

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

VOLUMEN 13, Supl 1, MARZO 2014

ISSN: 1665-9201

ARTEMISA • LILACS • IMBIOMED • PERIODICA-UNAM

**Parámetros clínicos para el tratamiento de metástasis  
cerebrales**



**SMeO**  
Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.  
[www.smeo.org.mx](http://www.smeo.org.mx)

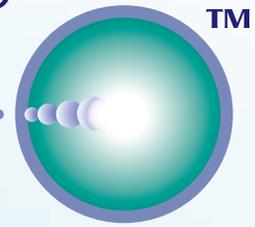
PERIODICA-UNAM • IMBIOMED • ARTEMISA • LILACS



ELSEVIER  
[www.elsevier.es](http://www.elsevier.es)

# Temodal<sup>®</sup>

temozolomida



**Antes de prescribir TEMODAL, consulte la información para prescribir completa.**



D.R. © 2013 Merck Sharp & Dohme Corp., una subsidiaria de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., E.U.A. Todos los derechos reservados. Prohibida su reproducción parcial o total.  
Merck Sharp & Dohme de México, S.A. de C.V.  
Av. San Jerónimo 369, Piso 8, Col. La Otra Banda, C.P. 01090, México, D.F.  
10-15-ONCO-1103649-0000 SSA 143300202C1242



# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Publicación Oficial de la Sociedad Mexicana de Oncología

Mesa directiva 2014 - 2015

**Dra. Laura Torrecillas Torres**  
Presidenta

**Dr. Samuel Rivera Rivera**  
Vicepresidente

**Dr. Fernando Aldaco Sarvide**  
Secretario

**Dr. Gregorio Quintero Beuló**  
Tesorero

## Vocales

Dr. Antonio Maffuz Aziz  
Dr. Fernando Enrique Mainero Ratchelous  
Dr. Germán Calderillo Ruiz  
Dra. María de Lourdes Vega Vega  
Dr. Enrique Ávila Monteverde

## Coordinador de capítulos

Dr. Armando Fernández Orozco

## Consejeros

Dr. Jorge Martínez Cedillo  
Dr. Rogelio Martínez Macías

## Asistente editorial

Guadalupe Palacios Viveros

## Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

Tuxpan 59 PH, Col. Roma, México,  
D.F., C.P. 06760  
Tel. 55 74 14 54 /  
Fax 55 84 12 73

[smeo@prodigy.net.mx](mailto:smeo@prodigy.net.mx)  
[www.smeo.org.mx](http://www.smeo.org.mx)

Dirigida a: Especialistas en oncología  
y miembros de la Sociedad Mexicana de  
Oncología

La SMeO no garantiza, ni directa ni indirectamente, la calidad ni eficacia de ninguno de los productos o servicios descritos en los anuncios u otro material de carácter comercial contenido en este número.



ELSEVIER

## Editado por:

**Masson Doyma México, S.A.**  
Av. Insurgentes Sur 1388 Piso 8,  
Col. Actipan, C.P. 03230,  
Del. Benito Juárez, México D.F.  
Tels. 55 24 10 69, 55 24 49 20

Director General:

Pedro Turbay Garrido

Marzo 2014, Vol. 13, Supl. 1

## Editor en Jefe

**Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo**

## Coeditora

**Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez**

## Coeditor

**Dr. Adolfo Fuentes Alburo**

## Editores asociados

**DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLÍS**

Jefe de División de Padecimientos Neoplásicos  
y Proliferativos CMN "20 de Noviembre" ISSSTE

**DR. PEDRO M. ESCUDERO DE LOS RÍOS**

Director del Hospital de Oncología, CMN "Siglo XXI", IMSS

**DR. ENRIQUE LÓPEZ AGUILAR**

Jefe del Servicio de Oncología, Hospital de Pediatría, CMN "Siglo XXI",  
IMSS

**DR. ÉDGAR ROMÁN BASSAURE**

Jefe del Servicio de Oncología, Hospital General de México, OD

**DRA. AURORA MEDINA SANSÓN**

Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Infantil de México "Federico  
Gómez"

**DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS**

Jefe de la Unidad de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría

**DR. ALEJANDRO MOHAR BETANCOURT**

Director General del Instituto Nacional de Cancerología

**DR. EUCARIO LEÓN RODRÍGUEZ**

Coordinador del departamento de Hematología y Oncología,  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

**DR. FRANCISCO MARIO GARCÍA RODRÍGUEZ**

Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Juárez de México

**DR. JOSÉ ANTONIO OCEGUERA VILLANUEVA**

Profesor Titular del Curso de Cirugía Oncológica, Hospital Civil de Guadalajara

## Comité editorial

**DR. HORACIO ASTUDILLO DE LA VEGA**

Biología Molecular

**DR. MARTÍN GRANADOS GARCÍA**

Cabeza y Cuello

**DR. RAFAEL GUTIÉRREZ VEGA**

Casos de Arbitraje Médico

**DR. ARMANDO FERNÁNDEZ OROZCO**

Coordinador Científico

**DR. FÉLIX QUIJANO CASTRO**

Ginecología

**DR. ALEJANDRO BRAVO CUELLAR**

Inmunología

**DR. ENRIQUE ESTRADA LOBATO**

Medicina Nuclear

**DR. LUIS OÑATE OCAÑA**

Metodología y Estadística

**DRA. SANDRA PÁEZ AGUIRRE**

Oncología Pediátrica

**DR. HÉCTOR MARTÍNEZ SAID**

Piel y melanoma

**PSIC. ONCOL. SALVADOR ALVARADO  
AGUILAR**

Psico-Oncología

**DR. JUAN MANUEL GUZMÁN GONZÁLEZ**

Rehabilitación

**DR. MARIO CUELLAR HUBBE**

Sarcomas y partes blandas y óseas

**DR. OSCAR ARRIETA GONZÁLEZ**

Tórax y mediastino

**DRA. CLAUDIA ARCE SALINAS**

Tumores mamarios

**DRA. PERLA PÉREZ PÉREZ**

Tumores urológicos

**DR. EDUARDO ALEJANDRO**

Colon, recto, ano, hígado, vías biliares y pán-  
creas. Tubo digestivo

**DRA. MICHELLE ALINE VILLAVICENCIO**

QUEJEIRO

Radioterapia

**DRA. SILVIA ALLENDE**

Cuidados paliativos

La Gaceta Mexicana de Oncología Volumen 13, Supl. 1 2014, es una publicación bimestral editada por Elsevier Masson Doyma. Insurgentes Sur 1388 Piso 8 Col. Actipan, Delegación Benito Juárez, C.P. 03230, Tel. 5224 4920, [www.elsevier.es](http://www.elsevier.es). Editor responsable: Francisco Javier Ochoa Carrillo. Reserva de Título No. 04-2003-090317145700-102 de la Dirección General del Derecho de Autor (SEP), Certificado de Licitud de Título No. 13235, Certificado de Licitud de Contenido No. 10808 ambos otorgados por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación. Autorizada por SEPOMEX como publicación periódica bimestral. Registro IM09-0547. Impresa por Editorial de Impresos y Revistas S. A. de C. V. Emilio Carranza No. 100 Col. Zacahuizco C.P. 03550. Delegación Benito Juárez, México D.F. Este número se terminó de imprimir el 14 de marzo de 2014 con un tiraje de 1,000 ejemplares. Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación. Queda estrictamente prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de la publicación sin previa autorización del Instituto Nacional del derecho de Autor. Suscripción anual en México \$1,350.00. Para otros países US \$105.00. Todas las solicitudes y otras comunicaciones relacionadas con la suscripción deben dirigirse a: Sociedad Mexicana de Oncología, Tuxpan No. 59-PH. Col. Roma Sur, 06760 México, D.F. Tels. 5574-1454 y 5574-0706, fax: 5584-1273. Índices en los que aparece esta revista: ARTEMISA (Artículos Editados en México sobre información en Salud) y LILACS (Base de datos sobre Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud. En Internet, compilada en el Índice Mexicano de Revistas Biomédicas (IMBIOMED) y Periódica-Unam.

MSD proporciona este material como un servicio profesional a la comunidad médica. La información relacionada con cualquier producto podría ser inconsistente con la información para prescribir. Antes de prescribir, consulte la información para prescribir completa aprobada de cualquier medicamento mencionado en la presente publicación.

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

## Contents

### EDITORIAL

Clinical practice parameters for the diagnosis and treatment of brain metastasis  
*Francisco Javier Ochoa Carrillo* 1

*Clinical parameters for brain metastases treatment*  
*A. Juárez-Ramiro, et al.* 4

## Contenido

### EDITORIAL

Parámetros de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de metástasis cerebrales  
*Francisco Javier Ochoa Carrillo* 1

Parámetros clínicos para el tratamiento de metástasis cerebrales  
*A. Juárez-Ramiro, et al.* 4





## EDITORIAL

# Parámetros de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de metástasis cerebrales

## *Clinical practice parameters for the diagnosis and treatment of brain metastasis*

La batalla contra el tiempo es el reto que el personal de salud debe enfrentar para tratar a los pacientes que cursan con metástasis cerebrales encontrándose en los rangos del 15% al 30% de los pacientes oncológicos<sup>1-3</sup>. La supervivencia global y calidad de vida son fundamentales, así como lograr la disminución de los síntomas que más los aquejan.

Las metástasis cerebrales son los tumores intracraneales más comunes en los adultos, lo que representa mucho más de la mitad de los tumores cerebrales. En los pacientes con neoplasias sistémicas, las metástasis cerebrales se producen en el 10% al 30% de los adultos y de 6% a 10% de los niños<sup>4-8</sup>.

La incidencia de metástasis cerebrales puede estar aumentando, debido tanto a una mejor detección de pequeñas lesiones mediante la localización de imágenes por resonancia magnética (RM) y un mejor control de la enfermedad extracerebral resultante de la mejora de la terapia sistémica<sup>4,9,10</sup>.

La etiología, manifestaciones clínicas y el diagnóstico de las metástasis cerebrales serán revisados, junto con una visión general del enfoque del tratamiento multidisciplinario, así como tratamientos específicos a los pacientes con buen o pobre pronóstico, y el lugar que ocupa actualmente la terapia sistémica.

Los tumores primarios más comunes en los adultos, responsables de la metástasis cerebrales son los carcinomas de pulmón, mama, riñón, colon y recto, y melanoma. En contraste, los carcinomas de piel, próstata, esófago, orofaringe y no melanoma rara vez tienen metástasis en el cerebro. En niños, las fuentes más comunes de metástasis cerebrales son sarcomas, neuroblastomas y tumores de células germinales<sup>6,9,10</sup>.

Las metástasis cerebrales diagnosticadas en vida, son relativamente poco comunes. Esto se documenta en 2 grandes series, una del Sistema de Vigilancia del Cáncer Detroit Metropolitan y la otra de en una serie holandesa. En ambos estudios, la incidencia acumulada de metástasis cerebrales detectadas fue similar: 16% a 20% para tumores primarios de pulmón; 7% en melanoma; 7% a 10% en cáncer de células renales; 5% en cáncer de mama y de 1% a 2% en cáncer colorrectal.

En series de autopsias, la incidencia de metástasis cerebrales es muy variable, pero en general es considerablemente más elevada que las diagnosticadas antes de la muerte. Esto se documenta a través de una revisión en la que se encontró que las metástasis cerebrales se producen hasta en un 64% en los pacientes con cáncer de pulmón y en 21% de los pacientes con cáncer de mama. El incremento en la incidencia de metástasis cerebrales ha sido reportado en varios tumores sólidos, se cree que está relacionado, al menos en parte, a los avances en la eficacia de la terapia sistémica.

El mecanismo más común de metástasis en el cerebro es por diseminación hematogena. Las metástasis son generalmente ubicadas directamente en la unión de la sustancia gris y sustancia blanca donde los vasos sanguíneos disminuyen en diámetro y actúan como una trampa para los grupos de células tumorales. Las metástasis cerebrales también tienden a ser más común en las terminales "cuenca" de la circulación arterial. La distribución de las metástasis sigue más o menos el flujo sanguíneo en cada zona: aproximadamente el 80% en hemisferios cerebrales, cerebelo 15% y tronco cerebral 5%.

Los tumores primarios pueden tener una predilección por dar metástasis a diferentes áreas dentro del cerebro. Por ejemplo, los tumores pélvicos (próstata y útero), gastrointestinales y de mama con más frecuencia metastatizan a la fosa posterior, mientras que las metástasis de carcinoma de células pequeñas del pulmón se distribuyen por igual en todas las regiones del cerebro. Las razones de estas diferencias no están claras, pero pueden deberse a las propiedades de la superficie de las células metastásicas y al endotelio vascular del sistema nervioso central (SNC).

Las manifestaciones clínicas de las metástasis cerebrales tienen características muy variables y se debe sospechar en cualquier paciente con cáncer que desarrolla síntomas neurológicos o alteraciones del comportamiento. Sin embargo, otras causas también pueden ser responsables. En un análisis de más de 800 pacientes de cáncer evaluados con síntomas neurológicos, sólo el 16% tenía metástasis a cerebro.

En la mayoría de los pacientes, con una masa tumoral en aumento progresivo, causa síntomas asociados al edema. Con menor frecuencia, la hemorragia intratumoral, hidrocefalia obstructiva o la embolización de las células tumorales producen síntomas.

La cefalalgia se presenta en aproximadamente 40% a 50% de los pacientes con metástasis cerebrales. La frecuencia es mayor cuando están presentes múltiples lesiones o una metástasis en la fosa posterior. Aunque el clásico dolor de cabeza por la mañana temprano es poco común, es altamente sugerente cuando éste se presenta.

Estas características generales se encontraron en 111 pacientes consecutivos con tumores cerebrales primarios o metastásicos identificados por tomografía computarizada (TC) o RM. El dolor de cabeza estaba presente en el 48% y afecta por igual a aquellos con tumores primarios y metastásicos. Fue similar al tipo tensional en un 77%, la migraña en 9%, y de otros tipos en 14%. El dolor de cabeza típico fue bifrontal pero peor ipsilateralmente, era el peor síntoma en cerca de la mitad de los pacientes. A diferencia de los dolores de cabeza de tipo tensionales, los dolores de cabeza por tumor cerebral fueron peores al agacharse en el 32%, y la náusea o vómito estuvo presente en el 40% de los casos. El empeoramiento de la cefalea también puede seguir a las maniobras que aumentan la presión intratorácica, como la tos, estornudos o la maniobra de Valsalva. El "clásico" dolor de cabeza por la mañana, de un tumor cerebral es raro.

Las características sugerentes de un posible tumor cerebral en el paciente que se queja de dolor de cabeza incluyen náuseas y vómito, un examen neurológico anormal, e incremento del dolor con un cambio posicional producen empeoramiento del dolor.

La disfunción neurológica focal es el síntoma que se presenta entre el 20% a 40% de los pacientes. La hemiparesia es la queja más común, pero las manifestaciones dependen de la ubicación de las metástasis.

La disfunción cognitiva, incluyendo problemas de memoria y estado de ánimo o la personalidad, es una manifestación que se presenta en el 30% al 35% de los pacientes. Sin embargo, la encefalopatía metabólica es la causa más común de la disfunción cognitiva que de la enfermedad metastásica en pacientes con cáncer que desarrollan un estado mental alterado.

La aparición de convulsiones se presenta del 10% al 20% de los pacientes. Las convulsiones en los pacientes con

metástasis cerebrales están asociadas casi exclusivamente con la enfermedad supratentorial. Del 5% a 10% se presenta de forma aguda debido a un accidente cerebrovascular causado por hemorragia en una metástasis, hipercoagulabilidad, la invasión o compresión de una arteria por un tumor, o la embolización de las células tumorales. El melanoma, coriocarcinoma, carcinoma de tiroides y el carcinoma renal tienen una propensión particular a sangrar.

Las metástasis cerebrales se deben distinguir de los tumores primarios del cerebro, los procesos infecciosos, leucoencefalopatía multifocal progresiva, desmielinización, fenómenos paraneoplásicos, infarto cerebral o una hemorragia, y los efectos del tratamiento, tales como necrosis por radiación.

Los estudios de imagen proporcionan información útil, pero una biopsia cerebral es necesaria en algunos casos para un diagnóstico definitivo. Otros aspectos importantes de diagnóstico incluyen la determinación del número y ubicación de las metástasis y la evaluación del paciente sin un tumor primario conocido.

La RM con contraste es el estudio de imagen de elección para el diagnóstico de las metástasis cerebrales. La RM con contraste es más sensible que la TC para detectar lesiones en pacientes con sospecha de metástasis cerebral y para diferenciar la metástasis de otras lesiones del SNC. Las características radiográficas que pueden ayudar a diferenciar las metástasis cerebrales de otras lesiones son las siguientes: La presencia de lesiones múltiples, localización en la unión de la sustancia gris y blanca, márgenes circuncritos, grandes cantidades de edema vasogénico en comparación con el tamaño de la lesión. Las técnicas experimentales, como la transferencia de magnetización y triples dosis de gadolinio, han mejorado la detección de lesiones con la RM. Modalidades más recientes, como el ECO planar, espectroscopia, PET y SPECT, también pueden resultar útiles. Se utilizan principalmente para diferenciar tumor de necrosis por radiación para el diagnóstico inicial de las metástasis cerebrales.

La biopsia se debe realizar cuando el diagnóstico de la metástasis cerebral está en duda. Esto es particularmente importante en pacientes con una lesión única. La importancia de la biopsia se demostró en un estudio en el que el diagnóstico de metástasis fue cambiado por biopsia en 6 de 54 pacientes con una única lesión. Estos 6 pacientes tuvieron tumores primarios cerebrales, infecciones o procesos inflamatorios. Pacientes con cáncer de mama con una sola lesión dural, plantean un dilema diagnóstico, ya que la incidencia de los meningiomas se incrementa en estos pacientes. Los estudios de imagen son a menudo poco concluyentes, y la biopsia o la resección quirúrgica de la lesión puede ser necesaria para establecer el diagnóstico.

El manejo de los pacientes con metástasis cerebrales incluye tratamientos específicos dirigidos, la prevención de complicaciones (convulsiones, edema cerebral, la prevención de la trombosis venosa profunda), y el tratamiento de la malignidad sistémica según sea el caso. Uno de los elementos clave en la planificación del tratamiento consiste en evaluar el pronóstico general del paciente. La supervivencia media de los pacientes que reciben tratamiento de soporte y son tratados sólo con corticoides es aproximadamente uno a 2 meses. El uso de la radioterapia de todo el cerebro en grandes series incrementó el promedio de

supervivencia de 3 a 6 meses, y las ganancias más grandes se observaron en subconjuntos cuidadosamente seleccionados. Los parámetros clave que determinan la supervivencia después del diagnóstico de metástasis cerebrales son el estado funcional, la extensión de la enfermedad extracraneal, así como la edad y el diagnóstico primario.

La mayoría de los pacientes con metástasis cerebrales de tumores sólidos no presentan enfermedad intracraneal aislada. Estos pacientes también pueden requerir terapia sistémica como parte de su manejo en general, así como el tratamiento dirigido a las metástasis cerebrales. Aunque la terapia sistémica puede tener algún tipo de actividad, por regla general, no es un tratamiento adecuado para las metástasis cerebrales, incluso para los cánceres sensibles a la quimioterapia.

Los componentes clave del manejo de los síntomas incluyen: Control del edema peritumoral y el aumento de la presión intracraneal con corticoesteroides. Tratamiento y prevención de las convulsiones. Manejo y prevención de la enfermedad tromboembólica venosa. Los tratamientos oncológicos, entre ellos la radioterapia surten un efecto paliativo importante. La frecuencia de metástasis cerebrales asintomáticas o mínimamente sintomática ha aumentado, posiblemente debido a las mejoras en las técnicas de diagnóstico y la terapia sistémica.

Todo oncólogo sabe lo apremiante que es comprender no sólo la etiología del cáncer, sino predecir el curso de su evolución porque de ello dependerá el buen o mal pronóstico de la enfermedad, la posibilidad o no de tratar las metástasis y la calidad de vida del paciente. Se formulan múltiples preguntas, recurre a la misma cantidad de informes de casos, series cortas, análisis retrospectivos, guías de tratamiento; considera el comportamiento del o los tumores, saca provecho de cada una de las técnicas diagnósticas, escalas de funcionamiento y tipos de fármacos disponibles (corticoides, analgésicos, antiepilépticos, anticonvulsivos, etc.), con el propósito de lograr mejores resultados, menores comorbilidades, mejor calidad de vida.

Naturalmente, ello conlleva conocer las recomendaciones terapéuticas adecuadas para el comportamiento del tumor primario, pero también las que actualmente se están conformando para tratar las metástasis.

Si bien es cierto que la terapéutica ha logrado prolongar la supervivencia global de los pacientes oncológicos, no se han podido evitar estas complicaciones que demandan volver a experimentar con nuevas dosis y combinaciones de fármacos o diferentes tipos de cirugías complementados con fármacos; observar y comparar los síntomas y resultados pero sobre todo, actuar con prontitud porque el promedio de supervivencia de los pacientes con metástasis cerebrales apenas alcanza un año.<sup>4</sup>

Muchas son las publicaciones respecto a su manejo y por demás valiosas; sin embargo, en ocasiones sólo constituyen el punto de partida para decidir cuál es el mejor abordaje

terapéutico porque siempre será necesario adaptarlas para una población diferente, en latitudes diferentes.

