contribuição individual de cada autor no manuscrito (ex: .... trabalhou na concepção e na redação final e ..... na pesquisa e na metodologia); g) agradecimentos: os demais colaboradores, que não se enquadram nos critérios de autoria acima descritos, devem ter seus nomes referidos nesse item especificando o tipo de colaboração. Os autores são responsáveis pela obtenção de autorização escrita das pessoas nomeadas nos agradecimentos, já que se pode inferir que as mesmas concordam com o teor do trabalho; h) declaração de conflito de interesses (escrever "nada a declarar" ou revelar quaisquer conflitos); i) para trabalhos subvencionados, identificar o patrocinador e número de processo (se houver).

2. Resumo e descritores (palavras-chave)

Todos os artigos deverão conter resumos estruturados em português, inglês e espanhol, acompanhados dos descritores nos respectivos idiomas. A terminologia para os descritores deve ser denominada no artigo como a seguir: palavras-chave, *key words e palabras clave*. Cada resumo deverá conter no mínimo 150 palavras e no máximo 250, objetivo(s), metodologia, resultados, conclusão e vir acompanhado de no mínimo três e no máximo seis descritores. Os descritores são palavras fundamentais que auxiliam na indexação dos artigos em bases de dados nacionais e internacionais. Para determinar os descritores, deve-se consultar a lista de "descritores em ciências da saúde" (DECS-LILACS- http://decs.bvs.br) elaborada pela Bireme.

No resumo, não devem ser feitas citações de referências, nem se devem incluir abreviaturas e/ou siglas, bem como quadros, tabelas ou figuras. No caso de resumos de

trabalhos apresentados em eventos de oncologia ou que mereçam destaque e que foram aceitos para publicação na RBC, caberá aos autores proceder à adequação às normas da revista antes de encaminhá-los, sendo de sua inteira responsabilidade a precisão e correção da linguagem.

3. Introdução

Deve ser objetiva com definição clara do problema estudado destacando sua importância e as lacunas do conhecimento; a revisão de literatura deve ser estritamente pertinente ao assunto tratado no estudo, de modo a proporcionar os antecedentes para a compreensão do conhecimento atual sobre o tema e evidenciar a importância do novo estudo. Deve conter o(s) objetivo(s) do estudo.

4. Métodos

Deve indicar de forma objetiva o tipo de estudo (prospectivo, retrospectivo; ensaio clínico ou experimental; se a distribuição dos casos foi aleatória ou não; qualitativo etc), os métodos empregados, a população estudada (descrever claramente a seleção dos indivíduos dos estudos observacionais ou experimentais - pacientes ou animais de laboratório, incluindo controles, bem como dos estudos qualitativos), a fonte de dados e os critérios de seleção ou grupo experimental, inclusive dos controles. Identificar os equipamentos e reagentes empregados. Descrever também os métodos estatísticos empregados e as comparações para as quais cada teste foi empregado.

Os relatos de ensaios clínicos devem apresentar informação de todos os elementos principais do estudo, incluindo o protocolo (população estudada, intervenções ou exposições, resultados - e a lógica da análise estatística), atributos das intervenções (métodos de aleatorização, indicação dos grupos de tratamento) e os métodos de mascaramento.

Os autores que enviarem artigos de revisão deverão apresentar os procedimentos adotados para localizar, selecionar, obter, classificar e sintetizar as informações além de definir os critérios de inclusão e exclusão dos estudos selecionados para a revisão.

Quando forem relatados experimentos com seres humanos, indicar se os procedimentos seguidos estiveram de acordo com os padrões éticos do Comitê de Pesquisa em Seres Humanos Institucional, com a Declaração de *Helsinky* (última versão de 2000) e com a resolução 196/96 (res. CNS 196/96). Não usar os nomes dos pacientes, iniciais ou números de registro, especialmente no material ilustrativo. No

caso de experimentos envolvendo animais, indicar se foram seguidas as normas das instituições, dos conselhos nacionais de Pesquisa ou de alguma lei nacional sobre uso e cuidado com animais de laboratório.

Dessa seção, também faz parte a menção do documento, indicando o número de protocolo, do CEP da instituição a que se vinculam os autores e que aprovou o estudo realizado.

5. Resultados

Apresentar os resultados relevantes para o objetivo do trabalho e que serão discutidos. Devem ser descritos somente os resultados encontrados, sem incluir interpretações ou comparações. Apresentar os resultados, tabelas e ilustrações em sequência lógica, atentando para que o texto complemente e não repita o que está descrito em tabelas e ilustrações. Restringir tabelas e ilustrações àquelas necessárias para explicar o argumento do artigo e para sustentá-lo. Usar gráficos como uma alternativa às tabelas com muitas entradas; não duplicar os dados em gráficos e tabelas. Evitar uso de termos técnicos de estatística, tais como: “random” (que implica uma fonte de aleatorização), “normal”, “significante”, “correlação” e “amostra” de forma não técnica. Definir os termos estatísticos, abreviações e símbolos. Nos relatos de casos, as seções “métodos” e “resultados” são substituídas pela descrição do caso.

6. Discussão

Deve conter a interpretação dos autores, comparar os resultados com a literatura, relacionar as observações a outros estudos relevantes, apontar as limitações do estudo, enfatizar os aspectos novos e importantes do estudo e as conclusões derivadas, incluindo sugestões para pesquisas futuras.

A discussão pode ser redigida junto com os resultados se for de preferência do autor.

Não repetir em detalhe dados ou outros materiais colocados nas seções de “introdução” ou “resultados”.

7. Conclusão

Deve ser fundamentada nos resultados encontrados e vinculada aos objetivos do estudo. Afirmações não qualificadas e conclusões não apoiadas por completo pelos dados não devem constar dessa seção. Evitar fazer alusão a estudos que não tenham sido

concluídos. Estabelecer novas hipóteses, quando estiverem justificadas claramente como tais. Recomendações, quando apropriadas, poderão ser incluídas.

8. Referências

Devem ser numeradas no texto por números arábicos, em sobrescrito (ex: a extensão da sobrevivência, entre outros[1]), de forma consecutiva, de acordo com a ordem que são mencionadas pela primeira vez no texto e sem menção aos autores. A mesma regra aplica-se às tabelas e legendas. No caso de citação sequencial, separar os números por traço (ex: 1-2); quando intercalados, use vírgula (ex.: 1,3,7).

As referências não podem ultrapassar o número de 25, salvo as revisões de literatura, nas quais serão aceitas até 35.

Não devem ser incluídas referências no resumo. Deve-se constar apenas referências relevantes e que realmente foram utilizadas no estudo.

As referências devem ser verificadas nos documentos originais. Quando se tratar de citação de uma referência citada por outro autor deverá ser utilizado o termo “apud”.

A exatidão das referências é de responsabilidade dos autores.

As orientações abaixo objetivam trazer para os autores exemplos de referências apresentadas em seus trabalhos informando sobre a padronização das mesmas. Estão baseadas nas normas para Manuscritos submetidos a revistas Biomédicas: escrever e editar para Publicações Biomédicas, estilo Vancouver, formuladas pelo ICMJE. Serão apresentadas as ocorrências mais comuns de referências por tipos de material referenciado. Algumas observações listadas abaixo são fruto de ocorrências em artigos de periódicos submetidos à publicação.

