

Secundarismo encefálico de tumores germinales no seminomatosos. Revisión a propósito de cinco casos clínicos

Dres. Gloria Roldán*, Robinson Rodríguez†, Miguel Musé‡

Servicio de Oncología Clínica. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina.
Universidad de la República Oriental del Uruguay

Resumen

Los pacientes con tumores germinales no seminomatosos presentan metástasis encefálicas en 8% a 15% de los casos, generalmente en el contexto de una recaída sistémica. Si bien el primer gesto terapéutico ante un secundarismo único suele ser la cirugía, su particular quimiosensibilidad hace planteable la indicación de quimioterapia inicial seguida de radioterapia con o sin cirugía posterior. Al igual que en otros tumores sólidos los pacientes portadores de lesiones múltiples reciben tratamiento sistémico con o sin el agregado de radioterapia.

Presentamos cinco pacientes de entre 20 y 43 años portadores de tumores germinales no seminomatosos con secundarismo encefálico que se presenta al momento del diagnóstico en dos casos y en el contexto de una progresión lesional en otros dos. En el caso restante se destaca su diagnóstico cuando se había objetivado una respuesta parcial mayor extraencefálica. El coriocarcinoma y el tumor del saco vitelino son las variedades histológicas más frecuentes en esta serie. Cuatro de los cinco pacientes pertenecían al grupo de alto riesgo y todos presentaban extenso compromiso pulmonar. En aquellos pacientes portadores de secundarismo único la cirugía constituyó el primer gesto terapéutico. Se destaca el beneficio de la combinación de los tratamientos sistémicos y radiante holocraneal en quienes presentaban múltiples lesiones encefálicas. El escaso número de pacientes impide obtener conclusiones con relación a la sobrevida, pero podemos destacar el mal pronóstico que implica el desarrollo de secundarismo encefálico en el contexto de refractariedad al tratamiento sistémico aun cuando sea único, y, por otra parte, la posibilidad de obtener remisiones completas duraderas en un grupo de pacientes seleccionados.

Palabras clave: NEOPLASMAS CEREBRALES- secundario.
NEOPLASMAS CEREBRALES-cirugía.
NEOPLASMAS CEREBRALES-terapia.
GERMINOMA-quimioterapia.
GERMINOMA-radioterapia.
NEOPLASMAS TESTICULARES-terapia.
NEOPLASMAS PULMONARES-secundario.
TERAPIA COMBINADA.
RESULTADO DEL TRATAMIENTO.

* Ex Residente Servicio de Oncología Clínica. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Montevideo, Uruguay

† Profesor Adjunto. Servicio de Oncología Clínica. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Montevideo, Uruguay

‡ Profesor Director. Servicio de Oncología Clínica. Hospital de Clínicas. Montevideo, Uruguay.

Correspondencia: Dr. Robinson Rodríguez
Servicio de Oncología Clínica – Hospital de Clínicas
Avda. Italia s/n – Planta Baja. Montevideo, Uruguay.
E-mail: rrodri@hc.edu.uy

Recibido: 9/7/04.

Aceptado: 24/9/04.

Introducción

En aproximadamente entre 8% y 15% de los pacientes con tumores germinales no seminomatosos (TGNS) se diagnostican metástasis a nivel del sistema nervioso central (SNC)⁽¹⁾, mientras en series autópsicas este porcentaje alcanza 31%⁽²⁾. En portadores de TGNS las metástasis a nivel del SNC suelen presentarse en el contexto de una recaída sistémica con compromiso multiorgánico^(1,3,4). Es poco frecuente el compromiso encefálico al momento del debut de la enfermedad⁽⁵⁾, así como la recaída a nivel encefálico exclusivo⁽⁶⁾.