En ese sitio, entonces, reside la relevancia de contar con parámetros de práctica clínica, que orientará, complementará el protocolo de tratamiento y también será de utilidad para poder administrarlo de acuerdo con la condición clínica de cada paciente y tipo de tumor.

Es un conjunto de lineamientos basados no sólo en la evidencia, sino en las necesidades de las poblaciones y en la experiencia que cada especialista ha adquirido en su institución.

Tener a la mano este documento, facilitará que la sospecha clínica del desarrollo de metástasis cerebrales devenga en certeza terapéutica y en forma racional, por lo que una vez más, la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO), ha materializado el esfuerzo de un grupo interdisciplinario, experimentado, en este campo, y de varias instituciones prestigiadas de nuestro país, el cual ha producido el presente documento que será de gran utilidad en la mejora de las prácticas clínicas basadas en la evidencia.

## Referencias

1. Posner JB. Diagnosis and treatment of metastases to the brain. *Clin Bull.* 1974;4:47-7.
2. Delattre JY, Krol G, Thaler HT, Posner JB. Distribution of brain metastases. *Arch Neurol.* 1988;45:741-4.
3. Walker AE, Robins M, Weinfeld FD. Epidemiology of brain tumors: the national survey of intracranial neoplasms. *Neurology.* 1985;35:219-26.
4. Posner JB. Management of brain metastases. *Rev Neurol. (Paris).* 1992;148:477.
5. Sawaya R, Bindal RK. Metastatic brain tumors. In: *Brain Tumors*, Kaye AH, Laws ER (Eds), Churchill Livingstone, Edinburgh 1995. p.923.
6. Graus F, Walker RW, Allen JC. Brain metastases in children. *J Pediatr.* 1983;103:558.
7. Wen PY, Loeffler JS. Management of brain metastases. *Oncology. (Williston Park).* 1999;13:941.
8. Johnson JD, Young B. Demographics of brain metastasis. *Neurosurg Clin N Am.* 1996;7:337.
9. Sundermeyer ML, Meropol NJ, Rogatko A, et al. Changing patterns of bone and brain metastases in patients with colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2005;5:108.
10. Bouffet E, Doumi N, Thiesse P, et al. Brain metastases in children with solid tumors. *Cancer.* 1997;79:403.

**Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo**

Cirujano oncólogo

Instituto Nacional de Cancerología de México

Av. San Fernando No.22. Col. Sección XVI

Delegación Tlalpan. México, D.F.14080

Tel: (55-52) 5558 5013

Correo electrónico: ochoacarrillo@prodigy.net.mx



## Parámetros clínicos para el tratamiento de metástasis cerebrales

A. Juárez-Ramiro,<sup>a\*</sup> M.G. Cervantes-Sánchez,<sup>b</sup> A.L. Castruita-Ávila,<sup>c</sup> A.J. Morán-Mendoza,<sup>d</sup> J.D. Rembao-Bojórquez,<sup>e</sup> M.A. Rodríguez-Flrido,<sup>f</sup> J.M. Flores-Castro,<sup>g</sup> L.M. Rivera-Rubí,<sup>h</sup> J. Suárez-Campos,<sup>i</sup> C. Gamboa-Vignolle,<sup>j</sup> C. Salinas-Lara,<sup>k</sup> F.A. Vega-Boada,<sup>l</sup> F.U. Lara-Medina,<sup>m</sup> J.M. Lázaro-León,<sup>n</sup> J.R. Del Valle-Robles,<sup>o</sup> M. Corres-Molina,<sup>p</sup> P. Guraieb-Chahín,<sup>q</sup> A. Fernández-Orozco<sup>r</sup>

<sup>a</sup> Adscrito al Servicio de Oncología Médica del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE, México DF

<sup>b</sup> Jefe del Servicio de Oncología Médica del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE, México DF

<sup>c</sup> Médico adscrito al Departamento de Oncología, UMAE 25 IMSS, Monterrey, Nuevo León

<sup>d</sup> Médico adscrito al Departamento de Oncología Médica, UMAE Hospital Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, Guadalajara, Jalisco

<sup>e</sup> Jefe del Departamento de Neuropatología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, México DF

<sup>f</sup> Centro Médico Nacional "Siglo XXI", México DF

<sup>g</sup> Instituto Nacional de Cancerología, México DF

<sup>h</sup> Coordinadora de Radio-oncología del Centro Oncológico Estatal COE, Toluca Estado de México

<sup>i</sup> Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, México DF

<sup>j</sup> Médico adscrito a la Subdirección de Radioterapia, Instituto Nacional de Cancerología, México DF

<sup>k</sup> Médico especialista adscrito al Departamento de Neuropatología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, México DF

<sup>l</sup> Profesor adjunto de Neurología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". México DF

<sup>m</sup> Médico adscrito a Oncología Médica, Instituto Nacional de Cancerología, México DF

<sup>n</sup> Jefe de Oncología Médica del Hospital General de México, México DF

<sup>o</sup> Director del Centro de Radiocirugía GAMMA KNIFE, Médica Sur Fundación Clínica, México DF

<sup>p</sup> Miembro del Cuerpo Médico, Centro Médico ABC, México DF

<sup>q</sup> Medicina Interna, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

<sup>r</sup> Jefe del Servicio de Radioterapia del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", México DF

### PALABRAS CLAVE

Metástasis cerebrales;  
Diagnóstico;  
Tratamiento y guías  
basadas en evidencia;  
México.

**Resumen** Las metástasis cerebrales son frecuentes en los pacientes oncológicos y un factor determinante en la supervivencia global y calidad de vida. El objetivo de estos parámetros clínicos para el tratamiento de metástasis cerebrales es conformar las recomendaciones que puedan ser de utilidad para su tratamiento, con base en la medicina basada en evidencia. A pesar de las numerosas publicaciones respecto al tema, aún existe controversia acerca de cuáles son las mejores opciones terapéuticas en estos pacientes. Determinar cuál es la mejor

opción de tratamiento hoy en día e individualizar métodos para pacientes específicos continúa siendo un reto para las personas involucradas en el manejo integral de las metástasis cerebrales. Sin embargo, los datos obtenidos de los estudios clínicos pueden ayudar a tomar la mejor decisión del riesgo y beneficio para cada modalidad de tratamiento empleado. La necesidad de estudios clínicos controlados es evidente, así como la posibilidad de incluir a los pacientes en protocolos de investigación cuando las condiciones del paciente lo permitan y no se deteriore la calidad de vida.

#### KEYWORDS

Brain metastases;  
Diagnosis; Treatment,  
evidence- based  
guidelines; Mexico.

#### Clinical parameters for brain metastases treatment

**Abstract** Brain metastases are very common in cancer patients and a key factor in the overall survival and quality of life. The aim of these clinical parameters for brain metastasis treatment is settling the evidence-based recommendations which may be more useful for their treatment. Despite the multiple publications about that topic, there is still controversy over the best treatment options for these patients. Deciding what the best, current, therapeutic approach is; and tailoring the treatments for specific patients is still a challenge for the health personnel involved in the comprehensive management of brain metastases. Nevertheless, the results obtained from clinical trials may help to choose the best option, based on the risk and benefit of each treatment. The need for controlled clinical trials is pressing as well as the possibility of including patients in research protocols, when the patient status is favorable and his or her condition does not affect the quality of life.

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

## Introducción

Las metástasis cerebrales (MC) son 5 a 10 veces más frecuentes que los tumores primarios cerebrales y comúnmente se originan de tumores primarios de pulmón, mama, piel, riñón y colon<sup>1</sup>. Aproximadamente del 15% al 30% de los pacientes con cáncer desarrollará MC en el transcurso de la evolución de su enfermedad<sup>2-4</sup>. En 80% de los casos se localizan en los hemisferios cerebrales, 15% en el cerebelo y 5% en el tronco cerebral; generalmente en el sitio de transición de la sustancia gris y la sustancia blanca. De acuerdo con su presentación, pueden manifestarse como lesiones únicas o múltiples<sup>5</sup>.

El diagnóstico de las MC es devastador para los pacientes y familiares porque implica un deterioro de las condiciones generales del paciente y un menoscabo significativo en la calidad de vida. Las manifestaciones clínicas pueden incluir déficits neurológicos focales, convulsiones, aumento de la presión intracraneal, alteraciones en la cognición, personalidad y en el estado funcional, en última instancia. Sin tratamiento, los pacientes con MC suelen vivir menos de dos meses<sup>6</sup>.

Actualmente, la incidencia de MC ha aumentado, lo cual se explica por el incremento de supervivencia global en las diferentes neoplasias a causa de nuevas terapias y por las estrategias que han mejorado la expectativa de vida de los pacientes aún en etapas avanzadas.

El tratamiento de las MC debe individualizarse, de acuerdo con las condiciones clínicas del paciente y las características específicas del tumor que las originó<sup>7</sup>. El objetivo

primario en el tratamiento de las MC es mejorar la supervivencia global de los pacientes, reducir los síntomas existentes, preservar la función y dar un beneficio en términos de calidad de vida. Las modalidades de tratamiento utilizadas para el manejo de las MC son únicas o combinadas y se basan en cirugía, radioterapia, radiocirugía y terapias sistémicas. Cualquiera que sea el tipo de terapia elegida, es importante evaluarla de manera integral con la finalidad de que pueda mejorar el escenario de una enfermedad con una expectativa de vida precaria.

## Justificación

El cáncer es la tercera causa de muerte en México y, según estimaciones de la Unión Internacional contra el Cáncer, cada año se suman más de 128 000 casos nuevos. La Organización Mundial de la Salud calculó que la principal causa de muerte en el mundo durante 2008 fue el cáncer (7.6 millones de casos), lo cual equivale al 13% de todas las muertes a nivel mundial, principalmente por cáncer de pulmón, estómago, hígado, colon y mama<sup>8</sup>.

El aumento en la expectativa de vida y los avances en el tratamiento de cáncer metastásico han prolongado la supervivencia global en los pacientes. Cada vez es más frecuente que a lo largo de su enfermedad los pacientes presenten recurrencias y metástasis que, anteriormente por la corta expectativa de vida, no se observaban. De modo que es de suma importancia contar con una guía de referencia en el manejo de las MC.

Debido a que en México no contamos con un sistema de salud pública único, es importante crear parámetros clínicos de tratamiento que integren la experiencia de los centros médicos de mayor concentración de pacientes y tener a la mano una guía de manejo que sirva de referencia para otros centros en el país -independientemente de los insu- mos con los que cuente cada institución-, en donde se integren recomendaciones de patólogos, neurocirujanos, neurólogos, oncólogos, radio-oncólogos y personal dedicado a la atención de pacientes con MC.

## Metodología y estrategia de investigación

Se reunió un grupo representativo multidisciplinario de oncólogos, radio-oncólogos, patólogos, neurocirujanos, neurólogos y neuropatólogos con el propósito de conformar la guía de tratamiento para metástasis cerebrales. Se realizó una búsqueda bibliográfica de acuerdo con el peso de evidencia de publicación por subtema. Se envió por correo electrónico un cuestionario Delphi, cuyo contenido eran conceptos básicos de cada subtema para ser preconsensados entre los participantes. De este modo se identificaron los puntos que generaron controversia. Cada subtema fue discutido en una reunión presencial de los participantes. Después se revisó el texto final de las recomendaciones generadas para dar lugar a un documento de consenso.

Las recomendaciones son producto del trabajo de los especialistas, quienes utilizaron el sistema GRADE. Dicho sistema fue creado por el grupo GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). Los objetivos fueron contar con un método común y razonable para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones, lograr una clara y evidente separación entre ambas, como la base para disponer de un criterio global que permitiera mejorar y calificar la calidad de las evidencias, así como garantizar un proceso transparente de llevar la evidencia a las recomendaciones. Los beneficios del sistema se enfocan en clínicos, pacientes y responsables de las políticas en salud.

Las recomendaciones se clasifican en varios niveles de calidad y fuerza de la recomendación:

### Niveles de calidad

1. *Alta*. Es poco probable que estudios futuros nos hagan cambiar la confianza en el resultado estimado.
2. *Moderada*. Es probable que estudios futuros tengan impacto importante en el efecto y se pueda cambiar la confianza del resultado.
3. *Baja*. Es muy probable que exista un impacto importante en la confianza del efecto.
4. *Muy baja*. El efecto estimado es incierto.

### Fuerza de la recomendación

1. Fuerte a favor de la intervención
2. Débil a favor de la intervención
3. Débil en contra la intervención
4. Fuerte en contra de la intervención

## Histopatología

La manera ideal de abordar histopatológicamente un tumor cerebral con sospecha de lesión metastásica, depende del buen conocimiento de la historia clínica y de los estudios radiológicos. Los datos clínicos son fundamentales para proponer posibles diagnósticos con antelación, ante la existencia de una lesión ya definida, o bien, reforzar la sospecha diagnóstica del médico tratante. La evaluación de los estudios radiológicos antes de la revisión de los cortes histológicos es indispensable, ya que permite identificar la localización y las características radiológicas que, como las variaciones en densidad, orientan la presencia de áreas sólidas, necrosis o proliferación vascular. Esta evaluación permite tener una propuesta diagnóstica antes de examinar el corte histológico.

Habitualmente, la evaluación histológica no representa un reto diagnóstico para diferenciar una lesión metastásica de un tumor primario del sistema nervioso, ya que la mayor parte de estos tumores son epiteliales con diferenciación glandular. La morfología puede mostrar estructuras lumbales o vacuolización citoplásmica con producción de moco. Si las células metastásicas presentan pigmento melánico, el diagnóstico razonable es melanoma; en tumores con menor grado de diferenciación (como el tumor de células pequeñas de pulmón, o inclusive en melanoma), el diagnóstico se puede complementar con estudios de inmunohistoquímica.

## Inmunohistoquímica en el diagnóstico histopatológico de metástasis cerebrales

Cuando se conocen los datos clínicos, se cuenta con las características radiológicas y comunicación óptima con el médico tratante, la mayor parte de los casos se resuelve con cortes histológicos tradicionales teñidos con hematoxilina eosina; sin embargo, en los casos donde el diagnóstico posterior a la evaluación histopatológica corresponde a “tumor metastásico” surge el reto de proponer el sitio primario. Esta circunstancia exige valorar nuevamente datos clínicos y complementar con estudio inmunohistoquímico.

Los anticuerpos usados con más frecuencia para proponer un tumor primario son las citoqueratinas, TTF, PS 100, Melan-A y CD 45. La positividad ante citoqueratinas orienta a tumores con diferenciación epitelial como, por ejemplo, carcinoma de pulmón, carcinoma de mama, carcinoma renal y otros. Por su parte, la positividad para TTF sugiere tumores epiteliales pulmonares y tiroideos. Por último, la positividad ante PS100 y Melan-A sugiere melanoma, mientras que ante CD 45 sugiere tumor linfocítico.

La inmunohistoquímica puede ser útil para conocer características adicionales de las metástasis. El Ki67 es una proteína no histona que permite conocer el índice de proliferación celular del tumor metastásico en estudio. Se ha podido observar que dicho índice es más elevado en metástasis que en tumores primarios<sup>9</sup>. La evaluación sugerida se realiza en 10 campos de 40x, con inmunoreacción nuclear, porcentaje de la población celular positiva y grado de intensidad de la inmunoreacción: leve (+), moderado (++) moderado e intenso (+++). Lo anterior permite complementar las características de comportamiento de las células neoplásicas.

## Consideraciones básicas para el estudio histopatológico de metástasis cerebrales

El envío de la biopsia o pieza quirúrgica para su estudio al laboratorio de anatomía patológica comprende una compleja serie de eventos que culmina con el reporte final. Inicialmente, debe ponderarse que el estado de conservación del tejido es de la mayor importancia para su interpretación. La fijación, como método de conservación, permite mantener las estructuras y los componentes celulares en condiciones muy similares al estado *in vivo*; por lo tanto, conocer las características físico-químicas de los principales fijadores, como formaldehído y glutaraldehído, permitirá que el anatomopatólogo, el clínico y el cirujano reconozcan los beneficios en los resultados definitivos.

La principal función del formaldehído es conservar la estructura secundaria de las proteínas, permitir la preservación de la membrana celular y la de los antígenos celulares para los estudios de inmunohistoquímica que sean necesarios. Para obtener mejores resultados de la fijación de los tejidos es recomendable utilizar formaldehído amortiguado, lo cual usualmente se consigue por medio de fosfatos. No obstante, pueden registrarse resultados inadecuados por el lapso transcurrido desde la toma de la muestra (al quedar ésta sin irrigación sanguínea) hasta ser introducida en el fijador. En esta situación, puede suceder que -por desconocimiento del fenómeno de autólisis- algunos profesionistas decidan, erróneamente, introducir el tejido en solución fisiológica, previo al formaldehído o, peor aún, no hacer cambio.

Otra consideración importante es el tamaño de la muestra. Es bien sabido que el espesor puede influir en la penetración del fijador, y si no se hacen los cortes en tiempo y forma de manera adecuada, las porciones centrales del tejido quedarán “mal fijadas”. Deberá evitarse el “empaquetamiento” del tejido de manera forzada en recipientes pequeños (principalmente tubos de ensayo) y siempre será más recomendable el uso de recipientes con boca ancha. De manera sencilla y práctica, podemos calcular la relación en volumen del tejido y el fijador, es decir, por cada centímetro cúbico (cc) de tejido es necesario sumergirlo permanentemente en 10 cc del fijador, por lo menos 24 horas<sup>10</sup>.

En la biopsia incisional, de la que sólo se toma una muestra de la lesión, el procedimiento es estrictamente de naturaleza diagnóstica. En la biopsia excisional, la lesión es removida por completo y, por lo general, con una parte de tejido normal. Entonces, el procedimiento sirve para diagnóstico y tratamiento. En la neurocirugía es común el uso de métodos de estereotaxia para obtener biopsias en sitios neuroanatómicos de difícil acceso; cuando así se decida, será necesaria la participación del anatomopatólogo/neuropatólogo en el quirófano. Esto permite la valoración inmediata de las características del tejido en correspondencia con la lesión. La decisión para realizar cualquiera de los tipos de biopsia depende del tamaño y localización, además del número de lesiones. Es necesario, como un dato adicional a la solicitud para estudio histopatológico, consignar el instrumento usado para obtener la biopsia (bisturí, cauterio, aguja, etc.), debido a que pueden cambiar o distorsionar el tejido.

Algunas reglas generales para realizar una biopsia (con las limitantes propias a la anatomía y fisiología de las estructuras encefálicas) son las siguientes:

1. Ante una lesión grande, deberán tomarse varias biopsias, puesto que puede existir variabilidad en patrones morfológicos y para que las áreas de diagnóstico específico sean solamente focales.
2. En el caso de tumores con necrosis, una biopsia de la porción central puede mostrar solamente *detritus* celulares e inflamación. Para estos casos, la biopsia con mayor información es la que se toma de la periferia y que incluye tejido normal con tejido neoplásico; sin embargo, la biopsia no debe ser tan periférica que solamente se obtenga tejido normal. La profundidad de la biopsia depende de la relación que tenga el tumor con el tejido adyacente para valorar así la infiltración.
3. Las lesiones profundas pueden acompañarse de una prominente reacción tisular periférica, que puede caracterizarse por inflamación aguda o crónica, congestión vascular, fibrosis, calcificación y, en el caso del sistema nervioso, gliosis. Una vez más, si la biopsia es muy periférica, estos hallazgos serán los reportados.
4. Es importante evitar, dentro de lo posible, artificios usados por el manejo quirúrgico o durante el corte y descripción macroscópica del anatomopatólogo, ya que a veces pueden hacer al tejido imposible de interpretar, en especial, en las biopsias muy pequeñas.
5. Una vez que la biopsia es obtenida, de inmediato deberá introducirse en un contenedor con la cantidad adecuada de fijador.
6. Dependiendo de la naturaleza de la lesión, desde el momento de la biopsia se pueden planear estudios histológicos como inmunohistoquímica, microscopía electrónica, patología molecular, citometría de flujo, etc.
7. Para que el anatomopatólogo/neuropatólogo pueda emitir un diagnóstico definitivo es necesario que el cirujano envíe (junto con el tejido a estudiar) la solicitud con todos los datos clínicos de importancia y demás datos generales de la ficha de identificación del paciente: principales signos y síntomas, tiempo de inicio y progresión del padecimiento actual, tratamiento, antecedentes patológicos y no patológicos en probable relación con el padecimiento actual, hallazgos quirúrgicos y tipo de cirugía, nombre y firma de médicos responsables. Es necesario contar con esta información puesto que, en parte, el diagnóstico está basado en estos datos y en los hallazgos radiológicos, además de los datos proporcionados por la anatomía macroscópica transoperatoria.

Cuando el estudio histopatológico transoperatorio es requerido, el tejido deberá ser enviado “en fresco”, de preferencia envuelto en un fragmento de papel aluminio y evitar sumergirlo en cualquier solución fijadora o solución fisiológica. Deberá acompañarse invariablemente de la solicitud con datos completos.