Para a padronização dos títulos dos periódicos nas referências é utilizado como guia o *LocatorPlus*[1], fonte de consulta da *National Library of Medicine*, que disponibiliza, na opção *Journal Title,* o título e/ou a abreviatura utilizada. Em algumas fontes, o título já vem padronizado (PubMed, Lilacs e Medline). Caso não seja utilizada a forma padrão dê preferência, informá-lo por extenso evitando utilizar uma abreviatura não padronizada que dificulte sua identificação.

Para a indicação de autoria, incluem-se os nomes na ordem em que aparecem na publicação até seis autores, iniciando-se pelo sobrenome seguido de todas as iniciais dos pré-nomes separando cada autor por vírgula (1). No caso da publicação apresentar mais de seis autores, são citados os seis primeiros; utiliza-se vírgula seguida da expressão et al. (2). Quando o sobrenome do autor incluir grau de parentesco – Filho, sobrinho,

Júnior, neto - este deve ser subsequente ao último sobrenome: João dos Santos de Almeida Filho - Almeida Filho JS, José Rodrigues Junior - Rodrigues Junior J.

Para padronização de títulos de trabalhos, utilizam-se letras minúsculas em todo o período, com exceção da primeira palavra que começa, sempre, com letra maiúscula. Fogem à regra nomes próprios: nomes de pessoas, nomes de ciências ou disciplinas, instituições de ensino, países, cidades ou afins, e nomes de estabelecimentos públicos ou particulares.

EXEMPLOS DE REFERÊNCIAS EM PERIÓDICOS

1. Artigo com até seis autores

Kakuda JT, Stuntz M, Trivedi V, Klein SR, Vargas HI. Objective assessment of axillary morbidity in breast cancer treatment. Am Surg 1999; 65: 995-8. obs.: usar **995-8**, não usar **995-998**.

2. Artigo com mais de seis autores

Zheng H, Takahashi H, Murai Y, Cui Z, Nomoto K, Miwa S, et al. Pathobiological characteristics of intestinal and diffuse-type gastric carcinoma in Japan: an immunostaining study on the tissue microarray. J Clin Pathol 2007 Mar;60(3):273-7.

3. Artigo cujo autor é uma Instituição

Utilizar o nome da instituição indicando entre parênteses o país quando for uma instituição pública (a) no caso de uma instituição particular utiliza-se somente o nome da instituição. Observar a hierarquia (b) à qual a instituição está subordinada para sua perfeita identificação (não utilizar direto: Secretaria de Atenção à Saúde. De onde?).

4. Artigo com autoria de múltiplas organizações

Incluem-se todas. (a) Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Encontro Internacional sobre Rastreamento de Câncer de Mama. Revista Brasileira de Cancerologia 2009 abr.-jun.; 2 (55): 99-113. (b) Brasil. Ministério da saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Coordenação Nacional de Saúde Bucal. Projeto SB Brasil 2003: condições de saúde bucal da população brasileira 2002-2003: resultados principais. Brasília, 2004b. [acesso em abr 2004]. Disponível em: <http://www.cfo.org.br/download/pdf/relatorio_sb_brasil_2003.pdf>

5. Autor com indicação de parentesco em seu nome

Mattes RD, Curram Jr WJ, Alavi J, Powlis W, Whittington R. Clinical implications of learned food aversions in patients with cancer treated with chemotherapy or radiation therapy. Cancer 1992; 70 (1): 192-200.

6. Artigo sem indicação de autoria

Pelvic floor exercise can reduce stress incontinence. Health News 2005 Apr;11(4):11.

7. Artigo com indicação de seu tipo (revisão, abstract, editorial)

Facchini Luiz Augusto. ABRASCO 30 anos: ciência, educação e prática com compromisso social. [Editorial] Cad Saúde Pública [periódico na Internet]. 2010 Jan [citado 2010 ago 23] ; 26(1): 4-4. Disponível em: <http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s0102311X2010000100001&lng=pt. doi: 10.1590/s0102-311X2010000100001>.

8. Artigo publicado num suplemento de periódico

Nascimento AF, Galvanese ATC. Avaliação da estrutura dos centros de atenção psicossocial do município de São Paulo, SP. Rev Saude Publica 2009; 43 suppl.1: 8-15.

9. Artigo publicado na parte de um número

Fukuzawa M, Oguchi S, Saida T. Kaposi's varicelliform eruption of an elderly patient with multiple myeloma. J Am Acad Dermatol. 2000 May;42(5 Pt 2):921-2.

10. Artigo publicado sem indicação de volume ou número do fascículo

Schwartz-Cassell T. Feeding assistants: based on logic or way off base? Contemp Longterm Care. 2005 Jan:26-8.

11. Artigo publicado com paginação indicada em algarismos romanos

Nagpal S. An orphan meets family members in skin. J Invest Dermatol. 2003;120(2):viii-x.

12. Artigo contendo retratação ou errata publicadas, a referência deve conter a indicação da publicação das mesmas

Mokdad AH, Marks JS, Stroup DF, Gerberding JL. Correction: actual causes of death in the United States, 2000. JAMA. 2005 Jan 19;293(3):293-4. Erratum for: JAMA. 2004 Mar 10;291(10):1238-45.

13. Artigo com publicação eletrônica anterior à versão impressa

Bicalho PG, Hallal PC, Gazzinelli A, Knuth AG, Velásquez-Meléndez G. Atividade física e fatores associados em adultos de área rural em Minas Gerais, Brasil. Rev Saude Publica [acesso 2010 Ago 23]. Disponível em:<http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s00348910201000500 0023&lng=pt> Publicado 2010. Epub 30-Jul-2010. doi: 10.1590/s0034-89102010005000023.

14. Artigo provido de DOI

Caldeira AP, Fagundes GC, Aguiar GN de. Intervenção educacional em equipes do Programa de Saúde da Família para promoção da amamentação. Rev Saúde Pública 2008;42(6):1027-1233. doi: 10.1590/s0034-89102008005000057.

15. Artigo no prelo

Barroso T, Mendes A, Barbosa A. Analysis of the alcohol consumption phenomenon among adolescents: study carried out with adolescents in intermediate public education. Rev Latino-Am Enfermagem. In press 2009.

EXEMPLOS DE REFERÊNCIAS EM LIVROS E OUTRAS MONOGRAFIAS

16. Livro

Hoppenfeld s. Propedêutica ortopédica: coluna e extremidades. Rio de Janeiro: Atheneu; 1993. 294 p.

17. Livro com indicação de editor, organizador, coordenador

Bader MK, Littlejohns LR, editors. AANN core curriculum for neuroscience nursing. 4th. ed. St. Louis (MO): Saunders; c2004. 1038 p.

18. Livro editado por uma Instituição

World Cancer Research Fund (USA). Food, nutrition, physical activity and prevention of cancer: A global perspective. Washington (DC): American Institute for Cancer Research; 2007.

19. Quando o autor do capítulo é o autor do livro, referência de capítulo de livro

Ferreira SA. Nervos proximais do membro superior. in: ____. Lesões nervosas periféricas diagnóstico e tratamento. São Paulo: Santos; 2001. p. 35-48.