La elevada radio y quimiosensibilidad de los tumores germinales hace que constituyan un grupo particular de tumores sólidos. Esta diferencia se remarca en presencia de metástasis encefálicas que, en forma excepcional, requieren la planificación de un tratamiento con criterio radical, si no curativo. La baja frecuencia de esta complicación, en un tumor de baja incidencia, hace que la bibliografía disponible presente en su mayoría reportes de casos individuales y pequeñas series^(3,7,8). En este trabajo, a propósito de cinco pacientes, realizamos una revisión de la bibliografía con relación a presentación, diagnóstico y manejo terapéutico de las metástasis encefálicas en pacientes portadores de TGNS.

Etiopatogenia

El compromiso encefálico de TGNS es secundario a la diseminación hematogena del tumor. En la mayoría de los casos se acompaña del compromiso de otros órganos siendo excepcional el compromiso encefálico exclusivo^(6,9). Varios reportes resaltan la relación entre secundarismo a nivel del SNC y la extensión tumoral a nivel torácico, que en algunas series alcanza a 100%⁽³⁾. Ha sido referido que un tercio de todos los pacientes portadores de TGNS con enfermedad bulky a nivel pulmonar presentan o presentarán en la evolución metástasis a nivel del SNC⁽³⁾. De esta forma, las lesiones torácicas constituirían la fuente de células metastásicas capaces de alcanzar la circulación cerebral dando origen al secundarismo a ese nivel.

Al querer valorar las variedades histológicas que con mayor frecuencia producen metástasis a nivel del SNC, debemos tener en cuenta que sólo contamos con reportes de metastasectomías realizadas como primera maniobra terapéutica en pacientes seleccionados y que las masas residuales resecaadas muchas veces no contienen material tumoral. Por otra parte, en pacientes con TGNS mixtos en los cuales no se realiza neurocirugía, no es posible determinar a expensa de cuál/cuáles variedades histológica/s se ha producido la diseminación a nivel encefálico. Hechas estas salvedades, el carcinoma embrionario^(1,4-6) y el coriocarcinoma^(2,4,8) son los TGNS reportados con mayor frecuencia en series clínicas y autópsicas.

Presentación clínica y diagnóstico

El diagnóstico clínico se basa generalmente en la presencia de síndrome de hipertensión endocraneana o sintomatología focal neurológica, o ambas, en un paciente portador de TGNS con elementos de riesgo, como diseminación multiorgánica, que generalmente son incluidos dentro del grupo de alto riesgo. Basados en la asociación entre la extensión tumoral intratorácica y el desarrollo de metástasis encefálicas descrita previamente, algunos autores proponen la realización de tomografía de cráneo en forma rutinaria en aquellos pacientes con extensa enfermedad pulmonar, para diagnóstico precoz y prevención de complicaciones neurológicas⁽³⁾.

Se destaca que en la mayoría de los casos las lesiones encefálicas son únicas, ocho de 11 pacientes en una serie⁽³⁾, los seis de otra⁽⁹⁾ y varios reportes de casos aislados⁽⁴⁻⁶⁾. Estos casos, en forma similar a lo que ocurre con otros tumores primarios, presentan un mejor pronóstico comparados con pacientes con metástasis encefálicas múltiples⁽⁹⁾. Sin embargo, en los raros casos en que el compromiso encefálico se presenta al momento del diagnóstico, implica la inclusión del paciente dentro del grupo de alto riesgo de acuerdo con la Clasificación del Grupo de Consenso de Tumores Germinales indicando una baja probabilidad de respuesta completa al tratamiento sistémico estándar⁽¹⁰⁾.

Tratamiento

El tratamiento de los pacientes portadores de secundarismo encefálico único suele iniciarse con cirugía, especialmente cuando las lesiones son voluminosas u ocasionan importante sintomatología^(1,4,7). Sin embargo, no resulta excepcional la indicación de quimioterapia como primera maniobra terapéutica, seguida de radioterapia y resección quirúrgica en caso de que no se alcance una respuesta completa⁽³⁾. En general, sin importar cuál sea la maniobra terapéutica inicial, el manejo de estos pacientes suele incluir las tres técnicas de tratamiento⁽⁶⁾.