## Características principales del reporte histopatológico

**Descripción macroscópica.** Para este tipo de descripción se considera la referencia de la localización de la lesión y, posteriormente, las características del (los) espécimen (es) en relación con la superficie externa, tales como: aspecto, color, consistencia, fenómenos agregados (necrosis, congestión, hemorragia, pus, etc.) así como otras características tales como referencias anatómicas (material de sutura, tinta) o estructuras óseas y tejidos blandos. Después, se decide el tipo de corte anatómico para su descripción, si las características del espécimen lo permiten, sin olvidar que, particularmente en neurocirugía, la mayoría de los tejidos a estudiar ya están fragmentados. En este mismo apartado, se anota la relación de cortes para estudio microscópico; es decir, si sólo se incluyeron cortes representativos o el tejido por completo.

**Descripción microscópica.** Describir los hallazgos microscópicos es opcional, pero cuando se incluyan deberán ser breves y puntuales. Sin embargo, existen casos (afortunadamente la minoría) en los cuales este apartado tiene la responsabilidad diagnóstica desde el punto de vista histopatológico. En ocasiones, cuando no es posible consignar de manera categórica un diagnóstico definitivo, es válido anotar en el apartado de diagnóstico la siguiente leyenda: "Véase descripción microscópica". Es en estos casos cuando los datos clínicos, radiológicos y quirúrgicos, junto con los histopatológicos tienen una función primordial en la decisión diagnóstica. Después de las valoraciones multidisciplinarias pertinentes, se puede llegar a las siguientes posibilidades: el diagnóstico definitivo, interconsulta de laminillas o una nueva intervención quirúrgica.

**Diagnóstico.** Definitivamente, ésta es la parte más importante en un reporte histopatológico. Cada espécimen estudiado deberá tener un diagnóstico por separado, principalmente cuando sean referidos por el cirujano mediante numeración, o bien, por localización anatómica. Es obligación del anatomopatólogo emitir un diagnóstico principal, que puede ir acompañado por dos o más diagnósticos, ya sea como enfermedades concomitantes o como enfermedades independientes, cuando se trate de piezas anatómicas completas. Igualmente, es necesario recordar que el diagnóstico morfológico está basado (además de lo ya referido desde el punto de vista clínico y radiológico) en patrones de distribución, celularidad, forma, tamaño, índice de proliferación, mitosis, acompañantes (necrosis, hemorragia, agentes infecciosos, fibrosis, calcificación, metaplasia, etc.) e incluso el estado de conservación del tejido. El diagnóstico histopatológico debe ser claro y sencillo, acorde con la nomenclatura médica actual y a las clasificaciones vigentes. Es obligación del médico tratante acudir con el anatomopatólogo responsable del caso para aclarar las dudas sobre el diagnóstico, las cuales se resolverán mediante el intercambio de información y de una adecuada correlación clínico-patológica<sup>11-14</sup>.

## Limitaciones del diagnóstico histopatológico

Al igual que en los estudios clínicos y radiológicos, pueden presentarse dificultades con el diagnóstico histopatológico definitivo. Como en cualquier otra especialidad de la

Medicina, existe la posibilidad de error y susceptibilidad a las distracciones subjetivas. Consideramos que las tres principales dificultades para el diagnóstico histopatológico son: 1) muestra errónea (en relación con el sitio de la lesión); 2) muestra "mal fijada", y 3) falta de comunicación entre el médico tratante y el anatomopatólogo. Es bien sabido que reportar como "parecidos a", condiciona serias dificultades en el diagnóstico morfológico. Un ejemplo clásico en las neoplasias intracraneales es meningioma, que, por sí mismo, puede mostrar hasta doce variantes histológicas, además de que puede simular otras neoplasias como schwannoma, gliomas, melanoma, carcinoma escamoso y metástasis de carcinoma.

En resumen, el estudio histopatológico tiene como objetivo principal dar a conocer factores histopatológicos pronósticos, en relación con una probable conducta biológica, y no solamente proporcionar un diagnóstico específico. Sin embargo, existen algunos elementos histológicos que no permiten, en ocasiones, la precisión diagnóstica morfológica, por lo que el diagnóstico final de una enfermedad neurológica (incluidas las metástasis al encéfalo) deberá hacerse de manera interdisciplinaria mediante el análisis detallado del estudio clínico, radiológico e histopatológico (fig. 1)<sup>15</sup>.

## Tratamiento sintomático

Los factores pronósticos más importantes en los pacientes con diagnóstico nuevo de metástasis cerebrales tienen que evaluar la edad, Karnofsky, extensión y control de la enfermedad primaria. Estos puntos, en conjunto, nos sirven para estratificar a los pacientes en tres grupos pronósticos de acuerdo con la RPA (*Recursive Partitioning Analysis*), el cual está basado en el análisis de los factores pronósticos de 1 200 pacientes que participaron en tres ensayos clínicos de RTOG (*Radiation Therapy Oncology Group*)<sup>16</sup> y, posteriormente, validados en otros trabajos (fig. 2)<sup>17,18</sup>.

## Uso de anticonvulsivos en pacientes con metástasis cerebrales

Las crisis convulsivas son un problema común en neuro-oncología, en pacientes con tumores primarios y secundarios. En un estudio retrospectivo de 470 pacientes con metástasis cerebrales, las crisis se presentaron como evento inicial o durante la evolución de la enfermedad en 24% de los casos<sup>19</sup>. Las convulsiones son más frecuentes dependiendo de la estirpe histológica, localización y número de lesiones en el cerebro. Las metástasis por melanoma son las que tienen el mayor riesgo de generar convulsiones, seguidas de las de pulmón y mama.

La conducta habitual consiste en iniciar un tratamiento anticonvulsivo en todos los pacientes en que se detecta metástasis cerebrales, aunque no hayan convulsionado. Esto se lleva a cabo a pesar de que la creciente evidencia indica que los fármacos antiepilépticos no han demostrado prevenir las convulsiones en pacientes con tumores en el sistema nervioso central (SNC). Es relevante mencionar que una convulsión podría no ser ocasionada por la metástasis, sino por otra situación en un paciente con cáncer, por ejemplo, alteraciones metabólicas, infecciones sistémicas o

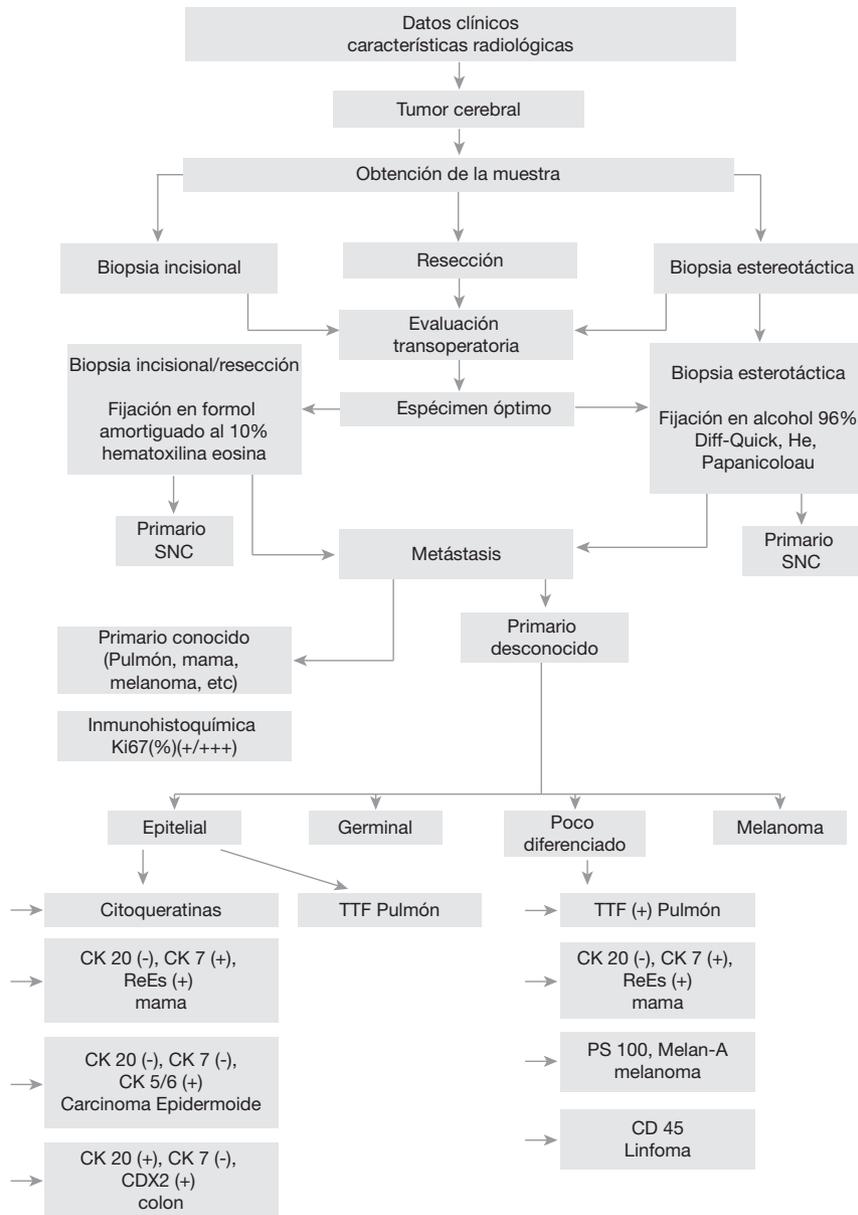


Figura 1 Abordaje histopatológico en metástasis cerebrales

neuroinfecciones, enfermedad vascular cerebral u otras relacionadas con el tratamiento antitumoral específico.

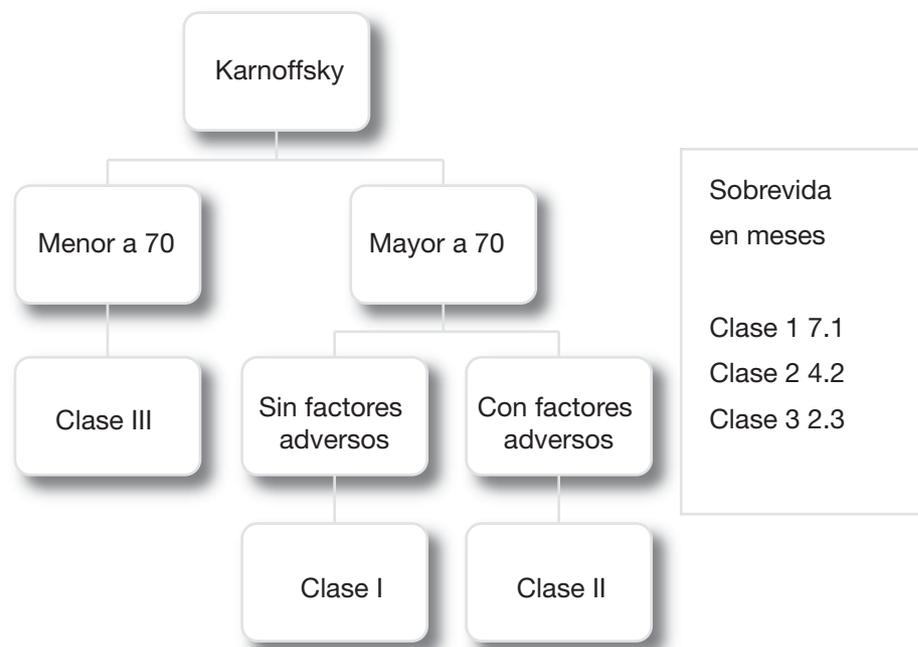
Dado que el uso de anticonvulsivantes conlleva riesgos tales como anafilaxia e interferencia con la farmacocinética de las drogas citotóxicas, **la recomendación actual es evitar el uso profiláctico de anticonvulsivos en pacientes con metástasis cerebrales sin antecedente de convulsiones<sup>20</sup>. (GRADO A1)**

Para pacientes bajo procedimiento neuroquirúrgico, la eficacia de la profilaxis no ha sido probada; sin embargo, el riesgo y la morbilidad asociadas con un evento convulsivo en el perioperatorio han llevado al uso de fármacos anticonvulsivos. **En estos casos se recomienda en el perioperatorio y suspender en la primera semana postcirugía<sup>19,21,22</sup>. (GRADO C2)**

### Anticonvulsivos y dosis

De acuerdo con un meta-análisis de ensayos clínicos controlados publicados de 1966 al 2004<sup>23</sup> no existe evidencia que apoye la profilaxis con fármacos antiepilépticos (FAE) con fenobarbital, fenitoína y ácido valproico en pacientes con tumores y sin historia de convulsiones, sin importar el tipo de neoplasia que se encuentre. Esto último se debe a que la mayoría de los FAE actúan en mecanismos excitatorios, por ejemplo, bloqueando los canales de sodio. Sin embargo, las crisis convulsivas inducidas por una neoplasia pueden resultar de otros mecanismos como alteraciones en el metabolismo regional<sup>24</sup>.

Existe un número considerable de efectos adversos que provocan estos medicamentos y que se presentan con mayor



Factores adversos: edad (> 65 años), enfermedad sistémica activa, más de 1 metástasis cerebral.

Figura 2 Pronóstico de pacientes con metástasis cerebrales de acuerdo con RPA.

frecuencia en pacientes con cáncer. Como prueba de ello tenemos que la fenitoína, carbamazepina y lamotrigina producen alteraciones dermatológicas (*rash*), incluido el síndrome de Steven-Johnson. Se ha observado que dichas alteraciones aumentan tanto en incidencia como en gravedad de presentación en pacientes con radioterapia concomitante. Además, la carbamazepina, la fenitoína, el fenobarbital y el ácido valproico tienen efectos hematológicos que suelen pronunciarse con el uso de fármacos quimioterapéuticos; lo cual sugiere que su uso debe ser estrictamente monitorizado<sup>23</sup>. Los fármacos con mayor disponibilidad y accesibilidad en México se resumen en la tabla 1<sup>25,26</sup>.

### Uso de esteroides en pacientes con metástasis cerebrales

Muchos de los síntomas de los pacientes con metástasis cerebrales se atribuyen al efecto de masa que produce el tumor *per se*; adicionalmente, al edema vasogénico que resulta de la ruptura de la barrera hematoencefálica y contribuye significativamente a la morbilidad<sup>27</sup>.

No existe evidencia clínica suficiente para recomendar la utilización de esteroides en pacientes con metástasis cerebrales asintomáticos<sup>28,29</sup>. **(GRADO C1)**

En los pacientes con síntomas relacionados con edema cerebral, los esteroides están indicados, principalmente dexametasona, el fármaco de elección dado su bajo efecto mineralocorticoide.

En cuanto a las dosis de dexametasona, un ensayo clínico aleatorizado que comparó 4, 8 o 16 mg/día, encontró la

misma mejoría del puntaje de Karnofsky con menores efectos adversos al utilizar dosis de 4 mg<sup>30</sup>.

Por lo anterior, se recomienda utilizar las dosis más bajas de 4 a 8 mg/día entre la primera y la cuarta semana en pacientes con síntomas leves. Estas dosis evitan efectos adversos y se logran los mismos resultados que con dosis más elevadas<sup>28</sup>. **(GRADO B1)**

En pacientes con síntomas moderados a severos se recomienda administrar dosis de 16 mg/día. **(GRADO B1)**

El uso de esteroides en el manejo de pacientes con metástasis cerebrales es una práctica clínica común. No obstante, se carece de ensayos clínicos controlados que determinen la duración y el esquema de reducción más apropiados. Sin embargo, la mayor parte de los trabajos al respecto sugieren que la duración del tratamiento se reduzca en forma paulatina a partir de la tercera semana<sup>29</sup>. **(GRADO C2)**

Los pacientes que estén considerados en manejo paliativo (como los que se encuentran en clase 3) presenten recaída, progresión o estén fuera de manejo oncológico, pueden beneficiarse de la utilización de la dexametasona como tratamiento de soporte debido a que hay mejoría de los síntomas e incremento de la sobrevida entre 4 a 6 semanas, comparado con los que no reciben esteroides<sup>30</sup>. **(GRADO D2)**

### Tratamiento quirúrgico y radiocirugía

#### Objetivos del tratamiento quirúrgico<sup>31-34</sup>

Los objetivos de este tratamiento incluyen diagnóstico, resolución del efecto masa, resolución del edema y terapia definitiva para lesiones únicas con riesgo quirúrgico

**Tabla 1** Fármacos recomendados como monoterapia anticonvulsiva.

Fármaco	Dosis	Vía de metabolismo	Interacciones	Nivel de evidencia	Recomendación	Contraindicaciones
Carbamazepina (CBZ)	600 -2400 mg/d  *Requiere ajuste en falla renal	CYP450	CBZ es un inductor del CYP450 Interacciona con cualquier sustancia metabolizada por la vía del CYP450.	Clase II	No utilizar en profilaxis	Hipersensibilidad a CBZ a antidepresivos tricíclicos, depresión médula ósea, uso de inhibidores MAO en 14 días previos, uso concomitante de NNRTI.
Fenitoína (PHT)	5 mg/kg/d	Sustrato de CYP2C9, CYP2C19 y en menor grado de CYP3A4.  Induce: CYP2B6, CYP2C19, CYP3A4, CYP2C9	Interacciona con inductores/ inhibidores/sustratos del sistema de los citocromos. Incluyendo el CYP450	Clase II	No utilizar en profilaxis	Hipersensibilidad a la fenitoína u otras hidantoínas, uso concomitante de delavirdina.
Ácido valproico (VPA)	15-40 mg/kg/d	Sustrato de CYP2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2E1. Inhibe CYP2C9, 2C19, 3A4. Induce CYP2A6	Barbitúricos, carbamazepina, carbapenémicos, lamotrigina, oxcarbacepina, primidona, inhibidores de proteasa, salicilatos, topiramato, antidepresivos tricíclicos, temozolomida	Clase II	No utilizar en profilaxis	Hipersensibilidad. Enfermedad hepática. Desórdenes del ciclo de la urea. Embarazo. Entre otras
Levetiracetam (LEV)	1-3 g/d *Requiere ajuste en falla renal	No se conoce	Alcohol, buprenorfina, droperidol, ketorolaco, sulfato de magnesio, mefloquina, mirtazapina, ISRS, zolpidem	Clase II	No utilizar en profilaxis  Se perfila como el fármaco más seguro	No existen contraindicaciones por el fabricante excepto hipersensibilidad.

NNRTI: inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleosidos.

La eficacia de otros antiepilépticos como: topiramato, gabapentina, oxcarbacepina y lamotrigina no ha sido extensamente estudiada. La estimulación o inhibición del citocromo P450 implica la estimulación o inhibición de ciertas isoenzimas en este sistema lo que resulta en cambios en las propiedades farmacocinéticas de diferentes medicamentos. En general, los inductores enzimáticos disminuyen la concentración sérica de otros medicamentos metabolizados por el sistema y los inhibidores enzimáticos tienen el efecto opuesto.

aceptable, y en el caso de lesiones múltiples, cuando existe una lesión dominante con efecto de masa. Esto logra una mejoría de la calidad de vida y mayor supervivencia global cuando se combina con RT, en comparación con los resultados alcanzados con sólo RT. En pacientes que presentan morbilidad tardía del tipo de la radionecrosis más efecto de masa y/o dependencia a esteroides, debe tratarse con cirugía, siempre que sea posible, ya que ello repercute positivamente en la calidad de vida<sup>32</sup>.

#### Radiocirugía

La radiocirugía de las metástasis cerebrales se utiliza generalmente en lesiones profundas, menores de 3 cm, con mínimo edema y tumores sólidos; sin embargo, no se excluyen pacientes con las siguientes características:

- La radiocirugía no está confinada sólo a las lesiones profundas.
- El tamaño de 3 cm de diámetro corresponde a un volumen de 14.1 cc; por lo tanto, se puede aplicar la

**Tabla 2** Factores que favorecen la cirugía.

- Quirúrgicamente accesible
- Tamaño tumoral > 3 cm
- Necesidad de diagnóstico tisular
- Previa falla a radiocirugía
- Lesión dominante en múltiples metástasis
- Hidrocefalia obstructiva o desplazamiento de la línea media > 1 cm
- Efecto de masa
- Dependencia de esteroides
- Necrosis y/o lesión quística
- Hemorragia intracerebral o intratumoral
- Cirujano capacitado
- Disponibilidad de neuronavegación, de cirugía guiada con imágenes y mapeo cerebral transoperatorio

radiocirugía en lesiones únicas o múltiples si el volumen tumoral total no es mayor de 14 cc para mantener el mínimo riesgo de toxicidad. El volumen mayor o menor de 7 cc ha demostrado ser un factor predictivo de control y supervivencia.

- La presencia de efecto de masa, que no responde a tratamiento médico, no debe tratarse con radiocirugía; deberá evaluarse con otras alternativas.
- Algunas neoplasias no sólidas como las leucemias y algunos tumores sólidos. El cáncer pulmonar de células pequeñas, tumores germinales, linfomas, coriocarcinoma no deben considerarse para tratamiento con radiocirugía<sup>31-34</sup>.