20. Livro sem indicação de autoria

HIV/AIDS resources: a nationwide directory. 10th ed. Longmont (CO): Guides for Living; c2004. 792 p.

21. Anais de conferências

Harnden P, Joffe JK, Jones WG, editors. Germ cell tumours V. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference; 2001 Sep 13-15; Leeds, UK. New York: Springer; 2002.

22. Trabalho apresentado em conferências

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. in: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European

Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

23. Legislação

Dispõe sobre a Regulamentação do Exercício da Enfermagem. Lei No. 7.498, 25 de junho de 1986. Diário Oficial da União. Seção I, fls. 9.273-9.275 (Jun 26, 1986). 1986.

24. Teses e dissertações

Verde SMML. Impacto do tratamento quimioterápico no estado nutricional e no comportamento alimentar de pacientes com neoplasia mamária e suas consequências na qualidade de vida [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2007.

9. Tabelas

As tabelas deverão constar em folhas separadas. Não enviar as tabelas em forma de imagem, de forma a permitir sua edição. Numerar as tabelas em ordem consecutiva de acordo com a primeira citação no texto e dar um título curto a cada uma. Definir para cada coluna um cabeçalho abreviado ou curto. Colocar as explicações em rodapés, não no cabeçalho. Explicar, em notas de rodapé, todas as abreviações não padronizadas usadas em cada tabela. Para notas de rodapé, utilizar numeração romana.

Identificar medidas estatísticas de variações, tais como: desvio-padrão e erro-padrão.

Não usar linhas internas, horizontais ou verticais.

Constatar que cada tabela esteja citada no texto por sua numeração e não por citação como: tabela a seguir, tabela abaixo.

Se forem usados dados de outra fonte, publicada ou não, obter autorização e agradecer por extenso.

O uso de tabelas grandes ou em excesso, em relação ao texto, pode produzir dificuldade na forma de apresentação das páginas.

10. Ilustrações

Enviar o número requerido de ilustrações ou “figuras”. Não são aceitáveis desenhos à mão livre ou legendas datilografadas. As fotos devem ser digitalizadas, em branco e preto, usualmente de 12 x 17cm, não maiores do que 20 x 25 cm, filmes de raios X ou outros materiais. As letras, os números e símbolos devem ser claros e de tamanho suficiente, de tal forma que, quando reduzidas para a publicação, ainda sejam

legíveis. Colocar os títulos e explicações abaixo das legendas e não nas próprias ilustrações.

Se forem usadas fotografias de pessoas, os sujeitos não devem ser identificáveis ou suas fotografias devem estar acompanhadas por consentimento escrito para publicação.

As figuras devem ser numeradas de acordo com a ordem em que foram citadas no texto. Se uma figura já foi publicada, agradecer à fonte original e enviar a autorização escrita do detentor dos direitos autorais para reproduzir o material. A autorização é requerida, seja do autor ou da companhia editora, com exceção de documentos de domínio público.

A RBC é uma publicação em preto e branco e por isso todas as ilustrações serão reproduzidas em preto e branco.

As ilustrações devem ser fornecidas da seguinte forma:

• Arquivo digital em formato .TIFF, .JPG, .EPS, com resolução mínima de:

300 dpi para fotografias comuns

600 dpi para fotografias que contenham linhas finas, setas, legendas etc.

1.200 dpi para desenhos e gráficos

11. Nomenclatura

Devem ser observadas rigidamente as regras de nomenclatura biomédica, assim como abreviaturas e convenções adotadas em disciplinas especializadas.

Os originais em língua portuguesa deverão estar em conformidade com o acordo ortográfico datado de 1º de Janeiro de 2009.

RESUMO DOS REQUISITOS TÉCNICOS PARA A APRESENTAÇÃO DE MANUSCRITOS

Antes de enviar o manuscrito por e-mail, para rbc@inca.gov.br, confira se as "Instruções para Autores" disponível em www.inca.gov.br/rbc foram seguidas e verifique o atendimento dos itens listados a seguir:

• Submeter o arquivo integral do manuscrito em Microsoft Word 6.0 ou 7.0.

• Usar espaço duplo em todas as partes do documento.

• Começar cada seção ou componente em uma nova página.

• Revisar a sequência: página-título/folha de rosto – título em português, inglês e espanhol; título abreviado; autoria; resumo e palavras-chave, abstract e key words,

resumen e palabras clave; agradecimentos; declaração de conflito de interesse; declaração de subvenção; texto; referências; tabelas, quadros, figuras com legendas (cada uma em páginas separadas).

• De três a seis palavras-chave e respectivas *key words* e palabras clave.

• Referências: numeradas, em sobrescrito, na ordem de aparecimento no texto, corretamente digitadas, e não ultrapassando o número de 25. Verificar se todos os trabalhos citados estão na lista de referências e se todos os listados estão citados no texto.

• Apresentar ilustrações, fotos ou desenhos separados, sem montar (20 x 25 cm máximo).

• Incluir carta de submissão disponível nas "Instruções para Autores". Caso o manuscrito tenha mais que um autor, cada um deles deverá preencher e assinar a carta e o autor responsável pela submissão deve enviar a mesma digitalizada em formato .JPG junto com o arquivo do manuscrito para rbc@inca.gov.br.

• Incluir permissão para reproduzir material previamente publicado ou para usar ilustrações que possam identificar indivíduos.

• Incluir autorização escrita das pessoas nomeadas nos agradecimentos, quando aplicável.

• Incluir documento comprovando a aprovação do trabalho por CEP ou TCLE, quando aplicável.

Carta de Submissão à Revista Brasileira de Cancerologia

Por favor, preencha e envie este formulário juntamente com o original do seu trabalho para o e-mail: rbc@inca.gov.br. Caso o manuscrito tenha mais que um autor, cada um deles deverá preencher, assinar e encaminhar esta carta para o autor responsável pela submissão, para digitalizar em formato .JPG e enviar à RBC em anexo, junto com o manuscrito.

Título do manuscrito

_____

_____

Classificação do manuscrito:

( ) Artigo original

( ) Revisão sistemática da literatura

( ) Relato de caso/série de casos

( ) Artigo de opinião

( ) Resenha

( ) Resumo

( ) Carta ao editor

Cada autor deve indicar suas contribuições, marcando com a letra X os campos abaixo:

1. O autor contribuiu:

( ) Na concepção e planejamento do projeto de pesquisa

( ) Na obtenção e/ou análise e interpretação dos dados

( ) Na redação e revisão crítica

2. Conflito de interesses:

( ) O autor não tem conflitos de interesse, incluindo interesses financeiros específicos e relacionamentos e afiliações relevantes ao tema ou materiais discutidos no manuscrito.

( ) O autor confirma que todos os financiamentos, outros apoios financeiros, e apoio material/humano para esta pesquisa e/ou trabalho estão claramente identificados no manuscrito enviado para avaliação do “conselho editorial da RBC”.

3. Agradecimentos:

( ) O autor confirma que as pessoas que contribuíram substancialmente ao trabalho desenvolvido neste texto, mas que não atendem aos critérios para autoria, foram mencionadas nos "agradecimentos" do manuscrito com a descrição de suas contribuições específicas.

( ) O autor confirma que todos que foram mencionados nos "agradecimentos" deram sua permissão por escrito para serem incluídos no mesmo.