Al igual que en otros tumores sólidos, la metastasectomía inicial no beneficia a pacientes portadores de lesiones múltiples. En estos casos el pilar de tratamiento es sistémico con o sin el agregado de radioterapia si no se logra una respuesta completa⁽³⁾.

Con relación al tratamiento sistémico, en la mayoría de los casos se indica un plan basado en cisplatino como el PEB (cisplatino-etopósido-bleomicina)^(3,4) en primera línea y VeIP (vinblastina-ifosfamida-cisplatino) como segunda línea⁽¹¹⁾. Con estos planes se logra en el SNC la misma respuesta que en otras topografías lesionales, por lo que trataría en forma efectiva las micrometástasis remanentes tras la resección de una lesión única. Siguiendo el mismo razonamiento, en pacientes portadores de enfermedad re-

fractaria, la falta de respuesta al tratamiento sistémico a nivel encefálico y extraencefálico explica que la metastasectomía no altere el curso clínico⁽⁸⁾. Si bien se ha reportado la indicación de quimioterapia intratecal, ésta no resulta estándar⁽³⁾.

En cuanto al tratamiento radiante luego de la resección de una metástasis única encefálica se administraban 50 Gy a nivel holoencefálico con una sobreimpresión de 10 Gy sobre el lecho tumoral⁽⁷⁾. Sin embargo, según reportes más recientes dosis bastante menores (36 Gy) lograrían controlar la enfermedad con menores efectos secundarios⁽¹¹⁾.

Uno de los avances más recientes en el tratamiento de las metástasis encefálicas de tumores sólidos es la radiocirugía estereotáxica. Este procedimiento permite entregar una única dosis alta de radioterapia usando múltiples fuentes de cobalto (gamma-knife) o un equipo de acelerador lineal a través de un marco estereotáctico en un blanco no mayor de 3-3,5 cm de diámetro, por lo cual puede tener indicación especialmente en metástasis únicas⁽¹²⁻¹⁶⁾.

La radiocirugía tiene el potencial de tratar pacientes con comorbilidades para la cirugía y lesiones inaccesibles. Lesiones a nivel del área elocuente, gangliobasal, tálamo y tronco encefálico pueden ser tratadas con relativo bajo riesgo⁽¹⁷⁾.

La radiocirugía sola o en combinación con la radioterapia holocraneal mostró mejores resultados comparada a la radioterapia holocraneal exclusiva en términos de control local, supervivencia y calidad de vida⁽¹⁸⁾.

Si bien el mejor tratamiento del secundarismo encefálico por TGNS no está bien definido, se destaca en esta enfermedad, el rol del tratamiento sistémico que puede lograr largas supervivencias asociado a cirugía o en forma

exclusiva^(19,20). La heterogeneidad de las series y los casos publicados impide extraer conclusiones con relación a la supervivencia de pacientes portadores de TGNS con secundarismo encefálico. Sin embargo, la sensibilidad de la enfermedad al tratamiento sistémico impresiona ser un factor relevante.

Casos clínicos

En las tablas 1 y 2 se presentan características clínicas, evolución, tratamiento realizado y respuesta al mismo de cinco pacientes portadores de secundarismo encefálico de TGNS.

Discusión

Incluimos cinco pacientes de entre 20 y 43 años portadores de TGNS que presentan secundarismo a nivel encefálico. Se destaca la presencia de compromiso encefálico al momento del diagnóstico en dos casos (Nº 2 y Nº 4) y la aparición en el contexto de una progresión lesional multiorgánica en otros dos (Nº 1 y Nº 3). Con respecto al paciente Nº 5 llama la atención la aparición de un secundarismo encefálico único en el contexto de una respuesta parcial mayor a nivel pulmonar con persistencia de tres nódulos milimétricos que impresionan ser secuelares, con una leve elevación de subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana (BHCG) (5,16 UI/L – normal: menor a 4 UI/L) como indicador de progresión.

