Metastazele cerebrale

R. Soffietti,[1] P. Cornu,[2] J. Y. Delattre,[3] R. Grant,[4] F. Graus,[3] W. Grisold,[6] J. Heimans,[7] J. Hildehrand,[8] P. Hoskin,[9] M. Kalljo,[10] P. Krauseneck,[11] C. Marosi,[12] T. Siegal,[13] C. Vecht[14]

[1]San Giovanni Battista Hospital and University, Torino, Italy; [2]Pitié-Salpétrière and University, Paris, France; [3]Pitié-Salpétrière, Paris, France; [4]Western General Hospital and University, Edinburgh, UK; [5]Hospital Clinic, Villaroel, Barcelona Spain; [6]Kaiser-Franz-Josef Spital, Vienna Austria; [7]Academisch Ziekenhuis V.U., Amsterdam, The Netherlands; [8]Brussels, Belgium; [9]Mount Vernon Hospital and University, Northwood, Middlesex, UK; [10]University Hospital, Helsinki, Finland; [11]Neurologische Clinic, Bamberg, Germany; [12]Vienna General Hospital and University, Vienna, Austria; [13]Hadassah Hebrew University, Jerusalem, Israel; [14]Med Center Haaglanden, The Hague, The Netherlands

Obiective

Obiectivul primar a fost de a elabora recomandări bazate pe dovezi în ceea ce privește managementul pacienților cu metastaze cerebrale. Obiectivul secundar a fost de a identifica ariile unde încă există controverse și sunt necesare studii clinice.

Context

Metastazele cerebrale reprezintă o cauză importantă de morbiditate și mortalitate la pacienții cu cancer și sunt mai frecvente decât tumorile cerebrale primare. Incidența lor a crescut în timp ca urmare a creșterii supraviețuirii globale pentru multe tipuri de cancer și a îmbunătățirii detecției prin rezonanță magnetică (IRM). Metastazele cerebrale pot să apară la 20-40% din pacienții cu cancer, fiind simptomatice intravitam în aproximativ 60-75% din cazuri. La adulți, tumorile primare cu cel mai ridicat potențial de a metastaza cerebral sunt localizate în plămân (minim 50%), sân (15-25%), piele (melanomul) (5-20%), colon-rect și rinichi, dar în principiu orice tumoră malignă poate să metastazeze cerebral. Localizarea primară este necunoscută la până la 15% din pacienți. Metastazele cerebrale sunt mai frecvent diagnosticate la pacienții cu tumori maligne cunoscute (prezentare metacronă). Mai puțin frecvent (până la 30% din cazuri), metastazele cerebrale sunt diagnosticate fie la momentul diagnosticului tumorii primare (prezentare sincronă), fie înaintea descoperirii tumorii primare (prezentare precoce). Cei mai importanți factori de prognostic favorabil sunt scorul ridicat la Statusul de performanță Karnofsky, absența metastazelor sistemice, tumora primară controlată și vârsta tânără (sub 60-65 ani). Pe baza acestor factori, Grupul de Radioterapie Oncologică (S.U.A.) a identificat subgrupuri de pacienți cu prognostice diferite (analiză recursivă de partiționare (ARP) clasă I, II și III) [1]. A fost propus recent un nou index de prognostic, evaluarea gradului de prognostic (The grade prognostic assessment – GPA), ce ia în considerare numărul de metastaze cerebrale, vârsta, statusul de performanță Karnofsky și metastazele extracraniene [2]. Statusul neurocognitiv reprezintă de asemenea un important factor de prognostic [3]. Prognosticul este similar atât pentru pacientii cu neoplasm primar cunoscut cât și pentru cei cu neoplasm necunoscut [4].