( ) O autor confirma que, se os "agradecimentos" não foram incluídos no texto submetido, foi porque não houve nenhuma contribuição substancial de outros ao manuscrito além dos autores.

4. Transferência de direitos autorais/Publicação

Declaro que em caso de aceitação do manuscrito para publicação, concordo que os direitos autorais a ele passarão a ser propriedade da RBC, sendo vedada tanto sua reprodução, mesmo que parcial, em outros periódicos, sejam eles impressos ou eletrônicos, assim como sua tradução para publicação em outros idiomas, sem prévia autorização desta e, que no caso de obtenção do mesmo, farei constar o competente agradecimento à revista.

Autor_____ Assinatura _____

Data_____E-mail _____

III. ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

Perfil Clínico Epidemiológico de Pacientes com Metástase Cerebral

Clinical Epidemiological Profile of Patients with Cerebral Metastasis

Perfil Clínico Epidemiológico de los Pacientes con Metástasis Cerebral

Autores: Débora de Melo Cardoso[1], Carlos Umberto Pereira[2]

Trabalho realizado com auxílio de bolsa de pesquisa PIBIC/CNPq/UFS

Sem conflitos de interesse

Endereço da autora:

Débora de Melo Cardoso

Rua Manoel Rodrigues Santos, 61, Atalaia.

Aracaju – Sergipe - Brasil

Telefone: (79) 32232834

Email: deborademelo18@hotmail.com

[1] Acadêmico (a) da Universidade Federal de Sergipe (UFS)

[2] Professor Doutor do Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe. Neurocirurgião do Serviço de Neurocirurgia do HUSE. Aracaju-Sergipe

RESUMO

Introdução: A metástase cerebral (MC) é a principal manifestação neurológica do câncer. Sítios primários mais prevalentes incluem: pulmão, mama e pele. Hemiparesia, afasia, distúrbio visual, crises convulsivas, cefaléia, náusea, vômito e anormalidade cognitiva fazem parte do quadro clínico. Exames de imagem associado à biópsia confirmam o diagnóstico. O tratamento pode ser paliativo ou cirúrgico e complementar com radioterapia e quimioterapia. **Objetivo:** Descrever as características clínicas e epidemiológicas da MC em pacientes oncológicos. **Métodos:** Realizou-se um estudo retrospectivo, descritivo e transversal de casos confirmados de MC internados no serviço de neurocirurgia do Hospital de Urgência de Sergipe (Aracaju-Se) durante o período de Janeiro de 2011 a Agosto de 2012. **Resultados:** Foram estudados 40 pacientes, sendo a média de idade 53,2 anos. A sexta década de vida foi a faixa etária mais acometida. Quanto ao gênero, 24 (60%) eram feminino e 16 (40%) masculino. O sítio primário mais prevalente da MC foi mama 37,5% dos casos, seguido de pulmão 30%. Os sintomas mais comuns foram a cefaléia e distúrbio cognitivo, presentes em 30 (75%) casos. A tomografia computadoriza (TC) foi o método diagnóstico mais utilizado, 36 (90%) pacientes. O tratamento paliativo foi realizado em 25 (62,5%) pacientes, seguido de radioterapia 11 (27,5%), cirurgia 8 (20%) e quimioterapia 3 (7,5%) pacientes. **Conclusão:** A análise clínica e epidemiológica do paciente oncológico é de fundamental importância para o diagnóstico de MC.

PALAVRAS CHAVES

Metástase Neoplásica; Neoplasia Encefálica; Epidemiologia; Manifestações Neurológicas.

ABSTRACT

Clinical and Epidemiological Profile of Brain Metastasis in Cancer Patients

Introduction: Cerebral metastasis (CM) is the major neurological manifestation of cancer. Most prevalent primary sites include: lungs, breast and skin. Hemiparesis, aphasia, visual disturbances, seizures, headache, nausea, vomiting and cognitive abnormalities are part of the clinical manifestations. Imaging studies associated with biopsy confirms the diagnosis. The treatment may be palliative or surgical and complemented by radiatiotherapy and chemotherapy. **Objective:** To describe the clinical and epidemiological characteristics of CM in cancer patients. **Methods:** A retrospective, descriptive and cross-sectional study of confirmed cases of CM admitted to the neurosurgery service of the Emergency Hospital of Sergipe (Aracaju-Se) was conducted, during the period from January of 2011to August of 2012. **Results:** Forty patients with a mean age of 53.2 years were studied. The sixth decade of life was the most affected age group. Regarding gender, 24 (60%) were female and 16 (40%) male. The most prevalent primary site of CM was breast cancer (37.5%), followed by lung 30%. The most common symptoms were headache and cognitive abnormalities both present in 30 (75%) cases. A computed tomography (CT) was the most used diagnostic method, 36 (90%) patients. Palliative treatment was carried out in 25 (62.5%) patients, followed by radiotherapy, 11 (27.5%), surgery, 8 (20%) and chemotherapy 3 (7.5%) patients. **Conclusion:** The clinical and epidemiological analyses of cancer patients is extremely important for the diagnosis of CM.

KEY WORDS

Neoplasm Metastasis; Brain Neoplasm; Epidemiology; Neurologic Manifestations

RESUMEN

Perfil clínico epidemiológico de los pacientes con metástasis cerebral

Introducción: La metástasis cerebral (MC) es la principal manifestación neurológica del cáncer. Sitios primarios más prevalentes incluyen pulmón, de mama y de la piel. Hemiparesia, afasia, trastornos visuales, convulsiones, dolor de cabeza, náuseas, vómitos y alteraciones cognitivas forman parte del cuadro clínico. Imágenes asociadas con la biopsia confirman el diagnóstico. El tratamiento puede ser paliativo o la radioterapia y la quimioterapia quirúrgica y complementarias. **Objetivo:** Describir las características clínicas y epidemiológicas de las MC en pacientes con cáncer. **Método:** Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y transversal de los casos confirmados de MC ingresados en el servicio de neurocirugía del Hospital de Urgencias de Sergipe (Aracaju-SE) durante el período de enero 2011 a agosto 2012. **Resultados:** Se estudiaron 40 pacientes con una edad promedio de 53,2 años. La sexta década de la vida fue el grupo de edad más afectado. En cuanto al sexo, 24 (60%) fueron mujeres y 16 (40%) hombres. El sitio principal de MC fue más prevalente de mama 37,5%, seguido por 30% de pulmón. Los síntomas más comunes fueron dolor de cabeza y el deterioro cognitivo presente en 30 (75%) casos. Una tomografía computarizada (TC) es el método de diagnóstico más común, 36 (90%) pacientes. El tratamiento paliativo se llevó a cabo en 25 (62,5%) pacientes, seguida de radiación 11 (27,5%), cirugía, 8 (20%) y la quimioterapia 3 (7,5%) pacientes. **Conclusión:** El análisis clínico y epidemiológico de los pacientes con cáncer es de vital importancia para el diagnóstico de MC.