Otros dos elementos son llamativos en esta breve serie. Por una parte, además del coriocarcinoma, el tumor del saco vitelino es una de las variedades histológicas encontradas con mayor frecuencia. En el caso Nº 3, si bien no contamos con diagnóstico anátomo-patológico, la pre-

Tabla 1. Características clínico-evolutivas de cinco pacientes portadores de TGNS con secundarismo encefálico

Caso	Edad	Primario	Anatomía patológica	Extensión al diagnóstico	Riesgo
1	22	Testicular	Coriocarcinoma - Saco vitelino Teratoma	Retroperitoneal Pulmonar	Alto
2	24	Retroperitoneal	Diagnóstico por BHCG > 180.000	Pulmonar Encefálico	Alto
3	35	Testicular	Saco vitelino	Pulmonar	Alto
4	43	Retroperitoneal	Coriocarcinoma	Pulmonar Encefálico	Alto
5	20	Testicular	Carcinoma embrionario Saco vitelino	Pulmonar	Bajo

TGNS: tumores germinales no seminomatosos; BHCG: subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana

Tabla 2. Características clínico-evolutivas de cinco pacientes portadores de TGNS con secundarismo encefálico

Caso	Tratamiento 1ª línea	Respuesta	Tratamiento 2ª línea	Respuesta	Conducta	Estado	SV (meses)
1	PEB x 4	PL pulmonar	OMEPEP x 3	PL + lesiones hepáticas y SNC único	Cirugía SNC	F	16
2	PEB x 3 RT HC	RP mayor pulmonar/SNC	-	-	4º QT retrasado Abandona seguimiento	PDS	5
3	PEB x 4 EP x 2	PL durante último ciclo + SNC múltiple	VeIP x 4 RT HC	Buena evolución clínica	Pendiente evaluación imagenológica	VCE	24
4	PEB x 4 RT HC	Breve RC	VeIP x 4	2ª RC	Intensificación y TASC periféricas	VSE	54
5	PEB x 4	RP mayor pulmonar → SNC único	Cirugía SNC RT HC	En RT HC	Se plantea VeIP x 4	VCE	10

TGNS: tumores germinales no seminomatosos; PEB (cisplatino-etopósido-bleomicina); EP (etopósido-cisplatino); VeIP (vinblastina-ifosfamida-cisplatino); OMEPEP (vincristina-metotrexate-leucovorina-cisplatino); RT HC: radioterapia holocraneal; PL: progresión lesional; RP: respuesta parcial; RC: respuesta completa SNC: sistema nervioso central; QT: quimioterapia; TASC: trasplante autólogo de stem cells; F: fallecido; PDS: perdido durante el seguimiento; VCE: vivo con enfermedad; VSE: vivo sin enfermedad; SV: sobrevivida

sencia de BHCG mayor a 180.000 nos hace plantear que se trata de un coriocarcinoma. En nuestra revisión bibliográfica los tumores del saco vitelino, reconocidos por su agresividad, eran responsables de un menor número de casos con compromiso encefálico que el carcinoma embrionario y el coriocarcinoma. Por otra parte, sólo dos pacientes presentaron secundarismo único (Nº 1 y Nº 5) reportado con mayor frecuencia en otras series.

Los cuatro primeros pacientes eran portadores de TGNS que correspondían al grupo de alto riesgo, en dos casos por el debut con enfermedad diseminada más allá del sistema pleuropulmonar, que en estos pacientes incluía SNC, y los restantes por el elevado valor de marcadores tumorales. Sin embargo, el paciente Nº 5 correspondía al grupo de bajo riesgo según la Clasificación del Grupo de Consenso de Tumores Germinales.

En forma coincidente con lo reportado por otros autores, el extenso compromiso pulmonar resulta un común denominador en todos los casos, si bien el último caso (Nº 5) al momento del diagnóstico del secundarismo encefálico presentaba escasa enfermedad residual a ese nivel tras el tratamiento de primera línea. En este paciente, en ausencia de progresión lesional extraencefálica, puede plantearse la existencia de una respuesta disociada ante la convic-

ción de que la barrera hematoencefálica se encuentra alterada en presencia de la metástasis, lo cual es evidente al analizar la respuesta a nivel del SNC en otros pacientes de esta misma serie.