Strategia de căutare

Pentru documentare am cercetat: Librăria Cochrane până la momentul actual; MEDLINE-Ovid (din ianuarie 1966 până la momentul actual); MEDLINE-ProQuest; MEDLINE-EIFL; EMBASE-Ovid (din ianuarie 1990 până la momentul actual); CancerNet; Science Citation Index (ISI). Am folosit cuvinte cheie specifice și sensibile și combinații ale acestora și publicații în oricare dintre limbile țărilor reprezentate în grupul de lucru. Am colectat de asemenea și ghidurile societăților și grupurilor multidisciplinare de neurooncologie naționale și europene (din Italia, Franța, Olanda, Germania și Marea Britanie). În plus, am efectuat un sondaj (prin intermediul poștei electronice) cu privire la părerile membrilor grupului de lucru asupra mai multor subiecte esențiale, ce reflectă diferite situații naționale (10 țări) și specializări (11 neurologi, un neurochirurg, un oncolog radioterapeut și un oncolog medical).

Tabelul 30.1 Statusul de performanță Karnofsky (SPK)

KPS 100	Normal; fără simptome; nu există dovezi de boală
KPS 90	Poate desfășura o activitate normală; semne sau simptome minime de boală
KPS 80	Poate desfășura o activitate normală cu efort; prezintă unele semne sau simptome de boală
KPS 70	Se poate îngiji singur; nu poate desfășura o activitate normală sau nu poate efectua o muncă activă
KPS 60	Are nevoie ocazională de ajutor, dar se poate îngriji de majoritatea nevoilor personale
KPS 50	Are nevoie considerabilă de ajutor și necesită îngrijiri medicale frecvente
KPS 40	Diazbilitate; necesită îngrijire si asistență de specialitate
KPS 30	Dizabilitate severă; este indicată spitalizarea, deși decesul nu este iminent
KPS 20	Foarte bolnav; spitalizarea este necesară; are nevoie de tratament suportiv activ
KPS 10	Muribund; Evoluție rapidă spre deces
KPS 0	Deces

Metode de atingere a consensului

Datele științifice din lucrările selectate din literatură au fost evaluate și clasificate conform Brainin și colaboratorii (2004) [5], iar recomandările au fost formulate conform aceluiași document. Atunci când nu au existat suficiente dovezi pentru a elabora recomandări de grad A-C, am etichetat o recomandare ca fiind „Recomandare de bună practică medicală" atunci când toți membrii grupului de lucru au fost de acord cu ea. În orice stadiu al analizei rezultatelor și al elaborării recomandărilor, diferențele de opinie au fost rezolvate prin dialog.

Revizuirea dovezilor

Diagnostic

Cele mai frecvente simptome întâlnite sunt cefaleea (40-50%), deficitele neurologice focale (30-40%) și crizele epileptice (15-20%). O mică parte din pacienți au un debut acut

al simptomelor asemănător unui accident vascular cerebral, datorat unei hemoragii intratumorale (în particular melanom, coriocarcinom și carcinom renal). Pacienții cu metastaze cerebrale multiple și/sau hipertensiune intracraniană pot prezenta alterarea statusului mental sau tulburare cognitivă asemănătoare uneori celor dintr-o encefalopatie metabolică. Examenul IRM cu substanță de contrast este mai sensibil decât examenul CT cu substanță de contrast (inclusiv cel cu administrare de contrast în doză dublă și examinare întârziată) și decât examenul IRM nativ pentru detectarea metastazelor cerebrale, mai ales a celor localizate în fosa posterioară sau de dimensiuni foarte mici [6] (Clasă II). Dozele duble sau triple de substanță de contrast pe bază de gadolinium sunt mai bune decât dozele unice, însă creșterea dozelor poate duce la creșterea numărului de rezultate fals-pozitive [7] (Clasă III).