PALABRAS CLAVE:

Metástasis de la Neoplasia; Neoplasia Encefálica; Epidemiología; Manifestaciones Neurológicas

INTRODUCÃO

A metástase cerebral (MC) representa a mais comum manifestação neurológica do câncer, ocorrendo em 10% a 30% dos pacientes oncológicos[1]. Sua incidência tem aumentado nas últimas décadas[1]. As neoplasias primárias que mais metastatizam para o sistema nervoso central (SNC) são: pulmão, mama, melanoma, renal e gastrointestinal[2]. Quanto à localização das MC, aproximadamente 80% estão nos hemisférios cerebrais, 15% no cerebelo e 5% no tronco encefálico[3].

Entre os sinais e sintomas, destacam-se: cefaléia, náusea, vômito, disfunção cognitiva, crise convulsiva, hemiparesia, distúrbio visual e afasia[1,3]. O diagnóstico é feito por tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) do crânio[4]. A biópsia estabelece o tipo histológico e o grau de malignidade da neoplasia[5]. A depender do número de metástases, local da lesão, tumor primário e *performance status* do paciente indica-se o tratamento específico[6]. O tratamento definitivo inclui cirurgia, radioterapia, e quimioterapia[1]. Corticóides, anticovulsivantes, anticoagulantes, antibiotibióticos e drogas psicotrópicas são utilizados como terapia sintomática[7,8].

Este estudo tem por objetivo caracterizar o perfil clínico e epidemiológico da MC para possibilitar o diagnóstico precoce. Assim, institui-se tratamento adequado, melhora a qualidade de vida e aumenta sobrevida dos pacientes oncológicos que evoluem com esta complicação.

MÉTODOS

O presente trabalho foi retrospectivo, transversal e descritivo de campo sob abordagem quantitativa. Durante o período de janeiro de 2011 a agosto de 2012, foram analisados pacientes admitidos no Serviço de Oncologia do HUSE (Aracaju – SE), com quadro clínico e imaginológico de MC.

Foram incluídos no estudo pacientes de ambos os gêneros e de todas as faixas etárias, que apresentaram diagnóstico de MC e que estiveram de acordo em participar da pesquisa, com o termo de consentimento livre e esclarecido assinado pelo paciente ou responsáveis. Foram avaliadas as variáveis: gênero, idade, tumor primário, achados neurológicos e imaginológicos e sobrevida.

Os dados coletados foram lançados em um sistema de banco de dados informatizado e, posteriormente, as informações obtidas foram confrontadas e submetidas à análise estatística utilizando o programa Epi Info. Para caracterização da amostra, foram utilizadas tabelas de freqüência simples.

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital Universitário de Sergipe, com número de protocolo CAAE: 6050.0.000.107-10, seguindo a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

RESULTADOS

No período de janeiro de 2011 a agosto de 2012, foram estudados 40 pacientes com diagnóstico de MC. A faixa etária variou de 26 a 82 anos de idade, sendo a média 53,2 anos. A sexta década foi a faixa etária mais acometida. Quanto ao gênero, 24 (60%) feminino e 16 (40%) do sexo masculino. Em relação à raça, 31 (77,5%) não-brancos e 9 (22,5%) brancos (Tabela 1).

Quanto ao número das lesões, 35% eram únicas e 65% duas ou mais lesões. Lesão única em 14 pacientes, duas lesões em três pacientes (7,5%), três lesões em três pacientes (7,5%) e quatro ou mais lesões em 20 pacientes (50%).

Predominou o quadro de distúrbios neurocognitivos e cefaléia, presentes em 30 (75%) casos, seguido de vômito 16 (40%) e náusea 13 (32,5%). As manifestações focais foram: hemiparesia 27 pacientes (67,5%), crises convulsivas 24 (60%), distúrbios visuais 15 (37,5%) e afasia 15 (37,5%) (Tabela 2).

Os sítios primários da MC foram: mama em 15 mulheres (37%); seguido de pulmão 12 pacientes (30%); pele dois (5%); próstata, rim, osteosarcoma e tumor neuroendócrino cada um com 2,5% de freqüência. A TC foi o meio diagnóstico mais utilizado 36 (90%) casos (Figura1) e RM em quatro pacientes (10%) (Figura 2 e 3). Biópsia foi realizada em cinco casos (12,5%).

O tratamento paliativo foi a conduta mais indicada, 25 pacientes (62,5%). Cirurgia foi realizada em oito (20%) pacientes, em seis casos com finalidade curativa e nos outros dois, para minimizar o efeito de massa do tumor. A cirurgia como tratamento único foi feita em quatro casos selecionados. Radioterapia em 11 pacientes (27,5%) e quimioterapia em três (7,5%) (Tabela 2).

A sobrevida média da nossa pesquisa foi de 73 dias e a mortalidade foi de 82,5%. Até o fim do estudo, sete pacientes (17,5%) apresentaram sobrevida livre após cirurgia (Tabela 3).

DISCUSSÃO

As MC constituem uma das mais importantes e temidas complicações neurológicas do câncer[9]. A incidência desta patologia está aumentando em decorrência da maior sobrevida do paciente com câncer[7]. Faz-se imprescindível, portanto, o diagnóstico precoce através do conhecimento do perfil clínico e epidemiológico das MC associado à exames de neuroimagens.

A idade média do diagnóstico de MC encontrada em nosso estudo foi de 53,2 anos, equivalente a publicada por outros autores cuja faixa etária era de 50-60 anos[10,11]. Quanto ao gênero, houve predomínio feminino. Segundo Rosen et al [12], a MC ocorre com igual frequência em homens e mulheres. No entanto, quando comparado por órgãos específicos, há disparidades.

O tumor primário que mais provoca MC é o câncer de pulmão[2,3,9,13]. Em nossa pesquisa, entretanto, o sítio primário que mais freqüentemente provocou MC foi a mama, 15 mulheres (37,5%); seguida de pulmão 12 (30%); pele dois (5%); tumores de próstata, fígado, rim, osteosarcoma e tumor neuroendócrino cada um com 2,5% de freqüência. Inferimos que este resultado seja devido ao maior número de pacientes do gênero feminino em nossa pesquisa; como também à crescente incidência do câncer de mama, com conseqüente aumento das complicações metastáticas para o SNC. O sítio primário indeterminado esteve presente em 17,5% do total de casos, acima dos 15% propostos por Bartelt e Lutterbach[14].

Quanto às manifestações clínicas podem ser gerais e/ou focais. Dentre as manifestações gerais, os distúrbios neurocognitivos e a cefaléia foram os mais comuns, seguido por vômito e náusea. A manifestação focal mais prevalente foi hemiparesia, seguida de crise convulsiva, distúrbio visual e afasia respectivamente que houve concordância com Christiaans et al[15] e Soffietti et al[16]. Quanto à sintomatologia mais freqüente: distúrbios neurocognitivos, cefaléia e défict motor focal.

A cefaléia é o sintoma mais comum em pacientes com MC, porém a presença de cefaléia em pacientes com câncer não significa diagnóstico de MC[15]. Ocorre em 50% dos pacientes com MC única, é do tipo não-tensional, com duração $\leq$ 10 semanas e vem

acompanhada de outras manifestações como náusea e vômitos[15]. O déficit motor focal e a diminuição das funções cognitivas são os sinais mais freqüentes, sendo o primeiro encontrado em 40% dos pacientes[17]. Forsyth e Posner [17] encontraram uma incidência de náusea e vômito de 48% em 111 pacientes, sendo 66% portadores de MC. Outros sintomas da MC são papiledema, ocorrendo em 25%, ataxia da marcha que pode resultar de tumor em fossa posterior, lobo frontal ou hidrocefalia, e crise convulsiva, a qual pode ser focal ou generalizada, apresentando-se em 25% dos pacientes.