Con relación al tratamiento realizado, los casos presentados reflejan la necesidad de la integración de las diferentes armas terapéuticas. En el caso Nº 1, ante el diagnóstico de un secundarismo encefálico único, el primer gesto terapéutico realizado es la resección completa de la lesión. Sin embargo, al presentarse en el contexto de una progresión lesional con aparición de nuevas lesiones, también a nivel extraencefálico, el fallecimiento del paciente por progresión sistémica resalta que la conducta neuroquirúrgica no logró alterar el curso natural de la enfermedad. La presencia de una lesión única que provoca un rápido deterioro neurológico obliga a la cirugía en forma urgente en el caso Nº 5, lográndose una resección macroscópicamente completa con mejoría sintomática, sin poder evaluarse aún su impacto en la evolución del paciente.

En los dos pacientes en que se diagnosticó un secundarismo encefálico múltiple al momento del debut de la enfermedad, se mostró el beneficio de la combinación de los tratamientos sistémico y radiante holocraneal. Sin em-

bargo, de acuerdo a lo esperable, teniendo en cuenta que se trataba de pacientes de alto riesgo, las respuestas obtenidas fueron parciales o completas de breve duración. De todas formas, en el paciente N° 4 el tratamiento de segunda línea logra una nueva respuesta completa que se mantiene tras un plan de intensificación y trasplante de células progenitoras periféricas.

El escaso número de pacientes impide obtener conclusiones con relación a la sobrevida pero podemos destacar el mal pronóstico que implica el desarrollo de secundarismo encefálico en el contexto de refractariedad al tratamiento sistémico aun cuando sea único, y, por otra parte, la posibilidad de obtener remisiones completas duraderas en un grupo de pacientes seleccionados. Si tenemos en cuenta que los pacientes con secundarismo encefálico al diagnóstico tendrían 48% de sobrevida a cinco años, de acuerdo al grupo de riesgo al cual pertenecen, este pronóstico resulta mejor que el de los pacientes en los que el compromiso encefálico se presenta en el contexto de enfermedad refractaria.

Conclusiones

El secundarismo encefálico por TGNS es una complicación poco frecuente que se presenta generalmente en pacientes de alto riesgo con extenso compromiso pulmonar. Sin embargo, la solicitud de paraclínica para su diagnóstico en pacientes asintomáticos no es estándar.

La planificación del mejor tratamiento para cada paciente individual requiere la integración de un equipo multidisciplinario. La estrategia terapéutica debe adaptarse de acuerdo al estado general y neurológico del paciente, al número y topografía de las lesiones, y especialmente a la sensibilidad del tumor al tratamiento sistémico.

El beneficio de la resección de lesiones encefálicas únicas se pierde en pacientes portadores de tumores refractarios a quimioterapia en quienes la progresión a nivel extraencefálico y la aparición de nuevas lesiones en SNC condicionan el pronóstico.

A diferencia del tratamiento del secundarismo encefálico múltiple a partir de otros tumores sólidos, en los cuales la radioterapia holocraneal es el pilar del tratamiento, en los TGNS el tratamiento sistémico debe ser administrado en forma precoz.

Summary

Patients with non seminomatous germinal tumors usually present encephalic metastasis in 8%-15% of the cases, generally in the context of a systemic fallen again. Although the first choice in these cases is surgery, its chemiosensitivity indicates initial chemotherapy followed by radiotherapy with or without surgery. As in patients

with other solid tumors, carriers with multiple injuries receive systemic treatment with or without radiotherapy.