Nu există trăsături CT sau IRM patognomonice care să diferențieze metastazele cerebrale de tumori cerebrale primare cum sunt glioamele maligne sau limfoamele sau de alte afecțiuni non-neoplazice (abcese, infecții, boli demielinizante, leziuni vasculare). Localizarea periferică, forma sferică, priza inelară de contrast cu edem peritumoral important și leziunile multiple sunt toate sugestive pentru boala metastatică: aceste caracteristici sunt utile dar nu diagnostice, chiar și în cazul pacienților cu un istoric de cancer pozitiv. Secvențele IRM de difuzie pot fi utile pentru diagnosticul diferențial al leziunilor cerebrale cu priză inelară de contrast (aspect de restricție de difuzie în abcese comparativ cu aspectul fără restricție de difuzie în glioblastoame chistice sau necrotice sau metastaze), însă aceste trăsături sunt nespecifice [8,9] (Clasă III). Pentru pacienții cu metastaze cerebrale confirmate histopatologic sau suspectate imagistic și cu istoric de cancer negativ, examenul CT toracic este mai sensibil decât radiografia pulmonară simplă pentru detecția unei tumori pulmonare sincrone (cel mai frecvent cancer cu alt tip de celule decât cele mici) (dovadă de clasă III). Examenul CT abdominal identifică ocazional un neoplasm nesuspicionat. Investigațiile ulterioare sunt aproape întotdeauna lipsite de rezultate, în absența unui istoric pozitiv al pacientului sau a semnelor sugestive pentru localizarea primară a bolii la examenul fizic [10] (clasă III). Tomografia cu emisie de pozitroni (PET) cu fluorodeoxiglucoză a întregului corp este o metodă sensibilă pentru detectarea unei tumori primare „probabile", prin vizualizarea unor focare de captare anormală, cel mai adesea în plămân [11] (clasă III), dar specificitatea pentru diferențierea unei leziuni tumorale maligne de una benignă sau de o leziune inflamatorie este relativ mică.

Tratamentul suportiv

Dexametazona este folosită frecvent pentru controlul edemului cerebral datorită efectului mineralocorticoid minim și a timpului de înjumătățire lung. Pacienții sunt în general tratați cu doze inițiale de 4-8 mg pe zi [12] (clasă II). Până la 75% din pacienții cu metastaze cerebrale prezintă o ameliorare neurologică marcată în primele 24-72 de ore de la inițierea tratamentului cu dexametazonă. Orice alt corticosteroid este eficient dacă se administrează în doze echivalente. Efectele secundare ale administrării cronice de dexametazonă, inclusiv miopatia, sunt frecvente și contribuie la dizabilitate. Atunci când este folosită ca monoterapie, dexametazona produce o remisiune a simptomelor de aproximativ o lună și

crește ușor supraviețuirea mediană la 4-6 săptămâni, comparativ cu pacienții care nu primesc nici un tratament [13].

Nevoia de tratament anticonvulsivant este clară pentru pacienții care au avut deja o criză convulsivă până la momentul diagnosticului tumorii cerebrale. Dovezile existente nu sprijină profilaxia cu medicamente antiepileptice la pacienții cu tumori cerebrale, inclusiv metastaze (Clasă I). Eficiența medicamentelor antiepileptice administrate profilactic (fenitoin, fenobarbital, acid valproic) în prevenirea primei crize epileptice a fost investigată în doisprezece studii, fie randomizate controlate, fie de cohortă, însă nici unul nu a demonstrat eficacitate [14]. Pacienții cu tumori cerebrale au avut extrem de frecvent niveluri subterapeutice de anticonvulsivante, iar severitatea efetelor adverse a fost mai mare (20-40%) în comparație cu populația generală care primește antiepileptice, probabil datorită interacțiunilor medicamentoase (Clasă II). Fenitoinul, carbamazepina și fenobarbitalul stimulează sistemul citocromului P450 și accelerează metabolismul corticosteroizilor și al agenților chimioterapici de tip nitrozouree, paclitaxel, ciclofosfamidă, topotecan, irinotecan, tiothepa, adriamicină și metotrexat, reducându-le astfel eficacitatea. Rolul anticonvulsivantelor administrate profilactic rămâne să fie investigat la unele subgrupuri de pacienți cu risc crescut de a dezvolta crize epileptice, cum ar fi cei cu melanom metastatic, leziuni hemoragice și metastaze multiple. Pentru pacienții care au suferit o intervenție neurochirurgicală, eficacitatea profilaxiei nu a fost demonstrată [15] (Clasă II). Eficacitatea medicamentelor antiepileptice noi (levetiracetam, topiramat, gabapentin, oxcarbazepină și lamotrigină) în controlul crizelor epileptice nu a fost investigată extensiv.