Além das manifestações clínicas, o diagnóstico de MC deve ser complementado com TC e/ou RM, sendo esta última considerada o padrão-ouro[5,16,18]. A maioria das MC aparece na TC como lesões arredondadas, com realce difuso ou anelar, tipicamente circundadas por intenso edema perilesional, o qual não guarda proporção com o tamanho da lesão[3] (Figura 1). Na RM, a metástase apresenta-se iso ou hipodensa em T1 e iso ou hiperdensa em T2 sendo circundada por edema cerebral tipo vasogênico[19] (Figura 2 e 3) Em nosso estudo, o método diagnóstico mais utilizado foi a TC 36 pacientes (90%) e a RM em quatro (10%), em concordância com outros autores[18]. A biópsia deve ser utilizada para diferenciar a lesão primária da metastática e também pode sugerir qual o sítio primário do tumor[20]. Em cinco (12,5%) dos nossos pacientes, a biópsia confirmou o diagnóstico da MC.

Em relação ao tratamento da MC, a cirurgia tem como objetivo estabelecer diagnóstico e aliviar efeito de massa[21]. Indicada quando o tumor primário está controlado, as lesões cerebrais são acessíveis e o número total de MC não excede a três[19]. Em pacientes com metástases múltiplas e risco de vida por estas lesões, a cirurgia de emergência é feita a fim de prevenir conseqüências fatais[22,23]. Radioterapia associada à cirurgia tem se mostrado superior à radioterapia isolada quanto ao prolongamento da sobrevida[24]. A quimioterapia tem seu benefício pouco expressivo devido às drogas utilizadas no tratamento do câncer não ultrapassar a barreira hematoencefálica (BHE)[3]. Em nosso estudo o tratamento paliativo foi realizado em 25 (62,5%) pacientes. Cirurgia foi realizada em oito (10%) casos. Seis deles, para fins curativos, pois apresentavam bom estado geral, lesão única e de fácil acesso cirúrgico. Nos outros dois, a exérese da lesão foi parcial para minimizar o efeito de massa do tumor sobre as estruturas adjacentes, que provocava hipertensão intracraniana com iminência de óbito. Realizou-se radioterapia em 11 pacientes (27,5%) e quimioterapia em três (7,5%).

A sobrevida após diagnóstico da MC é limitada, em média, varia de três a nove meses[3,24]. A sobrevida média após diagnóstico da MC em nosso estudo foi de 73 dias. A mortalidade foi de 82,5%. Até o fim do nosso estudo, sete pacientes (17,5%) apresentaram sobrevida livre após cirurgia.

Os pacientes analisados apresentaram alguma sintomatologia antes do diagnóstico da MC. Portanto, paciente com câncer que evoluem com manifestação neurológica geral e/ou focal, deve-se prosseguir com investigação imaginológica para diagnóstico de MC e tratamento especifico.

CONCLUSÃO

O perfil clínico e epidemiológico é de grande valia para o diagnóstico da MC. Nossos pacientes apresentaram alguma sintomatologia antes do diagnóstico imaginológico. Entre as mais prevalentes, destacam-se os distúrbios neurocognitivos, cefaléia e a hemiparesia. Chamou atenção, média de idade e sobrevida inferior a da literatura, maior incidência de MC no gênero feminino como também o câncer de mama ter sido o mais frequente tumor primário da MC. O meio diagnóstico mais utilizado foi a TC seguida de RM. A maioria dos pacientes foi submetida a tratamento paliativo.

REFERÊNCIAS

1. Kanner AA, Bokstein F, Blumenthal DT, Ram Z. Surgical therapies in brain metastasis. Semin Oncol 2007; 34: 197-205.

2. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. J Clin Oncol 2004; 15: 2865-72.

3. Santos AJ, Franco CMR, Borges LRR, Malheiros SMF, Gabbais AA. Metástases Cerebrais. Rev. Neurociências 2001; 9: 20-6.

4. Najeeb AA, Amiri NA, Miola UJ, Moutaery KA, Ostertag CB. Brain metastases: surgery, radiosurgery, and whole-brain radiation therapy. Pan Arab J Neurosurg 2008; 12: 19-27

5. Davis P, Hudgins PA, Peteman SB, Hoffman JC. Diagnosis of cerebral metastases: double-dose delayed CT vs contrast enhanced MR imaging. Am J Neuroradiol 1991; 12: 293-300.

6. Bajard A, Westeel V, Dubiez A, Jacoulet P, Pernet D, Dalphin JC, et al. Multivariate analysis of factors predictive of brain metastases in localised non-small cell lung carcinoma. Lung Cancer. 2004; 45: 317-23.

7. Rashmi K, Dubey A, Vijay K, Eisenstat DD. Use of corticosteroids in patients with brain metastasis. Oncol Exchange 2010; 9: 7-10

8. Westphal M, Heese O, Wit DM. Intracranial metastases: therapeutic options. Ann Oncol 2003; 14: 4-10.

9. Fabi A, Felici A, Metro G, Mirri A, Bria E, Tetera S, et al. Brain metastases from solid tumors: disease outcome according to type of treatment and therapeutic resources of the treating center. J Exp Clin Canc Res 2011; 30:10

10. Allen P, Weinberg J, Sawaya R, Maor MH: Stereotactic radiosurgical treatment in 103 patients for 153 cerebral melanoma metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004; 59: 1097- 106.

11. Fife KM, Colman MH, Stevens GN, Firth IC, Moon D, Shannon KF, et al. Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastases. J Clin Oncol 2004; 22: 1293-300.

12. Rosen ST. Brain metastases. New York: Springer; 2007. 4p.

13. Gavrilovic IT, Posner JB. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. J Neurooncol 2005; 75: 5-14.

14. Bartelt S, Lutterbach J. Brain metastases in patients with cancer of unknown primary. J Neurooncol 2003; 64: 249-53.

15. Christiaans MH, Kelder JC, Arnoldus EPJ, Tijssen CC. Prediction of intracranial metastases in cancer patients with headache. Cancer 2002; 94: 2063-8.

16. Soffietti R, Cornu P, Delattre JY, Grant R, Graus F, Grisold W, et al. EFNS Guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases: report of an EFNS Task Force. Eur J Neurol 2006; 13: 674–81.

17. Forsyth PA, Posner JB. Headaches in patients with brain tumors: a study of 111 patients. Neurology 1993; 43: 1678-83.

18. Lalondrelle S, Khoo V. Brain metastases. Clin Evidence 2009; 03: 1018-38.

19. Schackert G. Surgery of brain metastases—pro and contra. Onkologie 2002; 25: 480–1.

20. Mayberg MR, Winn HR. Pathology of cerebral metastases. Neurosurg Clin North Am 1996; 7: 345-67.

21. Onishi FJ, Melo JGSP, Melo PMP, Lanzoni OP, Settanni F, Ferraz FAP. Tratamento Cirúrgico de Metástases Intracranianas. Rev Neurociências 2005; 13: 11-6.