### Tratamiento de metástasis cerebral única u oligometástasis (2-3 lesiones)

Actualmente, en caso de metástasis única, el tratamiento en nuestro medio, muchas veces depende de los recursos o facilidades con que se cuente. No obstante, para los casos en que se cuenta con todos los recursos, es importante considerar una cirugía o una radiocirugía de inicio. Una buena historia clínica y una completa revisión de los estudios de imagen darán la pauta para la elección de una u otra forma de tratamiento inicial (tabla 2)<sup>32</sup>.

Es importante señalar que existen ciertos factores (tabla 3) que pueden favorecer tratamiento radioquirúrgico de inicio<sup>32</sup>.

### Cirugía vs. radiocirugía

Hasta la fecha, no se han realizado pruebas prospectivas de alta calidad para valorar si los pacientes seleccionados con

**Tabla 3** Beneficios del tratamiento con radiocirugía.

- Localización profunda
- Tamaño tumoral < 3 cm ( 14 cc)
- Diagnóstico conocido
- Déficit neurológico moderado
- Enfermedad oligometastásica, con todas las metástasis susceptibles de radiocirugía
- Ausencia de efecto de masa o hidrocefalia
- Mínimo edema vasogénico
- Tumores sólidos y reforzamiento homogéneo
- Personal capacitado
- Quimioterapia concomitante o inminente, especialmente terapia antiangiogénica
- Contraindicación para cirugía

una metástasis cerebral única deben ser tratados con cirugía vs. radiocirugía. En sitios accesibles a la cirugía y con efecto de masa, deberían ser tratados con cirugía, seguida de radioterapia holocraneal o radiocirugía, de acuerdo con los lineamientos de la tabla 3. La localización superficial no es contraindicación para el tratamiento con radiocirugía.

El estudio aleatorizado controlado de Aoyama en pacientes con una a cuatro metástasis cerebrales, comparó la radiocirugía y radioterapia holocraneal (radiocirugía más RT) vs. radiocirugía sola. Demostró una supervivencia de 7.5 vs. 8 meses, muerte neurológica 42% vs. 19%, recurrencia distancia intracerebral 47% vs. 64%, control local a 12 meses 89% vs. 73%<sup>35</sup>.

### Recomendación

Si se cuenta con las dos opciones, es bueno guiarse por los factores que se mencionaron en las tablas 2 y 3. En caso de que sólo se deba practicar la cirugía, se deberá llevar a cabo y el objetivo será la resección completa, seguida de radioterapia holocraneal. Si se trata de enfermedad oligometastásica, se hará la resección de las lesiones, siempre y cuando no se encuentren en ambos hemisferios cerebrales. **(GRADO 1A)**

### Tratamiento posterior a cirugía o radiocirugía en pacientes con metástasis cerebrales (1-3 lesiones)

Estos pacientes requieren de radioterapia holocraneal, en dosis de 30 Gy. Sin embargo, para los pacientes tratados con radiocirugía es recomendable que la dosis por sesión sea menor a 3 Gy, ya que esta última dosis se acompaña de mayor riesgo de morbilidad tardía en la esfera cognitiva y

cognoscitiva<sup>36</sup>. Esta preocupación está sustentada por el mayor tiempo de supervivencia, y de ahí la tendencia a diferir la RT holocraneal, en los pacientes tratados con radiocirugía<sup>37</sup>.

El tratamiento con radiocirugía sola se justifica siempre y cuando el paciente continúe en protocolo de vigilancia clínica y por imágenes para rescate con nueva radiocirugía o radioterapia holocraneal en caso de falla local o aparición de nuevas lesiones<sup>38</sup>. **(GRADO 2A)**

Cuando se agrega RT holocraneal, se reduce la tasa de fallas locales y en otros sitios del cerebro.

En pacientes tratados con cirugía o radiocirugía más RT holocraneal, que presentan recurrencia, se justifica un nuevo tratamiento (radiocirugía, RT holocraneal, cirugía), de acuerdo con la escala de funcionalidad Karnofsky, tiempo del tratamiento anterior, número de lesiones, volumen y lesión dominante. Se recomienda volver al algoritmo inicial.

Es importante considerar al grupo de pacientes a quienes no les son ofrecidos los tratamientos señalados anteriormente, ya sea por no contar con las facilidades para recibirlos o por su estado general debido a la progresión o comorbilidades y con expectativa de vida < 3 meses. Para ellos, se deberá considerar solamente RT holocraneal vs. mejor cuidado de apoyo<sup>32</sup>. El resumen del tratamiento se encuentra en el algoritmo de la figura 3.

## Radioterapia

Los tumores primarios tienen sensibilidad diferenciada al tratamiento con radioterapia, pero el pronóstico de los pacientes con metástasis cerebrales depende de factores como el estado funcional (KPS), el control del tumor primario y la presencia o no de metástasis extra craneanas, de tal manera que el índice pronóstico más conocido (RPA del RTOG) no toma en cuenta la histología. Sin embargo, actualmente se desarrollan otros índices pronósticos que incluyen el diagnóstico del primario, ejemplo claro de ello es el índice GPA<sup>39</sup>. En éste, los factores pronósticos más importantes para los pacientes con cáncer pulmonar son la edad, KPS, presencia de enfermedad extra craneana. En pacientes con melanoma y cáncer renal los factores más importantes son KPS y número de metástasis. En cáncer de mama los factores son los subtipos moleculares del tumor y la edad. En los tumores gastrointestinales, el factor más importante es el KPS. Todo lo anterior indica que además del tipo histológico del que provienen las metástasis cerebrales, importan otros factores asociados al estado del paciente, la extensión de la enfermedad y la firma genómica de cada tumor<sup>16</sup>.

Ante este panorama podemos concluir que la radioterapia, como tratamiento único, está indicada como primera opción en pacientes con metástasis múltiples y con estado funcional deteriorado ECOG >3 o IK < 70. **(GRADO A1)**

El mejor soporte médico logra una mediana de supervivencia de uno a dos meses. Aunque no existen ensayos clínicos aleatorizados que comparen el mejor soporte médico contra la radioterapia a holocráneo, estudios retrospectivos señalan una mediana de supervivencia de uno a dos meses para el mejor soporte vs. 4.2 meses obtenida en ensayos clínicos aleatorizados de radioterapia holocraneal que compararon diferentes esquemas de fraccionamiento y de dosis<sup>40-44</sup>.

No hay diferencia en la supervivencia global con el uso de esquemas de 30 Gy en 10 fracciones o 20 Gy en 5 fracciones. La RTOG condujo una serie de ensayos clínicos utilizando dosis de 20 Gy hasta 40 Gy. La tasa de respuesta y supervivencia global no fueron estadísticamente diferentes. Asimismo, tampoco hubo diferencias en el control de los síntomas neurológicos<sup>45</sup>. **(GRADO A1)**

Se recomienda tratar a los pacientes con esquemas convencionales, 30 Gy en 10 fracciones o 20 Gy en 5 fracciones. En casos seleccionados de acuerdo con criterio médico se puede dar dosis de 40 Gy en 20 fracciones. **(GRADO A1)**

Los fraccionamientos más cortos (20 Gy en 5 fracciones) se usan para los pacientes con pronóstico sombrío. **(GRADO B2)**

En casos de los tumores quimiosensibles como los tumores germinales se recomienda el uso de la quimioterapia como parte del tratamiento de las metástasis cerebrales<sup>29</sup>.

La quimioterapia simultánea con la radioterapia a cráneo total se ha probado en ensayos clínicos aleatorizados de fase II. Destaca que la combinación con temozolomida ha obtenido mejoría en el control local, en la supervivencia libre de progresión de las metástasis cerebrales y en la calidad de vida, no así en la supervivencia global<sup>46-50</sup>.

## Tratamiento ante progresión de la enfermedad

La historia natural de las metástasis tiende hacia la persistencia, progresión de las lesiones o la aparición de nuevas, por lo que se ha intentado el rescate por medio de cirugía, radiocirugía o re-irradiación holocraneal<sup>51-54</sup>. **(GRADO B2)**

Los criterios para la selección de estos pacientes para re-irradiación holocraneal son:

1. Pacientes con al menos seis meses de estabilidad sintomática neurológica posterior a radioterapia holocraneal.
2. Pacientes no elegibles para radiocirugía o cirugía.
3. IK  $\geq$  70%
4. Expectativa de vida mayor a 2 meses<sup>52-57</sup>.

**(GRADO B1)**

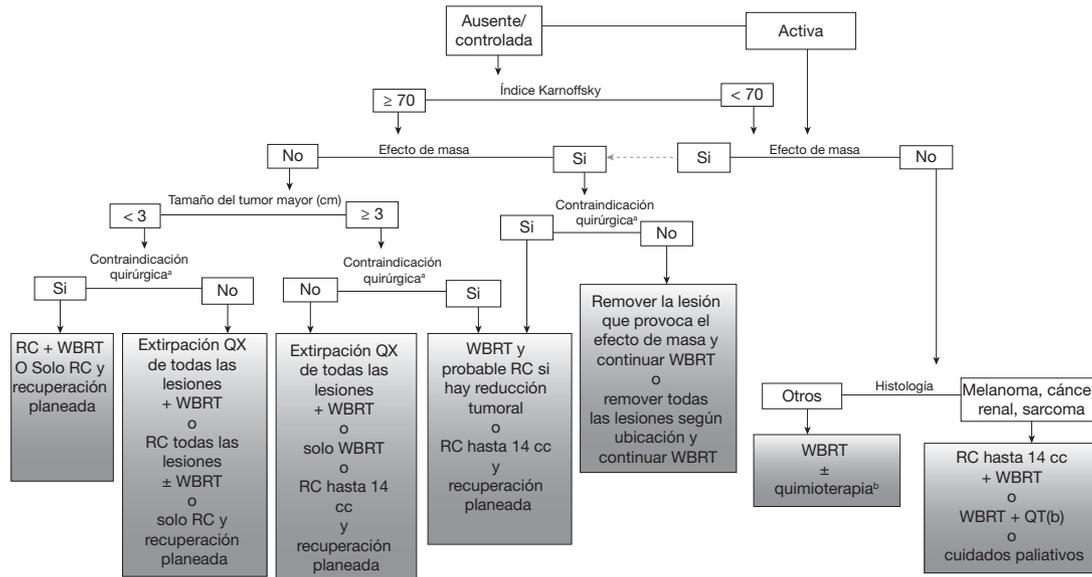
## Quimioterapia

Las metástasis se presentan en más de la mitad de todos los tumores intracraneales de los adultos. La mayoría de las metástasis cerebrales se origina del cáncer de pulmón (40% a 50%), de mama (15% a 25%) o de un melanoma (5% a 20%)<sup>58-60</sup>. Se estima que de 10% a 30% de los pacientes con enfermedad metastásica o sistémica podría tener involucro del SNC al momento de establecerse el diagnóstico. Las modalidades de tratamiento de estos pacientes incluyen RT, cirugía y radiocirugía esterotáxica. Es limitada la evidencia al respecto de la superioridad de estos métodos, en comparación con quimioterapia (QT) sistémica en el tratamiento de pacientes con metástasis cerebrales.

## Factores que afectan la respuesta

### Barrera hemato-encefálica

La barrera hemato-encefálica (BHE) limita el paso de moléculas grandes y fármacos hidrófilos en cerebro normal.



Línea punteada: Considerar la cirugía, especialmente con un KPS bajo por efecto de masa tumoral que puede revertirse.

<sup>a</sup> Localización inaccesible, enfermedad cardiovascular, edad, etc. considerar tratamientos menos agresivos si las lesiones se localizan en lados opuestos del cerebro.

<sup>b</sup> Considerar en pacientes en lo individual de acuerdo a riesgos y beneficios con enfermedad sistémica activa.

**Figura 3** Algoritmo de tratamiento para pacientes con metástasis única y oligometástasis (2 a 3 mets).

Aunque los agentes de QT (generalmente hidrófilos) no penetran en los tumores cerebrales primarios, algunos estudios sugieren que estos fármacos pueden llegar a las metástasis cerebrales<sup>57,58</sup>. El reforzamiento de las metástasis con contraste en tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) sugiere que la BHE está interrumpida, por lo menos parcialmente<sup>59</sup>.

La capacidad de respuesta de algunas metástasis cerebrales a QT convencional también indica que la BHE no siempre es impermeable. Otros factores que pueden afectar la relación entre ésta y la capacidad de respuesta a QT incluyen los siguientes<sup>60-62</sup>:

- El uso de corticoesteroides para tratar el edema peri-tumoral y restablecer parcialmente la BHE, con lo cual se evita la penetración del fármaco y una respuesta terapéutica.
- Aunque el centro de una metástasis puede tener la barrera suficientemente alterada como para permitir la penetración del fármaco, la periferia recibe concentraciones sub-terapéuticas sin presentar, por tanto, una respuesta clínicamente significativa.

El desarrollo de metástasis cerebrales después de QT sistémica no significa que la metástasis es necesariamente resistente a QT. La metástasis que fue protegida de QT por una BHE intacta, queda expuesta una vez que se presenta progresión, y existe interrupción de dicha barrera.

### Sensibilidad a la quimioterapia

La sensibilidad tumoral a la QT es tan importante como la capacidad del fármaco de atravesar la barrera sangre-cerebro<sup>63,64</sup>.

Desafortunadamente, muchos tumores que crean metástasis en cerebro, tales como melanoma y cáncer de pulmón de células no pequeñas (*Non-Small Cell Lung Cancer*), tienen quimiosensibilidad limitada, aunque se han observado respuestas incluso en estos tumores.

En pacientes no tratados previamente con QT, la tasa de respuesta de las metástasis cerebrales es similar a la observada en la enfermedad extracraneal<sup>65</sup>. Por lo tanto, en pacientes con enfermedad sistémica sintomática y metástasis cerebrales pequeñas asintomáticas, la QT inicial puede ser una opción<sup>66</sup>.

Un número limitado de estudios fase II y III han explorado el papel de QT sistémica en el tratamiento de las metástasis cerebrales, y la mayor parte de la evidencia proviene de informes de casos, series cortas y análisis retrospectivos. Estos datos disponibles tienen una serie de limitaciones. Muchos de los informes incluyen una variedad de tipos de tumores. La muerte por progresión de enfermedad sistémica frecuentemente impide una evaluación del efecto sobre la enfermedad intracraneal. No está claro si las respuestas que se observan están asociadas con un beneficio de supervivencia. La mayoría de los pacientes con metástasis intracraneales ha progresado en uno o más agentes de quimioterapia, por lo tanto, los resultados observados se encuentran en las metástasis que pueden ser resistentes a la quimioterapia.

### Cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón contribuye con 16% al 20% de la enfermedad metastásica sintomática, de acuerdo con dos

grandes series publicadas<sup>55,56</sup>. En series de autopsia puede encontrarse involucro en > 60% de los pacientes. Se ha reportado un aumento en la incidencia de metástasis cerebrales en pacientes con diversos tumores sólidos (incluido el cáncer de pulmón, mama y colon) debido al uso de mejores terapias sistémicas o de una mejor tecnología para la evaluación diagnóstica, tales como el uso de la RM en la evaluación inicial y, en el seguimiento de los pacientes con cáncer de pulmón, que tienen una etapa avanzada al momento del diagnóstico y para los cuales se estima que el riesgo de recurrencia al SNC es del 30% al 50%<sup>67</sup>.

El uso de tratamiento sistémico en pacientes con cáncer de pulmón metastásico en el SNC está definido por la histología del primario: células pequeñas vs. células no pequeñas, y en este último, por la presencia o no de la mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico o de la presencia de la fusión del gen ALK.

### **Cáncer de pulmón de células pequeñas**

En cáncer de pulmón de células pequeñas, la tasa de respuesta varía de acuerdo con el uso o no de quimioterapia previa al diagnóstico de la enfermedad metastásica. En pacientes no tratados puede ir del 30% al 70%<sup>68,69</sup>, aunque se ha visto que la tasa es más baja que la observada en sitios extracraneales, con sólo 30%<sup>70</sup>. Los dos esquemas recomendados en la enfermedad extra craneal son los más utilizados. El platino (cisplatino o carboplatino) combinado con etopósido, así como el uso combinado de ciclofosfamida, vincristina y doxorubicina.

En pacientes previamente tratados, la respuesta va del 20% al 50%. El meta-análisis publicado en 2001 por Grossi y colaboradores arrojó una tasa de respuesta de 66% en pacientes no tratados, y de 33% en pacientes tratados previamente. Topotecan es un fármaco activo en este escenario, con una tasa de respuesta de 52%<sup>71</sup>. Esto fue comprobado en un estudio fase II, donde se utilizó topotecan como monoterapia, con una respuesta cercana a 40%. Combinaciones con platino han sido probadas recientemente en un estudio fase II consistente con tratamiento de carboplatino e irinotecan, con una tasa de respuesta del 62% en 15 pacientes<sup>72</sup>.

Un estudio fase II, donde se utilizó temozolomida combinada, con irradiación total al cráneo contra sólo irradiación total al cráneo, demostró disminución de síntomas neurológicos y mejoría en la respuesta radiológica en una población con diversas histologías, donde el número de pacientes con CPCNP fue de 9. Ello hace poco práctico recomendar esta estrategia dentro de la práctica rutinaria. Reveiz y colaboradores publicaron un meta-análisis (2012) donde se evaluó el papel de QT sola, combinada o comparada con RT. Los resultados arrojaron que no se modificó la tasa de supervivencia libre de progresión (SLP) o la de supervivencia global (SG) con el uso de la terapia sistémica, y que al momento no es factible recomendarla como terapia única o combinada sobre la radioterapia<sup>73</sup>.

### **Cáncer de pulmón de células no pequeñas**

El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) es menos quimiosensible que el de células pequeñas (CPCP). La tasa de respuesta en pacientes con metástasis cerebrales es mayor cuando los pacientes no han sido tratados

previamente. Pequeños estudios fase II con regímenes de primera generación, como cisplatino y etopósido, arrojaron respuestas de 30%<sup>74</sup>.

Temozolomida ha sido extensamente estudiada en pacientes previamente tratados con RT (con tasas de respuesta de 0% a 20%), y comparada en dos grandes estudios fase II, contra irradiación total al cráneo, donde se obtuvieron resultados no concluyentes y/o que no fueron evaluados adecuadamente por la terminación prematura del mismo, debido al pobre enrolamiento o a la exclusión de evaluación final de pacientes que progresaron en ambos grupos durante el estudio<sup>75</sup>. El uso de QT sistémica combinada de primera línea en pacientes con enfermedad diseminada y asintomática del SNC parece ser adecuada, tomando en cuenta que el uso de la misma previo al uso de RT vs. RT de inicio seguida de QT no arrojó diferencias en respuesta y supervivencia, pero sí en toxicidad acumulada<sup>76</sup>, y que nuevos agentes como el pemtrexed arrojaron tasas de respuesta del 30% al 40%<sup>77</sup>.

El uso de terapia blanco con inhibidores de moléculas pequeñas de tirosinasa en pacientes con CPCNP, con o sin mutación del factor de crecimiento epidérmico (FCE) y metástasis cerebrales, va del 30% al 60%<sup>78</sup>. Gefitinib o erlotinib son los agentes mayormente utilizados. El uso concomitante con RT en pequeños grupos de pacientes no parece ser inferior cuando se usa de manera individual, sobre todo en los pacientes que tienen mutación en FCE. En pacientes con mutación del FCE, se recomienda su uso como terapia inicial en pacientes con enfermedad sintomática, asintomática de bajo volumen y que han recibido RT; se prefiere sobre QT en este mismo escenario<sup>79</sup>. El uso de bevacizumab no tiene una recomendación categórica, pues su empleo se restringe a un pequeño estudio exploratorio publicado en 2010, por Debranca y colaboradores.

### **Tumores germinales**

La presencia de metástasis cerebrales en pacientes con tumores germinales tiene una incidencia de 1 de cada 100 pacientes al diagnóstico, y de hasta 4% a la progresión<sup>80, 81</sup>. Esto se asocia con un pronóstico pobre. El tipo histológico mayormente involucrado es el coriocarcinoma, y se trata de lesiones de alto riesgo para sangrado, aunado a deterioro clínico durante el tratamiento. La supervivencia específica oscila entre 40% a 80% en pacientes que se diagnostican con metástasis cerebrales a la presentación (vírgenes a tratamiento), hasta 20% en los pacientes que no obtuvieron respuesta completa a la inducción o han fallado a cuando menos dos líneas de tratamiento<sup>82,83</sup>. El tratamiento óptimo no ha sido probado de manera prospectiva. En pacientes de reciente diagnóstico, se prefiere un manejo agresivo que incluya QT de inducción, cirugía para enfermedad residual intra y extracraneal e irradiación total al cráneo y/o radiocirugía<sup>83</sup>. Los esquemas de primera línea (como, por ejemplo, bleomicina, etopósido y cisplatino) se prefieren para tumores germinales. La secuencia del manejo en líneas posteriores se prefiere en la misma dirección que la de los pacientes sin metástasis cerebrales.