Terapia anticoagulantă este tratamentul standard recomandat pentru tromboembolismul venos acut la pacienții cu cancer. Pentru terapia inițială, heparinele cu greutate moleculară mică administrate subcutanat (HGMM) sunt la fel de eficiente și de sigure ca și heparina nefracționată (HNF) administrată intravenos [16] (Clasă I). HGMM sunt mai eficiente decât tratamentul anticoagulant oral (warfarină) în prevenția recurenței tromboembolismului venos la pacienții cu cancer [17] (Clasă I). Durata tratamentului anticoagulant nu a fost specific investigată la pacienții cu cancer. Tratamentul profilactic, fie cu HNF, fie cu HGMM, reduce riscul de tromboembolism venos la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale majore pentru neoplasm (Clasă II).

Tratamentul metastazei cerebrale unice

Tratamentul chirurgical

Tratamentul prin rezecție chirurgicală urmată de Radioterapie Cerebrală Globală (RCG) ("Whole–brain radiotherapy") a fost comparat cu tratamentul doar prin RCG în 3 studii clinice randomizate [18-20]. Primele două studii au arătat un beneficiu în supraviețuirea pacienților care au primit tratamentul combinat (supraviețuire mediană de 9-10 luni vs. 3-6 luni). În studiul Patchell, pacienții tratați chirurgical au avut o rată mai mică de recidive locale (20% vs. 52 %) și un timp mai lung de independență funcțională. Cel de-al treilea studiu, care a inclus mai multi pacienți cu o boală sistemică activă și cu un scor scăzut la statusul de performanță Karnofsky, nu a arătat nici un beneficiu prin adăugarea tratamentului chirurgical. Astfel, există dovezi de clasă I ce arată că beneficiul rezecției

chirurgicale în termeni de supraviețuire este limitat la subgrupul de pacienți cu boală sistemică controlată și cu status de performanță bun. Rezecția chirurgicală permite în cazul majorității pacienților ameliorarea imediată a simptomelor de hipertensiune intracraniană, diminuarea deficitelor neurologice focale și a crizelor, precum și reducererea rapidă a dozelor de corticosteroizi. Sistemele contemporane de ghidaj imagistic, ca IRM-ul funcțional preoperator, neuronavigația intraoperatorie și mapping-ul cortical, permit rezecția macroscopică totală a metastazelor cerebrale, cu o morbiditate mai mică [21]. Rezecția combinată a unei metastaze cerebrale unice și a unui carcinom pulmonar sincron cu alt tip de celule decât cele mici (în stadiile I și II) duce la o supraviețuire mediană de cel puțin 12 luni, 10-30% din pacienți supraviețuind 5 ani [22] (Clasă III). La pacienții cu recidivă locală și status funcțional bun, reintervenția chirurgicală permite o ameliorare a simptomelor neurologice și o prelungire a supraviețuirii [21] (Clasă III).

Diseminarea leptomeningeală (DLM) poate fi o complicație, în special la pacienții cu metastaze localizate în fosa posterioară [23].