22. Sheehan J, Niranjan A, Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD. The Expanding Role of Neurosurgeons in the Management of Brain Metastases. Surg Neurol 2004; 62:32–41.

23. Bradley KA, Mehta MP. Management of brain metastases. Semin Oncol 2004; 31: 693-701.

24. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. N Engl J Med 1990; 322: 494–500.

ANEXOS

Tabela 1: Distribuição dos pacientes portadores de neoplasias com metástases em sistema nervoso central, segundo características pessoais.

		Número de pacientes (40)	***Porcentagem %***
Idade	0-29	1	2,5
(anos)	30-39	6	15
	40-49	8	20
	50-59	10	25
	60-69	12	30
	70-79	2	5
	Igual ou >80	1	2,5
Gênero	Feminino	24	60
	Masculino	16	40
Raça	Branco	9	22,5
	Não-branco	31	72,5

Tabela 2: Distribuição dos pacientes portadores de neoplasias com metástases em sistema nervoso central, segundo características clínicas.

		Número de pacientes (40)	***Porcentagem %***
Quadro clínico	Cefaléia	30	75
	Distúrbio cognitivo	30	75
	Hemiparesia	27	67,5
	Crise convulsiva	24	60
	Vômito	16	40
	Afasia	15	37,5
	Distúrbio visual	15	37,5
	Náusea	13	32,5
Tumor primário	Mama	15	37,5
	Pulmão	12	30
	Indeterminado	7	17,5
	Pele	2	5
	Próstata	1	2,5
	Rim	1	2,5
	Osteosarcoma	1	2,5
	Neuroendócrino	1	2,5
Método diagnóstico	Tomografia computadorizada	36	90
	Biópsia	5	12,5
	Ressonância magnética	4	10

Tratamento	Paliativo	25	62,5
	Radioterapia	11	27,5
	Cirurgia	8	20
	Quimioterapia	3	7,5

Tabela 3: Distribuição dos pacientes portadores de neoplasias com metástases em sistema nervoso central, segundo sobrevida após diagnóstico.

		Número de pacientes (40)	***Porcentagem %***
Sobrevida após diagnóstico de MC (dias)	0-30	12	30
	30-60	8	20
	60-90	9	22,5
	90-120	1	2,5
	120-150	1	2,5
	150-180	1	2,5
	180-365	4	10
	>365	4	10

Figura 1: Tomografia computadorizada do crânio sem contraste demonstrando lesão hiperdensa na região frontal direita, associado a edema perilesional e desvio das estruturas da linha média.

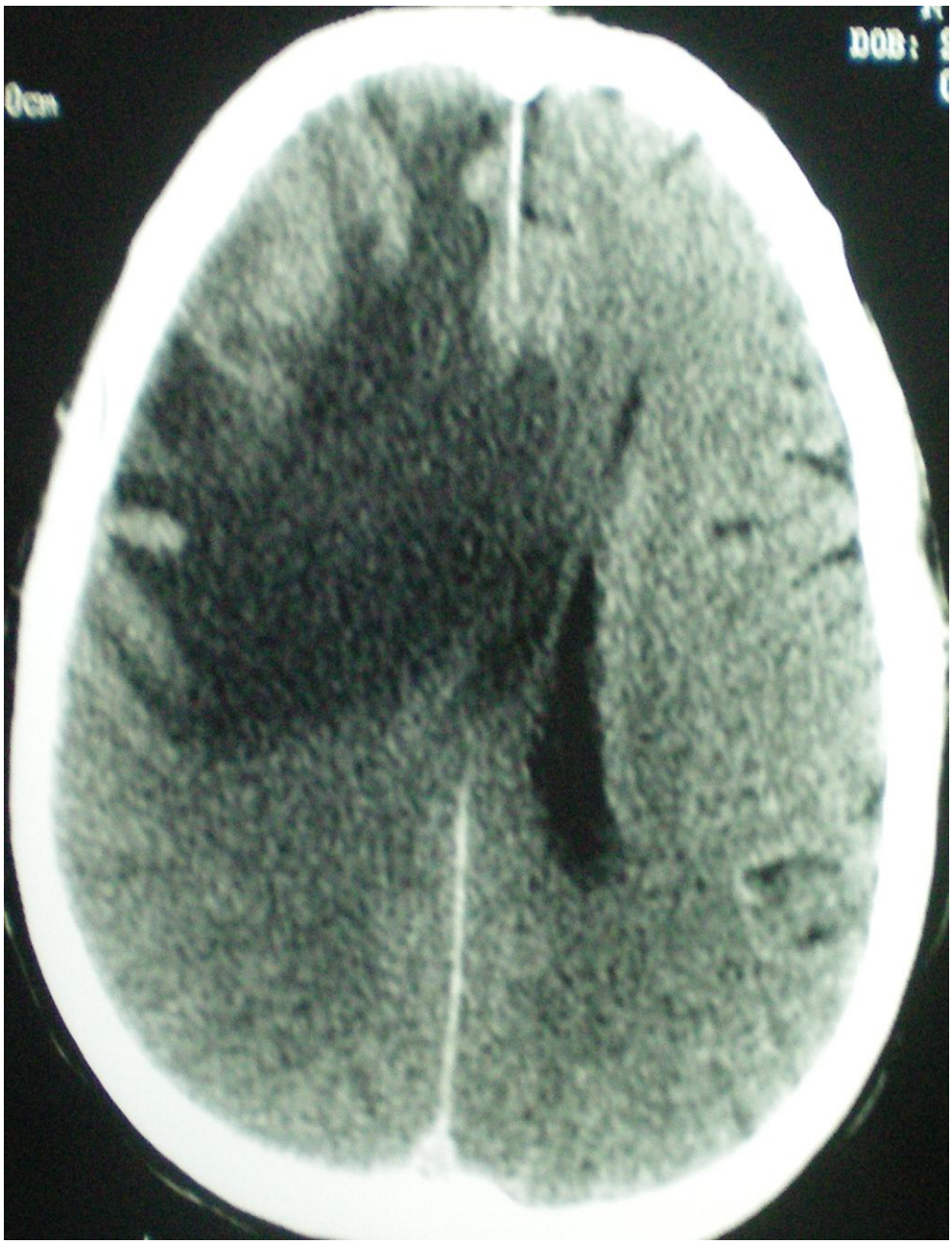


Figura 2. Ressonância nuclear magnética em T2 demonstrando lesão hiperdensa na região frontal direita com edema perilesional e desvio das estruturas da linha média.