Five patients aged from 20 and 43 years with encephalic non-seminomatous germinal tumors are analysed: two patients presented encephalic secundarism during diagnosis and two other patients during injury progress. Respecting the remaining case, its diagnosis was established during an extraencephalic partial response. Coriocarcinoma and yolk sac tumors are the most frequent histologic varieties in this series. Four patients were at high risk, with extended lung commitment. Surgery was the first therapeutic manoeuvre in patients with secundarism. Benefits of systemic and radio combined treatment are highlighted in those who presented multiple encephalic injuries. Conclusions about survival could not be obtained due to the sample, but prognosis is not optimistic when encephalic secundarism is systemic treatment refractory.

Résumé

Les patients avec des tumeurs germinales non seminomateuses, présentent des métastases encéphaliques à 8%-15% des cas, en général au cours d'une rechute systémique. Bien que le premier geste thérapeutique face à un secundarisme unique soit habituellement la chirurgie, sa particulière chimiosensibilité possible une indication de chimiothérapie initiale suivie de radiothérapie avec ou sans chirurgie postérieure. De même que dans d'autres tumeurs solides, les patients porteurs de lésions multiples reçoivent un traitement systémique avec ou sans radiothérapie.

On fait le rapport de cinq patients âgés d'entre 20 et 30 ans porteurs de tumeurs germinales non seminomateuses avec secundarisme encéphalique qui se présente, en deux cas, au moment du diagnostic et dans le contexte d'une progression lésionnelle dans deux autres. Pour le cinquième, on a déterminé son diagnostic après avoir observé une réponse partielle extraencéphalique plus évidente. Le choriocarcinome et la tumeur du sac vitellin sont les variétés histologiques les plus fréquentes dans cette série. Quatre des cinq patients appartenaient au groupe de risque élevé et tous présentaient un grand compromis pulmonaire. Chez les patients porteurs de secundarisme unique la chirurgie a été le premier geste thérapeutique. On signale le bénéfice de combiner les traitements systémiques et radiant holocrânien chez ceux qui présentaient de multiples lésions encéphaliques. Le petit nombre de patients empêche de tirer des conclusions en ce qui concerne la survie, mais on peut signaler que le développement de secundarisme encéphalique comporte un mauvais pronostic, même s'il est unique. D'autre part, on signale la possibilité d'obtenir des rémissions complètes durables dans un groupe de patients choisis.