### **Melanoma**

Es la tercera causa más común de metástasis cerebrales. Una de sus características más predominantes es su alta

propensión de sangrado espontáneo, aunque todos los pacientes con melanoma tienen un riesgo de tener metástasis a encéfalo, es mayor en los siguientes pacientes<sup>84,85</sup>:

- Género masculino
- Originados en mucosas, piel de tronco o cabeza y cuello
- Lesiones ulceradas, lesiones nodulares y acral lentiginoso
- Más de tres ganglios linfáticos metastásicos
- Metástasis viscerales al momento del diagnóstico

La QT tiene limitada eficacia en el manejo de los pacientes con metástasis cerebrales de melanoma. La temozolomida como monoterapia (a razón de 150 mg/m<sup>2</sup>/día/5 días en ciclos de cada 28 días) tiene tasas de respuesta del 3% al 5%; cuando se combina con la irradiación total de cráneo alcanza entre 10% al 45%<sup>46,86</sup>. Ipilimumab, un anticuerpo monoclonal IgG anti CTL4, con respuesta lineal a la dosis utilizada, aprobado por la FDA para el tratamiento del melanoma metastásico en 2010, ha sido recientemente evaluado en un estudio publicado por Margolin y colaboradores donde 72 pacientes fueron enrolados en 2 grupos (A=51 y B=21). La tasa de control de la enfermedad (respuesta completa, parcial o estable) como objetivo primario fue de 18% (95%, 8-31) y de 5% (95%, 1-24), respectivamente. La dosis utilizada fue de 10 mg/kg por dosis, en 4 dosis. La evaluación se realizó después de completar las 12 semanas de tratamiento.

Este estudio demuestra que ipilimumab tiene actividad en pacientes con metástasis de melanoma al cerebro y garantiza su uso en estudios de investigación con otros fármacos en combinación<sup>87</sup>. Las células del melanoma exhiben diversas mutaciones génicas, una de las más estudiadas es la BRAF600, para lo cual varios inhibidores específicos han sido desarrollados, tales como vemurafenib, dabrafenib y trametinib. Recientemente, Georgina Long y colaboradores reportaron los resultados de un estudio fase II abierto, con el uso de dabrafenib en 172 pacientes con metástasis cerebrales por melanoma, positivos a la mutación del BRAF600, asignados a 2 grupos (A=89 y B=83 pacientes). En ello se observó control de la enfermedad (respuesta completa, parcial, estable) en 31% (95%, 20-43%) y de 22% (95%, 6-47), respectivamente. La toxicidad de clase fue manejable y este estudio demuestra la eficacia del medicamento en presencia de la alteración genética del tumor<sup>88</sup>.

La mayoría de las metástasis cerebrales por melanoma son de mal pronóstico. Esta afirmación se confirma en un análisis combinado de dos series se observó un total de 1 400 pacientes la supervivencia mediana fue de cuatro meses<sup>89</sup>.

## Cáncer de mama

El riesgo de metástasis cerebrales varía de acuerdo con diferentes factores de riesgo. Los más importantes son: etapa, edad (< 40 años), presencia de metástasis pulmonares y fenotipo (mayor riesgo luminal B, Her 2 positivo y triple negativo)<sup>90</sup>.

La indicación de tratamiento sistémico único se administraría en pacientes con Her2 positivo. La combinación de lapatinib y capecitabina es una alternativa razonable a la radioterapia, ya que puede retrasar la radiación y la toxicidad neurológica relacionada con RT. Los beneficios de esta

combinación fueron demostrados en el estudio LANDSCAPE en 45 pacientes con metástasis cerebrales sin tratamiento previo. La dosis de lapatinib 1 250 mg cada 24 horas, y capecitabina 2 000 mg/m<sup>2</sup> en días 1 a 14, cada 21 días, con un seguimiento medio de 21 meses. Un 66% de los pacientes tuvo respuestas parciales, con un tiempo medio a la progresión de 5.5 meses y con supervivencia global a los 6 meses de 91%. Este estudio apoya esta combinación como una alternativa a RT en pacientes con metástasis extra-craneales sintomáticas, con estrecha vigilancia de las pacientes<sup>91</sup>. **(GRADO 2B)**

## Tratamiento de RT y QT concomitante

Varios agentes han sido evaluados para la concomitancia con RT, incluidos nitrosureas, 5FU, cisplatino y sus derivados. Sin embargo, el fármaco más estudiado ha sido temozolomida, un agente que penetra la barrera hematoencefálica. En un meta-análisis, publicado recientemente, se analizan los únicos cuatro estudios sorteados publicados hasta 2010, y se compara el uso de RT sola contra RT con temozolomida. Los resultados indican que existe un incremento significativo en las respuestas global, parcial y enfermedad estable<sup>92</sup>.

En este meta-análisis se incluye el estudio de Antonadou, cuyo resultado fue de 97% de respuestas para el grupo de RT y temozolomida contra 67% para RT sola<sup>46</sup>.

Recientemente se publicó un estudio fase II realizado en México, en donde se comparó el uso concomitante de temozolomida con RT comparado contra RT sola, en pacientes con metástasis cerebrales originadas en diversos tumores primarios (principalmente mama y pulmón). Los resultados mostraron un mayor índice de respuesta objetiva (78.6% vs. 48.1%) y un incremento significativo en la mediana de la SLP (11.8 vs. 5.6 meses), sin diferencia en la sobrevida global<sup>49</sup>.

No obstante, los estudios son pequeños y con heterogeneidad de los tumores incluidos, por lo que la evidencia no es suficiente para hacer recomendaciones definitivas de la relevancia de la QT concomitante a la RT en el tratamiento de metástasis cerebrales (nivel 2c). En caso de que se decida el uso de quimio-radioterapia concomitante en pacientes sintomáticos (basados en estos estudios), el tratamiento con temozolomida + radioterapia puede ser administrado a dosis de 75 mg/m<sup>2</sup>, por 5 días de la semana durante el tratamiento con RT, posteriormente administrar temozolomida en monoterapia a dosis de 150 a 200 mg/m<sup>2</sup> durante los días 1 a 5 por 28 días durante 6 ciclos.

## Conclusiones

La incidencia de metástasis cerebrales ha aumentado progresivamente debido a la detección oportuna y aumento en la supervivencia global de los pacientes con cáncer. Existen estudios aleatorizados que nos han permitido tomar la mejor decisión terapéutica entre las opciones de cirugía, radio cirugía y radioterapia.

Actualmente, no hay un beneficio significativo en supervivencia global con la combinación de quimioterapia más radioterapia con los tratamientos empleados por lo que surge

la siguiente interrogante: ¿cuál es la mejor opción de quimioterapia en este grupo de pacientes? para lo cual aún no hay una respuesta. De modo que es indispensable la valoración integral del paciente y de las características del tumor apoyados en guías de manejo. En una era de nuevas terapias sistémicas y terapias blanco es inminente la inclusión de pacientes a estudios clínicos para tratar de apoyar los tratamientos vigentes hoy en día, estos estudios deben de incluir una combinación en las diferentes modalidades de tratamiento: cirugía, radiocirugía, radioterapia, quimioterapia y terapias blanco. Además de incluir valoraciones cognitivas para evaluar el impacto en esta función.

## Agradecimientos

A todos los participantes por su apoyo en la realización, revisión y coordinación de estos parámetros clínicos. A Merck Sharp & Dohme, quien nos otorgó las facilidades para integrarnos y concluir este propósito.

## Referencias

- Walbert T, Gilbert MR. The role of Chemotherapy in the treatment of patients with brain metastases from solid tumors. *Int J Clin Oncol*. 2009;14(4):299-306.
- Posner JB. Diagnosis and treatment of metastases to the brain. *Clin Bull*. 1974;4:47-57.
- Delattre JY, Krol G, Thaler HT, Posner JB. Distribution of brain metastases. *Arch Neurol*. 1988;45:741-4.
- Walker AE, Robins M, Weinfeld FD. Epidemiology of brain tumors: the national survey of intracranial neoplasms. *Neurology*. 1985;35:219-26.
- Vogelbaum MA, Suh JH. Resectable brain metastases. *J Clin Oncol*. 2006;24:1289-94.
- Wenand PY, Loeffler JS. Management of brain metastases. *Oncology*. 1999;13(7):941-961.
- Norden AD, Wen PY, Kesari S. Brain metastases. *Curr Opin Neurol*. 2005;18(6):654e61.
- Organización Mundial de la Salud (2011). *Cancer. Fact sheets num. 297*. Octubre, 2011.
- Cho KG, Hoshino T, Pitts LH, Nomura K, Shimosato. Proliferative potential of brain metastases. *Cancer*. 1988;62:512-515.
- Montero C. Los fundamentos fisicoquímicos de la fijación formalínica. *Patología*. 1997;35:145-51.
- Rosai J. Introduction. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. Mosby. 2004;5-9.
- Associations of Directors of Anatomic of Surgical Pathology. Standardization of the surgical pathology report. *American J Surg Pathol*. 1992;16:84-6.
- Cross SS, Bull AD. Is the informational content of histopathological reports increasing? *J Clin Pathol*. 1992;45:179-80.
- Kempson RL. The time is now. Checklists for surgical pathology reports ed. *Arch Pathol Lab Med*. 1992;116:1107-8.
- Rembao-Bojórquez D, Vega-Orozco R, Salinas-Lara C. Neuropatología quirúrgica. Parte II. El reporte histopatológico. *Arch Neurocién Mex*. 2005;10(3):185-190.
- Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;37:745-51.
- Gaspar LE, Scott C, Murray K, Curran W. Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;47:1001-6.
- Videtic GM, Adelstein DJ, Mekhail TM, Rice TW, Stevens GH, Lee SY, et al. Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for small-cell lung cancer-only brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;67:240-43.
- Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, Recht LD, Wen PY, Chamberlain MC, et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. *Neurology*. 2000;54:1886-93.
- Devore JJ, Conrad GW, Rappaport R. A model for astral stimulation of cytokinesis in animal cells. *J Cell Biol*. 1989;109:2225-32.
- Morita J, Narita S, Komano T. Inactivation of infectivity of phiX174 DNA by menadione and reduced menadione. *Biochim Biophys Acta*. 1977;475:403-7.
- Pulman J, Greenhalgh J, Marson AG. Antiepileptic drugs as prophylaxis for post-craniotomy seizures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;Feb 28;2:CD007286.
- Sirven JI, Wingerchuk DM, Dratzkowski JF, Lyons MK, Zimmerman RS. Seizure Prophylaxis in Patients with Brain Tumors: A Meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2004;79(12):1489-1494.
- Schaller B. Brain tumor and seizures: pathophysiology and its implications for treatment revisited. *Epilepsia*. 2003;44:1223-1232.
- Soffietti R, Cornu P, Delattre JY, Grant R, Graus F, Grisold W, et al. Brain metastases. EFNS Guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol*. 2006;13(7):674-681.
- Maschio M. Levetiracetam monotherapy in patients with brain tumor-related epilepsy: seizure control, safety, and quality of life. *J Neurooncol*. 2011;104(1):205-14.
- Senger DR, Van de Water L, Brown LF, Nagy JA, Yeo KT, Yeo TK, et al. Vascular permeability factor (VPF, VEGF) in tumor biology. *Cancer Metastasis Rev*. 1993;12:303-24.
- Drappatz J. Medical care of patients with brain tumors. *Continuum (Minneapolis)*. 2012;18:275-94. doi: 10.1212/01.CON.0000413658.04680.74.
- Ryken TC, McDermott M, Robinson PD, Ammirati M, Andrews DW, Asher AL, et al. The role of steroids in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*. 2010;96:103-14.
- Vecht CJ, Hovestadt A, Verbiest HB, van Vliet JJ, van Putten WL. Dose-effect relationship of dexamethasone on Karnofsky performance in metastatic brain tumors: a randomized study of doses of 4, 8, and 16 mg per day. *Neurology*. 1994;44:675-80.
- Tsao MN, Rades D, Wirth A, Simon SL, Danielson BL, Gaspar LE, et al. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): An American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Practical Radiation Oncology*. 2012;2(3):210-225.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Central Nervous System Cancers. Version 1.2013 Limited. Available from URL [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)
- American Association of Neurological Surgeons & the Congress of Neurological Surgeons. Metastatic Lesions New Brain Metastases Treatment Guidelines. *J Neuro-Oncology* 2009. Available from URL <http://www.aans.org/en/Legislative%20Activities/~media/D876A6B08D98432ABB3FE516EB759FC7.ashx>
- Goetz P, Ebinu JO, Roberge D, Zadeh G. Current Standards in the Management of Cerebral Metastases. *Int J Surg Oncol*. 2012;2012:413-426.
- Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs. stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;295(21):2483-2491.
- Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Kornguth DG, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated

- with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10:1037-1044.
37. Rush S, Elliot R, Morsi A, Mehta N, Spriet J, Narayana A, et al. Incidence, timing and treatment of new brain metastases after gamma knife surgery for limited brain disease: The case for reducing the use of whole brain radiation therapy. *J Neurosurg.* 2011;115: 37-48.
  38. Kocher M, Soffiotti R, Abacioglu U, Villà S, Fauchon F, Baumert BG, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol.* 2011;29:134-141.
  39. Sperduto P, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, et al. Summary report on the Graded Prognostic Assessment: An accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol.* 2012;30(4):419-425.
  40. Klos KJ, O'Neill BP. Brain metastases. *Neurologist.* 2004;10:31-46.
  41. Borgelt B, Gelber R, Larson M, Hendrickson F, Griffin T, Roth R. Ultra-rapid high dose irradiation schedules for the palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1981;7:1633-8.
  42. Kurtz JM, Gelber R, Brady LW, Carella RJ, Cooper JS. The palliation of brain metastases in a favourable patient population: a randomized clinical trial by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1981;7:891-5.
  43. Haie-Meder C, Pellae-Cosset B, Laplanche A, Lagrange JL, Tuchais C, Nogues C, et al. Results of a randomized clinical trial comparing two radiation schedules in the palliative treatment of brain metastases. *Radiother Oncol.* 1993;26:111-6.
  44. Davey P, Hoegler D, Ennis M, Smith J. A phase III study of accelerated versus conventional hypofractionated whole brain irradiation in patients of good performance status with brain metastases not suitable for surgical excision. *Radiother Oncol.* 2008;88:173-6.
  45. Tsao MN, Lloyd N, Wong RK, Chow E, Rakovitch E, Laperriere N, et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev.* 184:2012.
  46. Antonadou D, Paraskevaidis M, Sarris G, Coliarakis N, Economou I, Karageorgis P, et al. Phase II randomized trial of temozolomide and concurrent radiotherapy in patients with brain metastases. *J Clin Oncol.* 2002;20:3644-50.
  47. Verger E, Gil M, Yaya R, Viñolas N, Villà S, Pujol T, et al. Temozolomide and concomitant whole brain radiotherapy in patients with brain metastases: a phase II randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61:185-91.
  48. Antonadou D, Coliarakis N, Paraskevaidis M, Athanasiou H, Sarris G. O-67: a multi-institutional trial comparing survival of patients with brain metastases from lung cancer treated with temozolomide plus radiotherapy versus radiotherapy alone. *Lung cancer.* 2003;41:S22-3.
  49. Gamboa-Vignolle C, Ferrari-Carballo T, Arrieta Ó, Mohar A. Whole-brain irradiation with concomitant daily fixed-dose temozolomide for brain metastases treatment: a randomised phase II trial. *Radiother Oncol* 2012;102(2):187-91.
  50. Addeo R, Caraglia M, Faiola V, Capasso E, Vincenzi B, Montella L, et al. Concomitant treatment of brain metastasis with whole brain radiotherapy [WBRT] and temozolomide [TMZ] is active and improves quality of life *BMC Cancer.* 2007;25;7:18.
  51. Hazuka MB, Kinzie JJ. Brain metastases: results and effects of reirradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988;18:433-437.
  52. Kurup P, Reddy S, Hendrickson FR. Results of re-irradiation for cerebral metastases. *Cancer.* 1980;46:2587-2589.
  53. Arbit E, Wronski M, Burt M, Galicich JH. The treatment of patients with recurrent brain metastases. A retrospective analysis of 109 patients with non small cell lung cancer. *Cancer.* 1995;76:765-773.
  54. Bindal RK, Hess KR, Shiu A, Hassenbusch SJ, Shi WM, Sawaya R, et al. Surgery versus radiosurgery in the treatment of brain metastasis. *J Neurosurg.* 1996;84:748-754.
  55. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vignea 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;22:2865.
  56. Schouten LJ, Rutten J, Huveneers HA, Twijnstra A. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer.* 2002;94:2698.
  57. Zhang RD, Price JE, Fujimaki T, Bucana CD, Fidler IJ. Differential permeability of the blood-brain barrier in experimental brain metastases produced by human neoplasms implanted into nude mice. *Am J Pathol.* 1992;141(5):1115-1124.
  58. Stewart DJ. A critique of the role of the blood-brain barrier in the chemotherapy of human brain tumors. *J Neurooncol.* 1994;20:121.
  59. Davey P. Brain metastases: treatment options to improve outcomes. *CNS Drugs.* 2002;16:325.
  60. Fortin D, Gendron C, Boudrias M, Garant MP. Enhanced chemotherapy delivery by intraarterial infusion and blood-brain barrier disruption in the treatment of cerebral metastasis. *Cancer.* 2007;109:751.
  61. Fortin D, Desjardins A, Benko A, Niyonsega T, Boudrias M. Enhanced chemotherapy delivery by intraarterial infusion and blood-brain barrier disruption in malignant brain tumors: the Sherbrooke experience. *Cancer.* 2005;103:2606.
  62. Donelli MG, Zucchetti M, D'Incalci M. Do anticancer agents reach the tumor target in the human brain? *Cancer Chemother Pharmacol.* 1992;30:251.
  63. Lesser GJ. Chemotherapy of cerebral metastases from solid tumors. *Neurosurg Clin N Am.* 1996;7:527.
  64. Postmus PE, Smit EF. Chemotherapy for brain metastases of lung cancer: a review. *Ann Oncol.* 1999;10:753.
  65. Lassman AB, DeAngelis LM. Brain metastases. *Neurol Clin.* 2003;21:1.
  66. Moscetti L, Nelli F, Felici A, Rinaldi M, De Santis S, D'Auria G, et al. Up-front chemotherapy and radiation treatment in newly diagnosed nonsmall cell lung cancer with brain metastases: survey by Outcome Research Network for Evaluation of Treatment Results in Oncology. *Cancer.* 2007;109:274.
  67. Mamon HJ, Yeap BY, Jänne PA, Reblando J, Shrager S, Jaklitsch MT, et al. High risk of brain metastases in surgically staged IIIA non-small-cell lung cancer patients treated with surgery, chemotherapy, and radiation. *J Clin Oncol.* 2005;23(7):1530.
  68. Lee JS, Murphy WK, Glisson BS, Dhingra HM, Holoye PY, Hong WK. Primary chemotherapy of brain metastasis in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1989;7(7):916.
  69. Kristjansen PE, Soelberg Sørensen P, Skov Hansen M, Hansen HH. Prospective evaluation of the effect on initial brain metastases from small cell lung cancer of platinum-etoposide based induction chemotherapy followed by an alternating multidrug regimen. *Ann Oncol.* 1993;4(7):579.
  70. Seute T, Leffers P, Wilmink JT, ten Velde GP, Twijnstra A. Response of asymptomatic brain metastases from small-cell lung cancer to systemic first-line chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2006;24(13):2079.
  71. Grossi F, Scolaro T, Tixi L, Loprevite M, Ardizzoni A. The role of systemic chemotherapy in the treatment of brain metastases from small-cell lung cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2001;37(1):61-7.
  72. Chen G, Huynh M, Fehrenbacher L, West H, Lara PN Jr, Yavorkovsky LL, et al. Phase II trial of irinotecan and carboplatin for

- extensive or relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(9):1401.
73. Reveiz L, Rueda JR, Cardona AF. Chemotherapy for brain metastases from small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;6:CD007464. doi: 10.1002/14651858.CD007464.pub2
  74. Franciosi V, Cocconi G, Michiara M, Di Costanzo F, Fosser V, Tonato M, et al. Front-line chemotherapy with cisplatin and etoposide for patients with brain metastases from breast carcinoma, non-small cell lung carcinoma, or malignant melanoma: a prospective study. *Cancer*. 1999;85(7):1599.
  75. Wagenius G, Brodin O, Nyman J, Greim G, Hillerdal G, Riska H, et al. Radiotherapy vs. temozolomide in the treatment of patients with lung cancer and brain metastases: A randomized phase II study (abstract). *J Clin Oncol* 2006; 24:398s. (Abstract available online).
  76. Lee DH, Han JY, Kim HT, Yoon SJ, Pyo HR, Cho KH, et al. Primary chemotherapy for newly diagnosed non-small cell lung cancer patients with synchronous brain metastases compared with whole-brain radiotherapy administered first: result of a randomized pilot study. *Cancer*. 2008;113(1):143.
  77. Bearz A, Garassino I, Tiseo M, Caffo O, Soto-Parra H, Boccalon M, et al. Activity of Pemetrexed on brain metastases from Non-Small Cell Lung Cancer. *Lung Cancer*. 2010;68(2):264.
  78. Porta R, Sánchez-Torres JM, Paz-Ares L, Massutí B, Reguart N, Mayo C, et al. Brain metastases from lung cancer responding to erlotinib: the importance of EGFR mutation. *Eur Respir J*. 2011;37(3):624.
  79. Wu YL, Zhou C, Cheng Y, Lu S, Chen GY, Huang C, et al. Erlotinib as second-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer and asymptomatic brain metastases: a phase II study (CTONG-0803). *Ann Oncol*. 2013;24(4):993.
  80. Fosså SD, Bokemeyer C, Gerl A, Culine S, Jones WG, Mead GM, et al. Treatment outcome of patients with brain metastases from malignant germ cell tumors. *Cancer*. 1999;85(4):988.
  81. Raina V, Singh SP, Kamble N, Tanwar R, Rao K, Dawar R, et al. Brain metastasis as the site of relapse in germ cell tumor of testis. *Cancer*. 1993;72(7):2182.
  82. Spears WT, Morphis JG 2nd, Lester SG, Williams SD, Einhorn LH. Brain metastases and testicular tumors: long-term survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;22(1):17-22.
  83. Salvati M, Piccirilli M, Raco A, Santoro A, Frati R, Lenzi J, et al. Brain metastasis from non-seminomatous germ cell tumors of the testis: indications for aggressive treatment. *Neurosurg Rev*. 2006;29(2):130.
  84. Zakrzewski J, Geraghty LN, Rose AE, Christos PJ, Mazumdar M, Polsky D, et al. Clinical variables and primary tumor characteristics predictive of the development of melanoma brain metastases and post-brain metastases survival. *Cancer*. 2011;117(8):1711-20. doi: 10.1002/cncr.25643. Epub 2010 Nov 8.
  85. Bedikian AY, Wei C, Detry M, Kim KB, Papadopoulos NE, Hwu WJ, et al. Predictive factors for the development of brain metastasis in advanced unresectable metastatic melanoma. *Am J Clin Oncol*. 2011;34(6):603-610.
  86. Hofmann M, Kiecker F, Wurm R, Schlenger L, Budach V, Sterry W, et al. Temozolomide with or without radiotherapy in melanoma with unresectable brain metastases. *J Neurooncol*. 2006;76(1):59-64.
  87. Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, Lawrence D, McDermott D, Puzanov I, et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open label, fase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:459-65.
  88. Long GV, Trefzer U, Davies MA, Kefford RF, Ascierto PA, Chapman PB, et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:1087-95.
  89. 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.
  90. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Price KN, Holmberg SB, Lindtner J, Collins J, et al. Identifying breast cancer patients at risk for Central Nervous System (CNS) metastases in trials of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG). *Ann Oncol*. 2006;17:935.
  91. Bachelot T, Romieu, Campone M, Diéras V, Cropet C, Dalenc G, et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2013;14(1):64-71.
  92. Liu R, Wang X, Ma B, Yang K, Zhang Q, Tian J. Concomitant or adjuvant temozolomide with whole-brain irradiation for brain metastases: a meta-analysis. *Anticancer Drugs*. 2010;21:120-128.