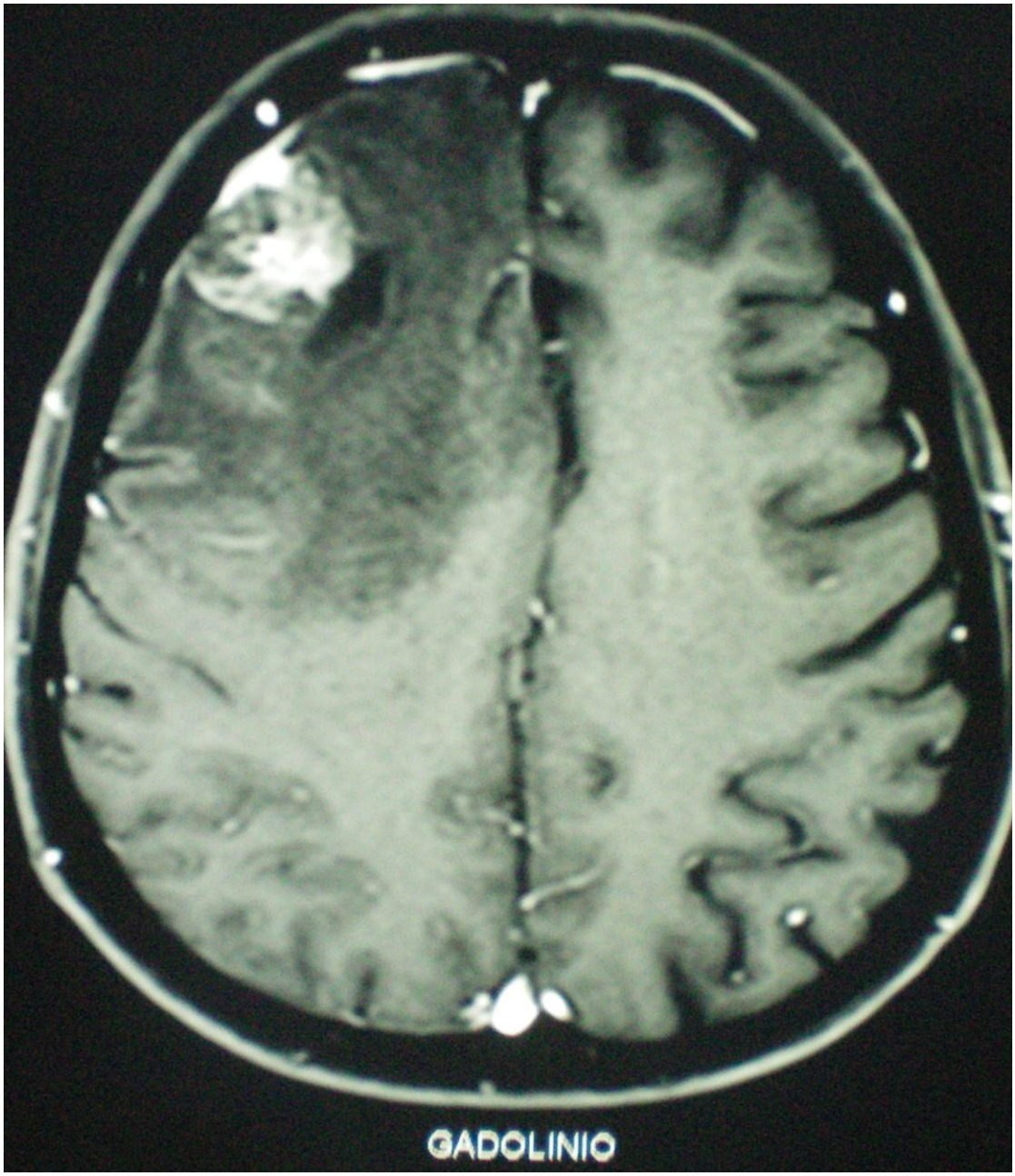
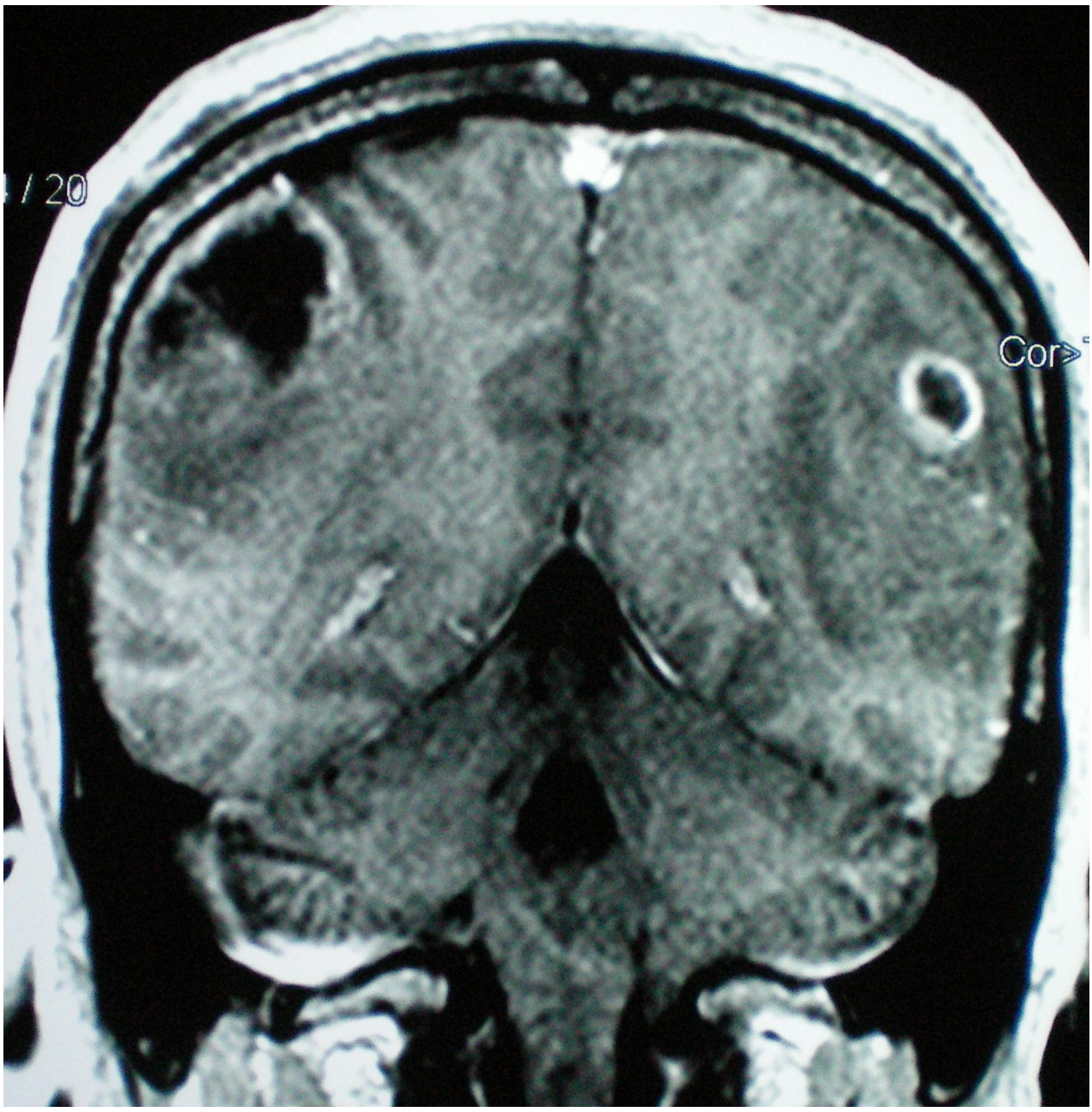



Figura 3. Ressonância nuclear magnética em T2 apresentando lesões hipodensas, que captam contraste e presença de edema perilesional, compatível com metástases múltiplas.