Bibliografía

1. Mahalati K, Bilen CY, Ozen H, Aki FH, Kendi S. The management of brain metastasis in nonseminomatous germ cell tumours. *BJU Int* 1999; 83(4): 457-61.
2. Yoshida S, Morii K. Brain metastasis from germinal tumors of the testis. Case report. *J Neurosurg* 1998; 88(4): 761-3.
3. 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): 2182-5.
4. Bredael JJ, Vugrin D, Whitmore WF Jr. Autopsy findings in 154 patients with germ cell tumors of the testis. *Cancer* 1982; 50(3): 548-51.
5. Cohn DA, Stuart-Harris R. Isolated central nervous system relapse of non-seminomatous germ cell tumour of the testis. A case report and review of the literature. *Oncology* 2001; 61(3): 184-8.
6. Feyerabend T, Wiedemann GJ, Steeves R. Advanced non-seminomatous germ cell cancer of the testis with brain metastases. *Oncol Rep* 2001; 8(2): 219-23.
7. Clemm C, Gerl A, Wndt TG, Pollinger B, Winkler PA, Wilmanns W. Current status of therapy of CNS metastases of germ cell tumors. *Urologe A* 1993; 32(3): 217-24.
8. Brin M, Droz JP, Caillaud JM, Bellet D, Amiel JL, Brule G. Cerebral metastases of malignant germinal tumors of the testis. *J Urol* 1982; 88(6): 345-7.
9. Maeda Y, Oyama H, Shishido T, Kin T, Izutani T, Yonese J, et al. Successful management for chemorefractory testicular cancer with brain and lung metastases. A case report. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1998; 89(12): 967-70.
10. Laguna M, Pizzocaro G, Klepp O, Algaba F, Kisbenedek L, Leiva O, et al. EAU guidelines on testicular cancer. *Eur Urol* 2001; 40: 102-10.
11. Fujita K, Tsujikawa K, Murosaki N, Sugao H, Itoh Y, Takao T, et al. A giant testicular tumor detected with dyspnea due to lung metastases: a case report. *Hinyokika Kyo* 2001; 47(8): 599-604.
12. Soffietti R, Ruda R, Mutani R. Management of brain metastases. *J Neurol* 2002; 249: 1357-69.
13. Adler JR, Cox RS, Kaplan I, Martin DP. Stereotactic radiosurgical treatment of brain metastases. *J Neurosurg* 1992; 76: 444-9.
14. Auchter RM, Lamond JP, Alexander E, Buatti JM, Chappell R, Friedman WA, et al. A multi-institutional outcome and prognosis factor analysis of radiosurgery for resectable single brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35: 27-35.
15. Brada M, Foord T. Radiosurgery for brain metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2002; 14: 28-30.
16. Rodríguez R. Impacto de la Técnica de Radiocirugía y Radiocirugía Estereotáxica Fraccionada mirado desde la Oncología Médica. Primera Jornada Nacional de Radiocirugía y Cirugía Estereotáxica Fraccionada. Salto, 2004.
17. Huang CF, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for brainstem metastases. *J Neurosurg* 1999; 84: 563-8.
18. Li B, Yu J, Suntharalingam M, Kennedy AS, Amin PP, Chen Z, et al. Comparison of three treatment options for single brain metastasis from lung cancer. *Int J Cancer* 2000; 90: 37-45.
19. Gerl A, Clemm C, Kohl P, Schalhorn A, Wilmanns W. Central nervous system as sanctuary site of relapse in patients treated with chemotherapy for metastatic testicular cancer. *Clin Exp Metastasis* 1994; 12(3): 226-30.
20. Guenot M, Wager M, Bataille B, Irani J, Lapierre F. Cerebral metastases of testicular neoplasms. Apropos of 2 cases and review of the literature. *Neurochirurgie* 1994; 40(2): 135-7.

Fe de erratas

1. En el trabajo Investigación sobre factores de riesgo cardiovascular en Uruguay, de los Dres. Sergio Curto, Omar Prats y Ricardo Ayestarán, [*Rev Med Urug* 2004; 20(1): 61], donde dice: “Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular, Área de Epidemiología”, debe excluirse “Ministerio de Salud Pública” ya que se trata de una institución independiente y en este trabajo no participó dicho Ministerio. Solicitamos las disculpas a los autores.

2. En el trabajo Recomendaciones para la prevención y el tratamiento de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia, de los Dres. Rodrigo Fresco y Liliana Suárez, [*Rev Med Urug* 2004; 20(2): 120-9], realizamos las siguientes correcciones a solicitud del primer autor. Destacamos que no son errores con relación al original presentado por los autores.

- en el comienzo de la página 122, donde dice: “Se ha reportado que luego del tercer y cuatro ciclo...”, se corrige por: “Se ha reportado que luego del tercer o cuarto ciclo...”.
- en la tabla 4 (página 125) donde dice: “Granisetron i/v 1 mg”, se corrige por “Granisetron i/v 10 µg/kg”.
- en la tabla 5 (página 126), tercera columna, en Recomendación para la emesis tardía, donde dice: “Granisetron 1 mg v/o c/12 horas...”, se corrige por “Granisetron 1 mg v/o c/12 horas o 2 mg v/o dosis única diaria...”.

3. En el número anterior se deslizó una versión preliminar de la bibliografía del artículo “La terapia hormonal en la posmenopausia y las promesas incumplidas” de los Dres. Francisco Cópola, José Nader, Rafael Aguirre, (volumen 20, número 2, página 135), donde debería haber aparecido la versión final y corregida de la misma, en las citas 12 y 27 deben eliminarse los comentarios en mayúsculas.