# Aceptación de cesión de la propiedad de los derechos de autor



SM<sub>e</sub>O

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

www.smeo.org.mx

(Este formato debe ser enviado con todos los manuscritos sometidos a consideración y debe ser firmado por todos los autores del mismo)

“Los autores que firman al calce están de acuerdo con transferir la propiedad de los derechos de autor del manuscrito titulado:

\_\_\_\_\_

a la Sociedad Mexicana de Oncología, en el caso de que éste sea aceptado para su publicación. Los autores están de acuerdo también que, en caso aceptado, la Sociedad Mexicana de Oncología publique el artículo en un número subsiguiente de la Gaceta Mexicana de Oncología, así como en cualquier otro medio de difusión electrónica. Estos autores declaran que están enterados y de acuerdo con el orden de autoría señalado en el manuscrito original, que tuvieron una participación en el estudio como para responsabilizarse públicamente de él y que aprobaron la versión final del manuscrito enviado a la Gaceta Mexicana de Oncología. Estos autores aseguran que el trabajo sometido es original; que la información contenida, incluyendo Tablas, Imágenes y fotografías, no han sido publicadas previamente o está en consideración en otra publicación; que de ser publicado no se violarán derechos de autor o de propiedad de terceras personas y que en su contenido no constituye una violación a la privacidad de los individuos en estudio. Estos autores afirman que los protocolos de investigación con seres humanos o con animales recibieron aprobación de la(s) institución(es) donde se realizó el estudio”.

Autor responsable	(1) _____ (nombre completo)	_____ (firma)
Otros Autores	(2) _____ (nombre completo)	_____ (firma)
	(3) _____ (nombre completo)	_____ (firma)
	(4) _____ (nombre completo)	_____ (firma)
	(5) _____ (nombre completo)	_____ (firma)
	(6) _____ (nombre completo)	_____ (firma)

Fecha: \_\_\_\_\_



SMEO

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

www.smeo.org.mx

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

## NORMAS PARA LOS AUTORES

1. La Gaceta Mexicana de Oncología publica artículos en español de autores nacionales o extranjeros, previamente aprobados por el Comité Editorial de la Sociedad Mexicana de Oncología.
2. Los artículos podrán ser enviados al correo electrónico [smeo@prodigy.net.mx](mailto:smeo@prodigy.net.mx) o directamente a la oficina de la gaceta. En este caso se entregará en original impreso del manuscrito y dos copias fotostáticas, así como archivo electrónico en CD marcado con nombre del trabajo y software utilizado. En ambos casos deberá incluirse el formato de cesión de los derechos de autor (firmado por todos los autores en original), que aparece publicado en la propia gaceta, en el cual hace constar que el artículo es inédito.
3. **Conflictos de intereses.** Los autores deben declarar en el manuscrito, cualquier tipo de relaciones económicas o de otra naturaleza que puedan haber influido en la realización del proyecto y en la preparación del manuscrito para su publicación.
4. El texto debe elaborarse en computadora, a doble espacio, margen de 2.5 cm por lado, fuente tipográfica Times New Roman a tamaño de 12 puntos.
5. La extensión máxima de los trabajos es: editorial: 5 cuartillas y 5 referencias; artículo original: 20 cuartillas hasta 6 figuras, 6 cuadros y 45 referencias; caso clínico: 10 cuartillas, hasta seis figuras y 30 referencias; artículo de revisión o monografía: 15 cuartillas, hasta 6 figuras, 6 cuadros y 45 referencias; artículo sobre historia de la medicina: 15 cuartillas, hasta 6 figuras y 45 referencias; carta al editor: 1 cuartilla, 1 figura, 1 cuadro y 5 referencias.

## EL MANUSCRITO COMPRENDE:

- 5.1 **Página frontal:** títulos en español e inglés y títulos cortos (máximo 8 palabras), nombre y apellidos del o los autores máximo seis, incluyendo el autor principal), institución de adscripción y cargo desempeñado, dirección postal completa (calle, colonia, delegación o municipio, estado, país y código postal), teléfono fijo (incluyendo

clave LADA), celular (solo para uso de la Gaceta) y fax, así como e-mail del primer autor o del autor al que se dirigirá la correspondencia.

- 5.2 **Resúmenes** estructurados en español e inglés, donde las entradas de los párrafos son análogas a las partes del artículo (introducción, material y métodos, etc.). Cada resumen no debe exceder las 250 palabras.

- 5.3 **Palabras clave** en español e inglés (key words) conforme los términos aceptados en el MeSH (*Medical Subject Headings*); para obtenerlas puede consultarse la dirección <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.htm>

- 5.4 **Texto del artículo** original integrado por las siguientes secciones:

- Introducción (antecedentes, objetivos e hipótesis)
- Material y métodos (aspectos éticos y pruebas estadísticas) o caso clínico (según corresponda)
- Resultados
- Discusión aspectos más importantes del trabajo)
- Conclusiones
- Agradecimientos
- Referencias
- Cuadros o figuras. Se utilizará el término figura para indicar por igual ilustraciones, esquemas, fotografías y gráficas y la palabra cuadro para citar indistintamente cuadros y tablas.

6. Cada hoja del escrito debe llevar en el ángulo superior izquierdo el apellido paterno e iniciales del segundo apellido y del nombre del primer autor, y en el ángulo superior derecho la numeración de las cuartillas (v.gr.:1/20, 2/20...).
7. Cada trabajo debe acompañarse de 3 juegos de las ilustraciones o fotografías correspondientes (al ser entregado en la oficina de la gaceta). Los esquemas deben dibujarse profesionalmente y entregarse en original o versión electrónica en el formato original en que fueron elaborados (v.gr.: PowerPoint o Word).

8. Es conveniente anexar fotografías clínicas en color siempre que se disponga de ellas. cada fotografía impresa llevará al reverso una etiqueta que indique el número, posición de la imagen, título del trabajo y nombre del autor principal. Cuando se anexen fotografías en versión electrónica debe considerarse lo siguiente:
  - El formato debe ser TIFF o JPG (JPEG)
  - Solo si el tamaño real de las imágenes resulta excesivo, las imágenes deben reducirse a escala; dada la pérdida de resolución, no deben incluirse imágenes que requieran aumento de tamaño.
  - La resolución mínima aceptable es de 300 dpi. Si las fotografías son obtenidas directamente de cámara digital, la indicación debe ser «alta resolución».
9. Se debe señalar en el texto el lugar donde se incluirán las imágenes.
10. Dentro del archivo de texto deben aparecer los cuadros y pies de figura; las ilustraciones, esquemas y fotografías deben ir en archivos individuales.
11. Cuando los cuadros o figuras sean obtenidos de otra publicación deberá entregarse carta de autorización de la editorial que los publicó o del titular de los derechos de autor.
12. Para las notas al pie de página se deben utilizar símbolos convencionales. Las siglas o abreviaturas se especificarán también en los pies de los cuadros/figuras, no obstante haber sido mencionadas en el texto.
13. Las referencias deben numerarse progresivamente según aparezcan en el Texto, en estricto orden cronológico ascendente; el número correspondiente deberá registrarse utilizando superíndices. Deben omitirse las comunicaciones personales y se anotará “en prensa” cuando un trabajo ha sido aceptado para publicación en alguna revista; en caso contrario referirlo como “observación no publicada”. No usar la opción automática para la numeración.
14. Cuando los autores de las referencias son seis o menos deben anotarse todos; cuando son siete o más se indican los seis primeros seguidos de “y cols” o “et al”.
15. Las referencias deberán ser incluidas según las normas de Vancouver vigentes.

#### ALGUNOS EJEMPLOS DE REFERENCIAS:

##### Publicación periódica:

You Ch, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980;79:311-314.

##### Libro

Murray PR, Rosenthal KS, Konbayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4 th ed. St Louis, MO: Mosby; 2002; p. 210-221.

##### Capítulo de libro:

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. En: Volgestein B, Kinzler KW, editores. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill;2002. p. 93-113.

##### Base de datos o sistemas de recuperación en internet:

Online Archive of American Folk Medicine. Los Angeles: Regents of the University of California 1996. [Consultado en 2007, febrero 1]. Disponible en <http://www.folkmed.ucla.edu/>

##### Artículos de revistas en internet:

Kaul S, Diamond GA. Good enough: a primer on the analysis and interpretation of noninferiority trials. *Ann Intern* 2006 Jul 4;145(1):62-69. Disponible en <http://www.annals.org/reprint/145/1/62.pdf>

##### Información obtenida en un sitio de internet:

Hooper JF. Psychiatry and the Law: Forensic Psychiatric Resource Page. Tuscaloosa (AL): University of Alabama, Department of Psychiatry and Neurology; 1999 Jan 1. [Actualizado en 2006, Jul 8; consultado en 2007, Feb 23]. Disponible en <http://bama.ua.edu/~jhooper/>

Para información complementaria de estas normas para los autores, se recomienda consultar la última versión de *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication* (octubre 2008), del *International Committee of Medical Journals Editors*, en las direcciones electrónicas:

[www.icmje.org](http://www.icmje.org);

[www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)

16. Los trabajos no aceptados se devolverán al autor principal con un anexo explicando el motivo.
17. *La Gaceta Mexicana de Oncología* enviará al autor principal 10 ejemplares del número donde aparecerá su artículo.
18. Los trabajos que se envíen por correo o mensajería deberán ir en sobre dirigido a:

**Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo**

**Editor en Jefe**

Gaceta Mexicana de Oncología

Sociedad Mexicana de Oncología

Tuxpan No. 59 PH

Col. Roma

Del. Cuauhtémoc, 06760, México, D. F.

Teléfonos: 5574 1454; 5574 0706

Fax: 5584 1273

E-mail: [smeo@prodigy.net.mx](mailto:smeo@prodigy.net.mx)



SMEO

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

www.smeo.org.mx

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

## Guidelines for Authors

1. The Gaceta Mexicana de Oncología (GAMO, Mexican Oncology Gazette) presents articles written in Spanish by Mexican and foreign authors. Published articles have been approved by the Editorial Committee of the Mexican Oncology Society.
  2. Articles can be sent via e-mail to [smeo@prodigy.net.mx](mailto:smeo@prodigy.net.mx) or directly to the Gazette office. When sent to The Gazette office, you must include the original manuscript plus two Xerox copies, and the corresponding electronic document in CD, labeled with the article's title and an indication of the used software. In both cases, the format for copyright cession, original signed by all authors, must be included; this format is included in every issue of the Gazette and has a clause to declare that the article hasn't been published before.
  3. Conflicts of interest. The authors should state in the manuscript, any kind of economic or other nature that may have influenced the implementation of the project and in preparing the manuscript for publication.
  4. Text must be prepared by computer, using double-spaced typing, 2.5 cm margins in the four sides, in 12 points Times New Roman type.
  5. Maximum lengths of the articles are: Editorials, 5 pages (1700 characters each one) and 5 bibliography references; original articles, 20 pages, and no more than 6 Figures and 45 references; clinical cases, 10 pages, and no more than 6 Figures, 6 Tables, and 30 references; monographs or bibliography revision articles, 15 pages, and no more than six Figures and 45 references; articles on Medicine History, 15 pages, and no more than 6 Figures and 45 references; letters to the Editor, 1 page, 1 Figure, 1 Table, and 5 references.
- AN ARTICLE INCLUDES:**
- 5.1. Front page: Short titles in Spanish and English (maximum 8 words); name (or names) and complete surname of the author or authors (no more than 6 authors, including main author); name of the institution to which he (they) is (are) ascribed, specifying his (their) position in it; complete address (street, home or registered office number, community, municipality, city, country, ZIP code), phone number (including IDD or Country phone code), cell phone (to be used only by the Gazette office), and fax number, as well as the main or the corresponding author's e-mail address.
  - 5.2. Abstract, written in both Spanish and English languages, with analogue paragraphs to each section of the article (Introduction, Material and Methods, and so on). The Abstract maximum length will be 250 words and will have no abbreviations or acronyms and references.
  - 5.3. Key words, both in English and Spanish languages (Palabras clave), according to the terms established in MeSH (Medical Subject Headings); you will find such terms in <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.htm>
  - 5.4. Text of the original article, including the following sections:
    - Introduction (history, objectives or goals, and hypothesis)
    - Material and methods (ethic issues and statistical tests) o clinical case (as needed) • Outcomes
    - Discussion (main features of the article) • Conclusions
    - Acknowledgments
    - References
    - Tables and/or Figures. The word imagen will refer to drawings, diagrams, photos or graphs, and the word tabla will be used for both numeric and text tables.
  6. In all manuscript pages should be the main author's name and surname with the middle name initial (in Hispanic names, use whole name and first surname with second name initial), in the left superior angle; in the right superior angle should be page numbers (v.gr.: 1/20, 2/20...).
  7. Every article must be sent with 3 copies of all Figures or photographs included (when delivered at the Gazette office). Diagrams should be professionally drawn and the originals presented in paper or in the computer program in which they have been prepared (v.gr. PowerPoint or Word).

8. It will be better to present color clinical photos, if available. All photos should be labeled on the back side, indicating Figure number, article name, image localization in the body of the article, and main author's name and surname. For electronic version of photos consider the following:
  - They should be presented in TIFF or JPG (JPEG) format
  - When real size is too large, present scale reductions; don't include photos that would need to be amplified, because of resolution losses.
  - Minimal acceptable resolution is 300 dpi. Digital photos should be done in high resolution and must weight no less than 1 Mega
9. In the text should be indicated the point where images will be included.
10. Text should include Tables and Figures foots, with Figures presented apart, in individual documents.
11. When Tables and Figures are reproduced from another publication, they must be accompanied by the corresponding written authorization to do so, obtained from the original editor or copyright owner.
12. Use conventional symbols for footnotes. Abbreviations and initials used should be explained at Tables/ Figures foots, even if they are explained in the body text.
13. References should be progressively numbered, as they appear in the text; reference numbers should be in superscript form (with no parenthesis or brackets), after punctuation marks. Personal communications should be omitted, and the indication "in press" will be added when the quoted article has been accepted for publication; otherwise, the note will be "unpublished work". Don't use Word's automatic numbering system.
14. When there are six or less authors, all of them must be mentioned; when there are more than six authors, include the first six and add "et al" (in Spanish, "y cols.").
15. References should be presented according to in force Vancouver norms.

#### REFERENCES EXAMPLES:

##### Regular publication:

You Ch, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980;79:311-314.

##### Book:

Murray PR, Rosenthal KS, Konbayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4 th ed. St Louis, MO: Mosby; 2002; p. 210-221.

##### Book chapter:

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. En: Volgestein B, Kinzler KW, Eds. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

##### Data base or Internet data recuperation systems:

Online Archive of American Folk Medicine. Los Angeles: Regents of the University of California 1996. [Accessed in February 1, 2007]. Available in <http://www.folkmed.ucla.edu/>

##### Magazine articles published in Internet:

Kaul S, Diamond GA. Good enough: a primer on the analysis and interpretation of noninferiority trials. *Ann Intern* 2006 July 4;145(1):62-69. Available in <http://www.annals.org/reprint/145/1/62.pdf>

##### Information obtained from an Internet site:

Hooper JF. *Psychiatry and the Law: Forensic Psychiatric Resource Page*. Tuscaloosa (AL): University of Alabama, Department of Psychiatry and Neurology; 1999 Jan 1. [Updated in Jul 8, 2006; accessed in Feb 23, 2007]. Available in <http://bama.ua.edu/~jhooper/>

For supplementary information on these authors' norms, it's recommended to consult the last version of Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication (October 2008), by the International Committee of Medical Journals Editors, in these electronic addresses: [www.icmje.org](http://www.icmje.org); [www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements).

Html

16. If an article is not accepted, it will be returned to main author, with an adjunct letter explaining the reasons.
17. The Gaceta Mexicana de Oncología will deliver 5 copies of the issue where the article was published to main author.
18. Articles sent by mail or a messenger company should be in an envelope addressed to:

**Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo**

*Editor en Jefe*

Gaceta Mexicana de Oncología  
Sociedad Mexicana de Oncología  
Tuxpan No. 59 PH  
Col. Roma

Del. Cuauhtémoc, 06760, México, D. F.

Teléfonos: 5574 1454; 5574 0706

Fax: 5584 1273

E-mail: [smeo@prodigy.net.mx](mailto:smeo@prodigy.net.mx)



## NOMBRE COMERCIAL Y GENÉRICO:

**TEMODAL® Temozolomida**

## CÁPSULAS

### FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:

Cada cápsula contiene:

Temozolomida.....	5 mg
Excipiente cbp.....	1 cápsula
Temozolomida.....	20 mg
Excipiente cbp.....	1 cápsula
Temozolomida.....	100 mg
Excipiente cbp.....	1 cápsula
Temozolomida.....	140 mg
Excipiente cbp.....	1 cápsula
Temozolomida.....	180 mg
Excipiente cbp.....	1 cápsula
Temozolomida.....	250 mg
Excipiente cbp.....	1 cápsula

Temozolomida es un agente antineoplásico del grupo de los alquilantes, imidazolotriazeno que a pH fisiológico sufre una rápida transformación química hacia el compuesto activo monometil triazenoimidazol carboxamida (MTIC). Se cree que la citotoxicidad del MTIC se debe principalmente a la alquilación de la guanina en la posición O6, habiendo una alquilación adicional en la posición N7. Se considera que las lesiones citotóxicas que se desarrollan en consecuencia involucran la reparación aberrante de estos complejos de inclusión metílicos.

### INDICACIONES TERAPÉUTICAS

- Como tratamiento de primera línea en pacientes con **glioblastoma multiforme** o **astrocitoma anaplásico** de reciente diagnóstico, ya sea como monoterapia o combinada con radioterapia.

- En pacientes con glioma maligno, como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico, que presentan recurrencia o progresión después del tratamiento estándar.

- Tratamiento de primera línea en pacientes con **melanoma metastásico avanzado**.

- Como monoterapia o combinada con radioterapia o quimioterapia en el tratamiento de **metástasis cerebrales** de tumores sólidos.

### Gliomas:

Los datos sobre eficacia clínica en pacientes con glioblastoma multiforme (con Karnofsky >70), en progresión o recaída después de cirugía y radioterapia se basan en dos estudios clínicos. Un estudio no comparativo con 138 pacientes (29% habían recibido previamente quimioterapia), y otro estudio aleatorizado (29% habían recibido y procarbina en un total de 225 pacientes (67% habían recibido quimioterapia previa con nitrosureas). En ambos estudios, el punto de evaluación final fue la sobrevida libre de progresión (SLP) definida a través de Resonancia magnética (RMN) o deterioro neurológico. En los estudios no comparativos, la SLP a 6 meses fue de 19%, la mediana de sobrevida libre de progresión fue 2.1 meses, y la mediana de sobrevida global 5.4 meses. La tasa de respuesta basada en RMN fue de 8%.

En el estudio aleatorizado, la SLP a 6 meses fue significativamente mayor para temozolomida que para procarbina (21% vs 8%, respectivamente – $\chi^2$  p=0.008), con una mediana de SLP de 2.89 y 1.88 meses, respectivamente (log rank p=0.0063). La mediana de sobrevida fue de 7.34 y 5.66 meses para temozolomida y procarbina, respectivamente (log rank p=0.33). A los 6 meses, la proporción de pacientes que sobrevivieron fue significativamente mayor en el brazo de temozolomida (60%) comparado con el brazo de procarbina (44%) ( $\chi^2$  p=0.019). En los pacientes que recibieron quimioterapia previa, se observó un beneficio en aquellos con Karnofsky de 80 ó mayor.

Los datos en relación a deterioro neurológico favorecieron a temozolomida sobre procarbina, así como el tiempo de deterioro del desempeño físico (mantener el Karnofsky por arriba de 60 o decremento en por lo menos 30 puntos). Las medianas de progresión con estos parámetros fueron mayores para temozolomida y variaron de 0.7 a 2.1 meses (log rank p= <0.01 a 0.03).

### Astrocitoma anaplásico:

En un estudio fase II, global, prospectivo, multicéntrico para evaluar la seguridad y eficacia de temozolomida oral en el tratamiento de pacientes con astrocitoma anaplásico (AA) en primera recaída, la SLP a 6 meses fue 46%. La mediana de SLP fue de 5.4 meses. La mediana de sobrevida global fue de 14.6 meses. La tasa de respuesta, basada en la evaluación practicada por un revisor central fue de 35% (13 Respuestas Completas [RC] y 43% Respuestas Parciales [RP] para la población con intención a tratar. Se comunicó enfermedad estable en 43 pacientes. La sobrevida libre de eventos a 6 meses para la población con intención a tratar fue de 44% con una mediana de sobrevida libre de eventos de 4.6 meses, la cual fue similar a los resultados para SLP. La respuesta fue similar en la población elegible histológicamente. El alcance de una respuesta objetiva radiológica o el mantenimiento del estado de enfermedad libre de progresión se asoció poderosamente al mantenimiento o la mejoría de la calidad de vida.

### Melanoma metastásico:

La eficacia clínica de temozolomida se determinó en un estudio multicéntrico fase III en pacientes con melanoma metastásico avanzado, o presentación inicial de enfermedad metastásica. Los pacientes no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad metastásica, y tampoco habían tenido metástasis cerebrales. Este fue un estudio pivote aleatorizado que comparó la eficacia de temozolomida con el tratamiento estándar, dacarbazina (DTIC). El punto final fue la sobrevida global. Los objetivos secundarios fueron la SLP y tasa de respuesta.

Se reclutaron en total 305 pacientes con melanoma metastásico avanzado (temozolomida: 156 pacientes, DTIC: 149 pacientes). Las características demográficas y de la enfermedad estuvieron balanceadas en ambos grupos de tratamiento.

La mediana de sobrevida global para los pacientes tratados con temozolomida fue mayor, comparada con la de los pacientes tratados con DTIC (7.7 vs 6.4 meses, respectivamente, p=0.02). La SLP fue significativamente mayor (p=0.012) con temozolomida (1.9 meses), comparado con DTIC (1.5 meses). La tasa de respuesta global fue de 13.5% para temozolomida y 12.1% para DTIC, respectivamente.

### Metástasis cerebrales:

La eficacia clínica se basa en diversos estudios. En un estudio fase II, 41 pacientes con metástasis cerebrales recurrentes o progresivas fueron tratados con temozolomida a 150 mg/m<sup>2</sup>/día (200 mg/m<sup>2</sup>/día si no habían recibido quimioterapia previa) por 5 días, en ciclos de 28 días. Los tumores primarios incluyeron: 22 de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), 10 de mama, 3 melanomas, 2 de pulmón de células pequeñas (CPCP), uno de ovario y uno de endometrio. La mayoría de los pacientes (34/41) tenía 3 o más metástasis y todos habían sido tratados con radioterapia cerebral total. De 34 pacientes evaluables radiológicamente, dos tuvieron respuesta parcial (RP), 15 estabilización de la enfermedad (EE) y el resto progresión de la enfermedad. La mediana de sobrevida global fue de 6.62 meses. La temozolomida logró el control de la enfermedad (RP o EE) en más de un tercio (41%) de los pacientes con metástasis cerebrales recurrentes de una variedad de tumores primarios.

En un ensayo realizado por el Hellenic Cooperative Oncology Group se evaluó la eficacia y seguridad de temozolomida en pacientes con metástasis cerebrales ampliamente pre-tratados. Se les administró temozolomida 150 mg/m<sup>2</sup>/día por 5 días en ciclos de 28 días hasta que se presentara toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. Se enrolaron 29 pacientes con metástasis cerebrales: 12 de CPCNP; 6 de CPCP, 4 de cáncer de mama, 2 de melanoma y 5 de otros tumores. De los 24 pacientes evaluables, 14 (58%) murieron o

tuvieron progresión clínica. Hubo un paciente (4%) con RP y cuatro (17%) con EE. La mediana de sobrevida global fue de 4.5 meses (rango 0.5-15.5 meses), y la mediana de tiempo para progresión fue de 3 meses. La mejoría (definida como posible o definitivamente mejor) en los síntomas neurológicos se alcanzó en 10 pacientes (37%); otros 2 pacientes se reportaron sin cambios en su estado neurológico. En conclusión, temozolomida fue segura y efectiva en el tratamiento de metástasis cerebrales en pacientes ampliamente pre-tratados. Su tolerabilidad permite su uso en combinación con otros agentes o regímenes citotóxicos. En un estudio fase II diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de temozolomida en metástasis cerebrales de CPCNP en pacientes pre-tratados, un total de 30 pacientes recibieron temozolomida a 150 mg/m<sup>2</sup>/día por 5 días en el primer ciclo, incrementándose la dosis a 200 mg/m<sup>2</sup>/día por 5 días cada 28 días en los ciclos subsiguientes si no se observaba toxicidad hematológica grados 3 - 4. Tres pacientes (10%) alcanzaron una respuesta objetiva (RO), con dos remisiones completas. Tres pacientes (10%) y 24 (80%) presentaron EE y enfermedad progresiva respectivamente. Tres pacientes sobrevivieron a largo plazo (más de 12 meses después de haber iniciado temozolomida), 2 con RO y 1 con EE. Ningún paciente suspendió temozolomida por toxicidad relacionada con el tratamiento. Se concluyó que temozolomida es activa y segura en metástasis cerebrales de CPCNP en pacientes tratados previamente con radioterapia cerebral total y al menos una línea de quimioterapia.

Se ha reportado en varios estudios el uso combinado de temozolomida con radioterapia u otros agentes citotóxicos. En un estudio fase II se aleatorizaron 52 pacientes con metástasis cerebrales no tratados previamente, para recibir temozolomida a 75 mg/m<sup>2</sup>/día combinada con radioterapia convencional fraccionada por 4 semanas (40 Gy en total) o radioterapia sola (40 Gy). El grupo combinado continuó con temozolomida a 200 mg/m<sup>2</sup>/día por 5 días cada 28 días por 6 ciclos adicionales. El índice de RO fue significativamente mayor (p=0.017) en el grupo combinado. De los 24 pacientes evaluables en el grupo de temozolomida, 23 (96%) respondieron, 9 (38%) con respuesta completa (RC) y 14 (58%) con RP. Con radioterapia sola, 14 de 21 pacientes evaluables (67%) respondieron, 7 (33%) con RC y 7 (33%) con RP. Hubo marcada mejoría neurológica en el grupo de temozolomida, y la proporción de pacientes que requirieron corticosteroides después del tratamiento fue menor en el grupo combinado comparado con el de radioterapia sola (67% vs. 91%, respectivamente).

En otro estudio se enrolaron 82 pacientes con metástasis cerebrales y fueron aleatorizados para recibir 30 Gy de radioterapia cerebral total con o sin temozolomida concomitante (75 mg/m<sup>2</sup>/día) más de dos ciclos de temozolomida (200 mg/m<sup>2</sup>/día por 5 días). En el día 30 no se encontró diferencia significativa entre las respuestas radiológicas de ambos grupos, sólo se observó mayor porcentaje de enfermedad estable (41% vs. 29%) y menor porcentaje de progresión de enfermedad (12% vs. 15%) en el grupo combinado comparado con el de radioterapia sola. A los 90 días no se encontró diferencia significativa entre las respuestas radiológicas de ambos grupos, no obstante en el grupo con radioterapia y temozolomida hubo mayor porcentaje de RC o RP y EE y menor porcentaje de progresión de la enfermedad (7% vs. 22%) al compararse con el grupo de radioterapia sola. El porcentaje de pacientes con SLP a 90 días fue de 54% con radioterapia y de 72% con radioterapia y temozolomida (p=0.03). La mediana de sobrevida fue de 3.1 meses en el grupo de radioterapia y de 4.5 meses en el de radioterapia y temozolomida. En el grupo de radioterapia sola, la causa de muerte fue neurológica en el 69% de los pacientes, comparada con 41% en el grupo con radioterapia y temozolomida (p=0.029). El uso concomitante de radioterapia con temozolomida fue bien tolerado y resultó en una SLP de metástasis cerebral a los 90 días significativamente mayor.

Respecto al uso de temozolomida con otros agentes quimioterapéuticos citotóxicos en pacientes con metástasis cerebrales recurrentes de cáncer pulmonar, existen reportes de casos del uso combinado de temozolomida con etoposido oral (50 mg/m<sup>2</sup> por 10 días en un ciclo de 28 días) o gemcitabina (1000 mg/m<sup>2</sup> semanalmente por 2 semanas en un ciclo de 3 semanas), siendo regímenes extremadamente bien tolerados con respuestas dramáticas y durables, con resolución completa de muchas lesiones cerebrales y disminución de tamaño del resto.

La combinación de temozolomida con doxorubicina liposomal pegilada se reportó en un estudio de 19 pacientes con metástasis cerebrales de tumores sólidos a los que se trató con temozolomida (200 mg/m<sup>2</sup>, días 1-5) y doxorubicina liposomal pegilada (35 mg/m<sup>2</sup>, día 1) cada 28 días. Tres pacientes alcanzaron RC y 4 RP, para un índice de respuesta global de 36.8%. Se demostró una mejoría significativa en la calidad de vida evaluada por el cuestionario de evaluación funcional de terapia general de cáncer (FACT-G, Functional Assessment of Cancer Therapy – General questionnaire). La SLP fue de 5.5 meses, mientras que la mediana de sobrevida global fue de 10.0 meses.

También se ha reportado en 32 pacientes con metástasis cerebrales de tumores sólidos el uso de temozolomida a 150 mg/m<sup>2</sup>/día (en pre-tratados con quimioterapia) o a 200 mg/m<sup>2</sup>/día (sin quimioterapia previa) por 5 días, combinada con cisplatino a 75 mg/m<sup>2</sup> en el día 1, cada 28 días. Un paciente (3.1%) alcanzó RC. Nueve pacientes (28.1%) alcanzaron RP y 5 (16%) EE. La mediana de sobrevida global fue de 5.5 meses y la mediana de tiempo para progresión de la enfermedad fue de 2.9 meses. La temozolomida con cisplatino es una combinación activa y bien tolerada en pacientes con metástasis cerebrales de tumores sólidos.

### CONTRAINDICACIONES:

TEMODAL® está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a sus componentes o a la dacarbazina (DTIC), durante el embarazo (Ver PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA) y en pacientes con mielosupresión severa.

### PRECAUCIONES GENERALES:

Pacientes que recibieron TEMODAL® concomitante con radioterapia en un estudio piloto con un esquema prolongado de 42 días mostraron un riesgo profiláctico para desarrollar neumonía por *Pneumocystis carinii*. Por lo tanto la profilaxis contra *Pneumocystis carinii* se requiere en todos los pacientes que reciben TEMODAL® de manera concomitante a radioterapia por 42 días (con un máximo de 49 días), independientemente del recuento de linfocitos. Si se produce linfopenia, deben continuar con la profilaxis hasta que esta sea de un grado menor o igual a 1.

### Tratamiento antiemético:

Náusea y vómito están comúnmente asociados a la utilización de TEMODAL® y las guías de tratamiento indican:

#### Pacientes con glioblastoma multiforme de reciente diagnóstico:

- Se recomienda profilaxis antiemética previa a la dosis inicial de TEMODAL® durante la fase concomitante.
- Se recomienda fuertemente profilaxis antiemética durante el uso de TEMODAL® durante la fase de mantenimiento.

#### Pacientes con glioma progresivo o recurrente:

Pacientes que han experimentado vómito intenso (grados 3 ó 4), en ciclos previos de tratamiento pueden requerir terapia antiemética.

**Parámetros de laboratorio.** Antes de la administración, se deben satisfacer los siguientes parámetros de laboratorio: recuento absoluto de neutrófilos (RAN)  $\geq 1.5 \times 10^9/l$  y plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Se debe realizar un recuento sanguíneo completo el día 22 (21 días después de administrarse la primera dosis) o dentro de las 48 horas de tal fecha, y semanalmente hasta obtener un RAN que haya sobrepasado  $1.5 \times 10^9/l$  y un recuento de plaquetas que exceda  $100 \times 10^9/l$ . Si el valor de RAN cae a  $< 1.0 \times 10^9/l$  o el de plaquetas es de  $< 50 \times 10^9/l$  durante cualquier ciclo, el siguiente ciclo debe reducirse en un nivel posológico. Los niveles posológicos incluyen  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $150 \text{ mg/m}^2$  y  $200 \text{ mg/m}^2$ . La dosis mínima recomendada es de  $100 \text{ mg/m}^2$ .

**Uso en pacientes con alteración de la función hepática o renal:** Los parámetros farmacocinéticos fueron comparables en los pacientes con función hepática normal y en aquellos con alteración leve o moderada de la función hepática. No existen datos disponibles de la administración de TEMODAL® a pacientes con disfunción hepática severa o con disfunción renal. Basados en los parámetros farmacocinéticos de temozolomida, es poco probable que se requiera reducción de las dosis en pacientes con disfunción hepática o renal severa. Sin embargo, se debe tener precaución cuando se administre TEMODAL® a estos pacientes.

**Uso pediátrico:** No se cuenta con experiencia clínica con el uso de TEMODAL® en niños menores de 3 años. Existe experiencia limitada en niños mayores de 3 años. Melanoma: No hay experiencia clínica en pacientes menores de 18 años.

**Uso en pacientes ancianos:** Los pacientes ancianos (mayores de 70 años) parecen presentar un riesgo mayor de neutropenia y trombocitopenia en comparación con los pacientes más jóvenes. Por lo tanto, se debe tener precaución especial cuando se administre el fármaco a pacientes de edad avanzada.

**Excipientes:** Este medicamento contiene lactosa; por lo tanto, los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, con insuficiencia de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:

No se realizaron estudios en mujeres embarazadas. En los estudios pre-clínicos en ratas y conejos que recibieron  $150 \text{ mg/m}^2$ , se demostraron teratogénesis y/o toxicidad fetal. Por consiguiente, TEMODAL® no debe administrarse a mujeres embarazadas. Si se utiliza durante el embarazo, deberá informarse a la paciente los riesgos potenciales para el feto. Debe aconsejarse a las mujeres en edad fértil, que eviten el embarazo mientras reciban TEMODAL® y durante los seis meses posteriores a la suspensión del tratamiento con el agente. No se sabe si TEMODAL® se excreta en la leche humana, por lo que TEMODAL® no debe ser administrado a madres en período de lactancia.

**Pacientes varones:** Pacientes varones que toman TEMODAL® deben usar anticoncepción eficaz. Temozolomida puede tener efectos genotóxicos. Por lo tanto, los varones en tratamiento con temozolomida deben ser informados de evitar la paternidad durante y hasta 6 meses después de haber suspendido el tratamiento. Se les debe informar la posibilidad de criopreservación de esperma previo al tratamiento debido a la posibilidad de infertilidad irreversible secundario al tratamiento con temozolomida.

### REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:

Pacientes adultos con Glioblastoma multiforme de reciente diagnóstico La tabla 1 incluye los eventos adversos reportados durante el tratamiento con TEMODAL®, (la causalidad no ha sido determinada durante los estudios clínicos) en pacientes con glioma multiforme de reciente diagnóstico durante las fases de tratamiento concomitante (Temozal® más radioterapia) y en la fase adyuvante (Monoterapia con Temozal®).

**Tabla 1. TEMODAL® y radioterapia:** Eventos adversos reportados durante el tratamiento concomitante y como terapia adyuvante

**Muy Frecuente (>1/10); Frecuente (>1/10); Poco Frecuente (>1/1000, <1/100)**

**TEMODAL® + Radioterapia concomitante**

**n=288\***

#### Infecciones e infestaciones

*Frecuentes:* Infección, herpes simple, infección de herida, faringitis, candidiasis oral.

#### Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

*Frecuentes:* Leucopenia, linfopenia, neutropenia, trombocitopenia  
*Poco frecuentes:* Anemia, neutropenia febril

#### Trastornos endocrinos

*Poco frecuentes:* Síndrome Cushinoid  
**Trastornos del metabolismo y nutrición**

*Muy frecuentes:* Anorexia  
*Frecuentes:* Hiperglicemia, pérdida de peso

*Poco frecuentes:* Hipocalcemia, aumento de la fosfatasa alcalina, incremento de peso

#### Trastornos psiquiátricos

*Frecuentes:* Ansiedad, labilidad emocional, insomnio  
*Poco frecuentes:* Agitación, apatía, alteración del comportamiento, depresión, alucinaciones

#### Trastornos del sistema nervioso central y periférico

*Muy Frecuentes:* Cefalea  
*Frecuentes:* Convulsiones, pérdida del conocimiento, somnolencia, afasia, alteración del equilibrio, mareo, confusión, pérdida de memoria, disminución de la concentración, neuropatía, parestesia, trastorno en el habla, temblor.

*Poco frecuentes:* Estado epiléptico, trastorno extrapiramidal, hemicparésia, ataxia, trastorno cognitivo, disfasia, trastorno de la marcha, hiperestesia, hipoestesia, trastorno neurológico, neuropatía periférica.

#### Trastornos de la visión

*Frecuentes:* Visión borrosa  
*Poco frecuentes:* Dolor ocular, hemianopsia, trastornos visuales, disminución de la agudeza y del campo visual.

#### Trastornos laberínticos y del oído

*Frecuentes:* Trastorno en la audición  
*Poco frecuentes:* Otitis media, tinnitus, hiperacusia, otalgia

#### Trastornos cardíacos

*Poco frecuentes:* Palpitaciones  
**Trastornos vasculares**

*Frecuentes:* Edema de miembros inferiores, hemorragia  
*Poco frecuentes:* Hipertensión, hemorragia cerebral

#### Trastornos del sistema respiratorio, torácicos y de mediastino

*Frecuentes:* Tos, disnea  
*Poco frecuentes:* Neumonía, infección respiratoria superior, congestión nasal

#### Trastornos gastrointestinales

*Muy frecuentes:* Estreñimiento, náusea, vómito  
*Frecuentes:* Estomatitis, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, distasia

#### Trastornos de tejido celular subcutáneo, la piel y anexos

*Muy frecuentes:* Alopecia, rash  
*Frecuentes:* Dermatitis, sequedad cutánea, eritema, prurito  
*Poco frecuentes:* Exfoliación cutánea, fotosensibilidad, alteración en la pigmentación.

#### Trastornos del sistema musculoesquelético

*Frecuentes:* Artralgias, debilidad muscular  
*Poco frecuentes:* Miopatía, lumbalgia, dolor musculoesquelético, mialgia

#### Trastornos renales y urinarios

*Frecuentes:* Polaquiuria, incontinencia urinaria  
**Trastornos del aparato reproductor y de la mama**

*Poco frecuentes:* Impotencia  
**Trastornos generales y en el sitio de aplicación**

*Muy frecuentes:* Fatiga  
*Frecuentes:* Reacción alérgica, fiebre, lesión por radiación, edema facial, dolor, alteración del gusto

*Poco frecuentes:* Astenia, enrojecimiento facial, sofoco, escalofríos, cambio de color de la lengua, parosmia, sed

#### Trastornos en pruebas de laboratorio

*Frecuentes:* Incremento en ALT

*Poco frecuentes:* Incremento en enzimas hepáticas, incremento en gamma GT, incremento en AST

## **TEMODAL® Terapia Aduvante n=224**

### **Infecciones e infestaciones**

*Frecuentes:* Infección, Candidiasis oral

*Poco frecuentes:* Herpes simple, Herpes Zoster, síntomas pseudogripales

### **Trastornos sanguíneos y del sistema linfático**

*Frecuentes:* Anemia, neutropenia febril, leucopenia, trombocitopenia

*Poco frecuentes:* Linfopenia, ptequias

### **Trastornos endocrinos**

*Poco frecuentes:* Síndrome Cushinoid

### **Trastornos del metabolismo y nutrición**

*Muy frecuentes:* Anorexia

*Frecuentes:* Pérdida de peso

*Poco frecuentes:* Hiperglicemia, incremento de peso

### **Trastornos psiquiátricos**

*Frecuentes:* Depresión, ansiedad, labilidad emocional, insomnio

*Poco frecuentes:* Alucinaciones, amnesia

### **Trastornos del sistema nervioso central y periférico**

*Muy Frecuentes:* Cefalea, convulsiones

*Frecuentes:* Hemiparesia, afasia, alteración del equilibrio, somnolencia, confusión, mareo, pérdida de memoria, disminución de la concentración, disfasia, trastorno neurológico, neuropatía, neuropatía periférica, parestesia, trastorno en el habla, temblor.

*Poco frecuentes:* Hemiplejía, ataxia, alteración en la coordinación, trastorno de la marcha, hiperestesia, trastorno sensorial.

### **Trastornos de la visión**

*Frecuentes:* Visión borrosa, diplopia, defectos del campo visual

*Poco frecuentes:* Disminución de la agudeza visual, dolor ocular, sequedad ocular.

### **Trastornos laberínticos y del oído**

*Frecuentes:* Disminución de la agudeza auditiva, tinnitus

*Poco frecuentes:* Sordera, otalgia, vértigo

### **Trastornos cardíacos**

*Poco frecuentes:* NINGUNO

### **Trastornos vasculares**

*Frecuentes:* Edema de miembros inferiores, trombosis venosa profunda

*Poco frecuentes:* Edema, edema de miembros inferiores, embolia pulmonar

### **Trastornos del sistema respiratorio, torácicos y de mediastino**

*Frecuentes:* Tos, disnea

*Poco frecuentes:* Neumonía, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior, bronquitis

### **Trastornos gastrointestinales**

*Muy frecuentes:* Estreñimiento, náusea, vómito

*Frecuentes:* Estomatitis, diarrea, dispepsia, disfgasia, sequedad de boca

*Poco frecuentes:* Distensión abdominal, incontinencia fecal, trastorno gastrointestinal, gastroenteritis, hemorroides.

### **Trastornos de tejido celular subcutáneo, la piel y anexos**

*Muy frecuentes:* Alopecia, rash

*Frecuentes:* Sequedad cutánea, prurito

*Poco frecuentes:* Eritema, alteración en la pigmentación, diaforesis

### **Trastornos del sistema musculoesquelético**

*Frecuentes:* Artralgias, dolor músculo esquelético, debilidad muscular

*Poco frecuentes:* Miopatía, lumbalgia

### **Trastornos renales y urinarios**

*Frecuentes:* Incontinencia urinaria

*Poco frecuentes:* Disuria

### **Trastornos del aparato reproductor y de la mama**

*Poco frecuentes:* Hemorragia vaginal, menorragia, amenorrea, vaginitis, dolor de mama.

### **Trastornos generales y en el sitio de aplicación**

*Muy frecuentes:* Fatiga

*Frecuentes:* Reacción alérgica, fiebre, lesión por radiación, dolor, alteración del gusto.

*Poco frecuentes:* Astenia, edema facial, dolor, escalofríos, trastorno dental, alteración del gusto.

### **Trastornos en pruebas de laboratorio**

Frecuentes: Incremento en ALT

- Un paciente aleatorizado para radioterapia únicamente, recibió TEMODAL® más radioterapia

#### **Pruebas de laboratorio:**

Se observó mielosupresión, (neutropenia, trombocitopenia), lo cual es una limitante conocida de la toxicidad de la mayoría de los agentes citotóxicos, incluyendo TEMODAL®.

Cuando las anomalías de laboratorio y los eventos adversos fueron combinados a lo largo de la fase concomitante y como terapia adyuvante, las anomalías en los neutrófilos grado 3 ó 4, incluyendo eventos de neutropenia, fueron observadas en 8% de los pacientes. Grados 3 ó 4 de anomalías plaquetarias, incluyendo eventos de trombocitopenia, fueron observados en 14% en los pacientes que reciben TEMODAL®.

**Eventos adversos en pacientes con glioma recurrente y/o progresivo o melanoma maligno** En los estudios clínicos, los efectos indeseables que ocurrieron con mayor frecuencia fueron trastornos gastrointestinales, específicamente náusea (43%) y vómito (36%). Estos efectos normalmente fueron grado 1 ó 2 (leves a moderados en severidad) y se pudieron controlar fácilmente con tratamiento antiemético. La incidencia de náusea y vómito severos fue de 4 %. Otros eventos adversos reportados con frecuencia son fatiga (22%), constipación (17%) y cefalea (14%). También se ha informado de anorexia (11%), diarrea (8%), rash, fiebre, astenia y somnolencia (6% cada una). Otras comunicaciones menos frecuentes (2 a 5%) en orden descendente de frecuencia fueron dolor abdominal, dolor, vértigo, pérdida de peso, malestar, disnea, alopecia, rigidez, prurito, dispepsia, alteraciones del gusto, parestesias y ptequias.

Pruebas de laboratorio: Grados 3 y 4 de trombocitopenia y neutropenia ocurrieron en 19% y 17% respectivamente de los pacientes tratados con glioma y 20% y 22%, respectivamente en pacientes con melanoma metastásico, estos obligaron a la hospitalización/discontinuidad de TEMODAL® en 8% y 4%, respectivamente de los pacientes con glioma y 3% y 1.3% respectivamente de los pacientes con melanoma. La mielosupresión fue predecible en los primeros ciclos, con el nadir entre el día 21 y día 28, y recuperada rápidamente, usualmente entre las semanas 1-2. No hay evidencia de mielosupresión acumulativa. Pancitopenia, leucopenia y anemia también han sido reportadas. Linfopenia también ha sido reportada comúnmente.

Durante la comercialización de TEMODAL® muy raramente se han reportado casos de infecciones oportunistas incluyendo neumonía por *Pneumocystis carinii* o reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxia. También se han observado muy rara vez casos de eritema multiforme. Muy raramente casos de síndrome mielodisplásico y neoplasias malignas secundarias incluyendo leucemia mieloide han sido reportadas en pacientes tratados con TEMODAL®.

**Eventos adversos en pacientes con metástasis cerebrales:** En un estudio fase II de metástasis cerebrales con 41 pacientes, la toxicidad no hematológica

posiblemente relacionadas con temozolomida incluyó neumonitis grado 3 en 2 pacientes, elevación de enzimas hepáticas grado 3 en 2 y constipación grado 3 en un paciente. En otro estudio con 28 pacientes ampliamente pre-tratados, el tratamiento fue generalmente bien tolerado, y los eventos adversos fueron auto-limitados. Se reportó cefalea grado 3 en 3 pacientes, náusea grado 3 en 4 pacientes y vómito grado 3 en 4 pacientes; el resto de los eventos fueron grado 1-2 y no se observaron eventos grado IV.

**Experiencia Post-Comercialización:** Durante la comercialización de Temodal, han sido reportados muy raramente casos de eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson y reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxia. También se han reportado casos raros de infecciones oportunistas incluyendo Neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP por sus siglas en inglés). Muy raramente se han reportado casos de Neumonitis intersticial/ Neumonitis. También se han observado casos muy raros de Síndrome mielodisplásico y malignidades secundarias, incluyendo Leucemia mieloide. Muy raramente se ha reportado pancitopenia prolongada, la cual puede resultar en anemia aplásica.

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos. La administración de TEMODAL® con ranitidina no provocó modificaciones del grado de absorción de la temozolomida o de la exposición a monometil-triazenoimidazol carboxamida (MTIC). La administración de TEMODAL® con los alimentos resultó en una disminución del 33% de la Cmax y en una disminución del 9% del área bajo la curva (AUC). Como no se puede excluir que el cambio en la Cmax sea clínicamente importante, TEMODAL® no debe administrarse junto a alimentos.

En base a un análisis de farmacocinética poblacional observado en ensayos Fase II, la administración concomitante de dexametasona, proclorperazina, fenitoina, carbamazepina, ondansetrón, antagonistas de los receptores H<sub>1</sub> o fenobarbital no modificó la eliminación de la temozolomida. Se asoció la administración concomitante de ácido valproico con una pequeña pero estadísticamente importante disminución del aclaramiento de temozolomida.

No se han llevado a cabo estudios para determinar el efecto de Temozolomida sobre el metabolismo o eliminación de otros fármacos. No obstante, dado que la Temozolomida no requiere metabolismo hepático y muestra una baja unión a proteínas, es poco probable que afecte la farmacocinética de otros medicamentos. El empleo de TEMODAL® en combinación con otros agentes inmunosupresores puede aumentar la probabilidad de mielosupresión.

**PRECAUCIÓN Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENÉIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENÉIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Se llevaron a cabo estudios de toxicidad tras 1 solo ciclo (administración durante 5 días, 23 días sin tratamiento), 3 y 6 ciclos en ratas y perros. Los órganos principales de toxicidad fueron la médula ósea, el sistema linforeticular, el testículo, tracto gastrointestinal, y, a dosis superiores, que fueron letales para el 60-100% de las ratas y perros tratados, se produjo degeneración de la retina. La mayoría de la toxicidad mostró evidencia de reversibilidad, excepto las reacciones adversas sobre el sistema reproductor masculino y la degeneración de la retina. No obstante, dado que las dosis implicadas en la degeneración de la retina se encontraban en el intervalo de dosis letal y no se ha observado un efecto comparable en los estudios clínicos, no se consideró que este hallazgo tuviera relevancia clínica.

La Temozolomida es un agente alquilante, embriotóxico, teratogénico y genotóxico. La temozolomida es más tóxica en la rata y el perro que en el ser humano, y la dosis clínica se acerca a la dosis letal mínima en la rata y el perro. Las reducciones, relacionadas con la dosis, en leucocitos y plaquetas muestran ser unos sensibles indicadores de toxicidad. En el estudio de administración a la rata durante 6 ciclos, se observaron varias neoplasias, incluyendo carcinoma de mama, queraoacantoma y adenoma de células basales mientras que en los estudios en el perro no se observaron tumores o alteraciones paraneoplásicas. La rata parece ser particularmente sensible a los efectos oncogénicos de la temozolomida, con la aparición de los primeros tumores dentro de los tres meses del inicio del tratamiento. Este período latente es muy corto incluso para un agente alquilante.

Los resultados del test de Ames en salmonella y del test de aberración cromosómica en linfocitos en sangre periférica (HPBL) mostraron una respuesta positiva de mutagenia.

**DOSES Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** TEMODAL® sólo deberá ser prescrito por médicos con experiencia en el tratamiento oncológico de tumores cerebrales.

Pacientes adultos con Glioblastoma multiforme de reciente diagnóstico.

**Fase concomitante con radioterapia:** TEMODAL® se administra a 75 mg/m<sup>2</sup> al día, vía oral, durante 42 días concomitante con radioterapia (60Gy administrada en 30 fracciones) seguida de tratamiento adyuvante con TEMODAL® por 6 ciclos. No se recomienda disminuir la dosis, sin embargo, se decidirá semanalmente el retraso o la suspensión de la administración de Temozolomida de acuerdo a los criterios de toxicidad hematológica y no hematológica. La dosis de TEMODAL® puede ser continuada a lo largo de los 42 días del período concomitante (hasta 49 días) si se reúnen las siguientes condiciones: Cuenta absoluta de neutrófilos > 1.5 x 10<sup>9</sup>/L, cuenta plaquetaria > 100 x 10<sup>9</sup>/L. Criterios de toxicidad habituales (CTC) sin toxicidad hematológica < a grado 1 (excepto para alopecia, náusea y vómito). Durante el tratamiento se debe realizar biometría hemática completa de manera semanal. TEMODAL® deberá ser interrumpido o discontinuado durante la fase concomitante de acuerdo a los criterios de toxicidad hematológica y no hematológica que se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Interrupción o suspensión del tratamiento con TEMODAL® durante la aplicación concomitante con radioterapia

Tratamiento con TEMODAL®		
Toxicidad	Interrupción (*)	Suspensión del tratamiento
Cuenta absoluta de neutrófilos	>0.5 y <1.5x 10 <sup>9</sup> /L	<0.5 x 10 <sup>9</sup> /L
Cuenta absoluta de plaquetas	>10 y <100 x 10 <sup>9</sup> /L	<10 x 10 <sup>9</sup> /L
Toxicidad no hematológica (excepto para alopecia, náusea y vómito)	Grado 2 según CTC	Grado 3 ó 4 según CTC

\* Nota: La dosis de TEMODAL® puede ser continuada a lo largo de los 42 días del período concomitante (máximo 49 días) si se reúnen las siguientes condiciones: Cuenta absoluta de neutrófilos > 1.5 x 10<sup>9</sup>/L, cuenta plaquetaria > 100 x 10<sup>9</sup>/L. Criterios de toxicidad habituales (CTC) sin toxicidad hematológica < a grado 1 (excepto para alopecia, náusea y vómito).

**TEMODAL® como tratamiento adyuvante (monoterapia):** Cuatro semanas después de completar el tratamiento de TEMODAL® de manera concomitante con radioterapia, TEMODAL® es administrado de manera adicional durante 6 ciclos como tratamiento adyuvante. La dosis en el ciclo 1 es de 150 mg/m<sup>2</sup> una vez al día por 5 días, seguido de 23 días sin tratamiento. Al inicio del ciclo 2, la dosis se incrementa a 200 mg/m<sup>2</sup> si la toxicidad no hematológica según CTC en el ciclo

1 es de grado < 2 (excepto para alopecia, náusea y vómito). Cuenta absoluta de neutrófilos > 1.5 x 10<sup>9</sup>/L, cuenta plaquetaria > 100 x 10<sup>9</sup>/L. Si no se incrementó la dosis en el ciclo 2, la dosis no debe incrementarse en los siguientes ciclos. Si se aumentó la dosis, se mantiene a 200 mg/m<sup>2</sup> al día durante los primeros 5 días de cada ciclo posterior, excepto si ocurre toxicidad. Las reducciones y suspensiones de dosis durante la fase de monoterapia se deberán realizar de acuerdo con las tablas 3 y 4.

Durante el tratamiento con TEMODAL® se debe realizar biometría hemática completa en el día 22 de cada ciclo (21 días después de la primera dosis de TEMODAL®). La dosis de TEMODAL® se reducirá o suspenderá de acuerdo a la tabla 4.

Tabla 3. Niveles de dosis de TEMODAL® para tratamiento adyuvante (monoterapia)

Nivel de dosis	Dosis mg/m <sup>2</sup> /día	Observación
-1	100	Reducción por toxicidad previa
0	150	Dosis durante el ciclo 1
1	200	Dosis durante los ciclos 2-6 en ausencia de toxicidad

Tabla 4. Reducción o suspensión de TEMODAL® durante el tratamiento adyuvante (monoterapia)

Tratamiento con TEMODAL®		
Toxicidad	Reducción, 1 nivel de dosis	Suspender Temodal
Cuenta absoluta de neutrófilos	<1.0x 10 <sup>9</sup> /L	Ver pie de tabla, nota b
Cuenta absoluta de plaquetas	<50x 10 <sup>9</sup> /L	Ver pie de tabla, nota b
Toxicidad no hematológica (excepto para alopecia, náusea y vómito)	Grado 3 según CTC	Grado 4 según CTC

Nota b: TEMODAL® Es suspendido si se requiere la dosis de reducción a < 100mg/m<sup>2</sup> o si el mismo grado de toxicidad no hematológica (excepto para alopecia, náusea y vómito) ocurre después de la reducción de la dosis.

#### **Adultos con glioma progresivo o recurrente o melanoma maligno:**

En pacientes no tratados previamente con quimioterapia, TEMODAL® se administra por vía oral a una dosis de 200 mg/m<sup>2</sup> una vez al día por 5 días, en ciclos de 28 días. Para los pacientes previamente tratados con quimioterapia, la dosis inicial es de 150 mg/m<sup>2</sup> una vez al día, que se aumenta en el segundo ciclo a 200 mg/m<sup>2</sup> diariamente, siempre que el recuento absoluto de neutrófilos (RAM) sea de >1.5 x 10<sup>9</sup>/L y el de plaquetas de >100 x 10<sup>9</sup>/L en el día 1 del siguiente ciclo.

Pacientes pediátricos con glioma progresivo o recurrente: En pacientes mayores de 3 años, TEMODAL® se administra por vía oral a dosis de 200 mg/m<sup>2</sup> una vez al día por 5 días, seguido por una interrupción del tratamiento de 23 días (total 28 días). Los pacientes pediátricos previamente tratados con quimioterapia deben recibir una dosis inicial de 150 mg/m<sup>2</sup> una vez al día por 5 días, aumentando hasta 200 mg/m<sup>2</sup> una vez al día por 5 días en el ciclo siguiente si no se observa toxicidad. No hay experiencia clínica sobre el uso de Temodal en niños menores de 3 años de edad. La experiencia en niños mayores es muy limitada.

#### **Pacientes con disfunción hepática o renal:**

La farmacocinética de temozolomida fue comparable en pacientes con función hepática normal y en aquellos con disfunción hepática leve a moderada. No hay datos disponibles sobre la administración de Temodal a pacientes con disfunción hepática grave o con disfunción renal. Con base en las propiedades farmacocinéticas de temozolomida es poco probable que se requieran reducciones de dosis en pacientes con disfunción hepática o renal grave. Sin embargo, se debe tener precaución al administrar Temodal a estos pacientes.

#### **Pacientes de edad avanzada**

Con base en el análisis farmacocinético, el aclaramiento de temozolomida no se ve afectado por la edad. Sin embargo, se debe tener precaución especial cuando se administre Temodal a pacientes de edad avanzada.

#### **Todos los pacientes:**

TEMODAL® debe administrarse en ayuno, por lo menos una hora antes de los alimentos. Debe administrarse tratamiento antiemético antes de la administración de TEMODAL®. Si se presenta vómito después de la administración de la dosis, no debe administrarse otra dosis del medicamento por ese día.

Las cápsulas de TEMODAL® no deben abrirse o masticarse; deben ingerirse con un vaso lleno de agua. Si se daña alguna cápsula, evite contacto del polvo con la piel o mucosas.

#### **SOBRESOLIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTÍDOTOS):**

Se han evaluado clínicamente dosis de 500, 750, 1000 y 1200 mg/m<sup>2</sup> (dosis total por ciclo de 5 días). El indicador de dosis tóxica es hematológico, y se ha reportado con cualquier dosis, aunque se espera que sea más grave con mayor dosis. Un paciente recibió una sobredosis de 10,000 mg (dosis total por ciclo de 5 días) y los eventos adversos reportados fueron pancitopenia, fiebre, falla orgánica múltiple y muerte. Hay reportes de pacientes que han tomado más de 5 días de tratamiento (hasta 64 días) con reporte de eventos adversos que incluyeron supresión de médula ósea, con o sin infección, en algunos casos graves y prolongados que llevaron a la muerte. En un evento de sobredosis, la evaluación hematológica se considera indispensable. Se debe proveer de medidas de apoyo generales según se requieran.

#### **PRESENTACIONES:**

Caja de cartón con un frasco de vidrio ámbar con 5, 10 ó 20 cápsulas de **5, 20, 100, 140, 180 ó 250 mg.**

#### **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:**

Literatura exclusiva para médicos.

No se deje al alcance de los niños.

Su venta requiere receta médica.

Este medicamento deberá ser administrado únicamente por médicos especialistas en Oncología y con experiencia en quimioterapia antineoplásica.

#### **NOMBRE DEL LABORATORIO Y DIRECCIÓN:**

SCHERING-PLOUGH S.A. DE C.V,

Av. 16 de Septiembre No. 301, Col. Xaltocan, México, D.F., 16090, México.

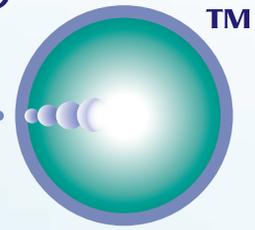
#### **NUMERO DEL REGISTRO DEL MEDICAMENTO Y CÓDIGO INTERNO DEL LABORATORIO PARA PUBLICIDAD DE IPP:**

Reg. No 210M99 SSA IV

Clave IPP-R: CEAR-0833415E0116/RM 2009

# Temodal<sup>®</sup>

temozolomida



Clave de almacén: ONCO-1102548-0000

**Antes de prescribir TEMODAL, consulte la información para prescribir completa.**



D.R. © 2013 Merck Sharp & Dohme Corp., una subsidiaria de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., E.U.A. Todos los derechos reservados. Prohibida su reproducción parcial o total. Merck Sharp & Dohme de México, S.A. de C.V. Av. San Jerónimo 369, Piso 8, Col. La Otra Banda, C.P. 01090, México, D.F. 10-15-ONCO-1103649-0000 SSA 143300202C1242