Radiochirurgia stereotaxică

Radiochirurgia stereotaxică (RCS) permite administrarea unei doze unice mari de radiație asupra unei ținte cu diametrul maxim de 3-3,5 cm, prin folosirea "gamma-knife" (surse de cobalt multiple) sau a acceleratorului linear (Linac) printr-un dispozitiv de stereotaxie. Posibilitatea reducerii rapide a dozei, specifică RCS, minimizează riscul de lezare a țesutului nervos normal înconjurător. Majoritatea metastazelor cerebrale reprezintă o țintă ideală pentru RCS datorită dimensiunilor mici, formei sferice și marginilor patologice și radiografice bine definite [24]. Doza este invers proporțională cu volumul și diametrul tumorii [25]. Pentru pacienții cu metastaze cerebrale nou diagnosticate s-au raportat o diminuare a simptomelor, un control local al tumorii la un an (definit ca micșorare sau încetare a creșterii dimensiunii) de aproximativ 80-90% și o supraviețuire mediană de 6-12 luni [26] (Clasă II). Metastazele tumorilor radiorezistente, cum ar fi melanomul, carcinomul renal și cancerul de colon, răspund la RCS la fel de bine ca și metastazele tumorilor radiosensibile [27]. Radiochirurgia permite tratamentul metastazelor cerebrale cu aproape orice localizare, inclusiv trunchiul cerebral [28]. Tipul de procedură radiochirurgicală, bazată fie pe gamma-knife, fie pe Linac, nu are impact asupra rezultatelor. RCS combinată cu RCG (potențare radiochirurgicală) este superioară monoterapiei cu RCG în privința supraviețuirii [29] (Clasă II). Supraviețuirea după radiochirurgie este comparabilă cu cea obținută după chirurgie [30, 31] (Clasă II). RCS este mai puțin invazivă și poate fi realizată în regim ambulatoriu, oferind astfel avantaje suplimentare de cost-eficiență comparativ cu chirurgia; pe de altă parte, pacienții cu leziuni mari pot necesita administrare cronică de corticosteroizi. Radiochirurgia este eficientă pentru pacienții cu metastaze cerebrale recidivate după RCG [25] (Clasă II).

Complicații acute (precoce) și cronice (tardive) ale radiochirurgiei metastazelor cerebrale sunt raportate la aproximativ 10-40% din pacienți, complicațiile serioase fiind rare [32]. Reacțiile acute (datorate edemului) apar mai frecvent în primele 2 săptămâni de la tratament și includ cefalee, greață și vărsături, accentuarea deficitelor neurologice preexistente și crize epileptice. Aceste reacții sunt în general reversibile la tratamentul cu corticosteroizi. Complicațiile cronice constau în hemoragie și radionecroză (1-17%) și

necesită reintervenție chirurgicală la până la 4% din pacienți. Progresia tumorală nu poate fi diferențiată radiologic de creșterea tranzitorie a dimensiunilor leziunii iradiate, cu creșterea edemului cerebral și a efectului de masă, cu sau fără radionecroză; FdG-PET (PET cu fluorodeoxiglucoză) [33] și spectroscopia IRM [34] pot furniza informații adiționale.

Radioterapia cerebrală globală ca metodă unică de tratament

Supraviețuirea mediană după folosirea exclusivă a RCG este de 3-6 luni. Diferite regimuri de fracționare a dozelor, ce variază de la 20Gy într-o săptămână la 50Gy în 4 săptămâni, duc la rezultate comparabile [35,36] (Casă II). În faza inițială a terapiei pot să apară greață, vărsături, cefalee, febră și accentuarea tranzitorie a simptomelor neurologice.

Radioterapia cerebrală globală după chirurgie sau radiochirurgie (RCG adjuvantă)

Necesitatea RCG adjuvante după rezecția chirugicală completă sau radiochirurgie rămâne o problemă controversată; rațiunea ei este aceea de a distruge depozitele metastatice microscopice situate la nivelul sediului original al tumorii sau la distanță de acesta. Caracterul consumator de timp al terapiei fracționate, efectul potențial neurotoxic pe termen lung precum și disponibilitatea unor tratamente eficiente "de salvare" ("salvage treatments" [1]) în cazul recurențelor constituie argumente împotriva RCG [37], în timp ce impactul negativ asupra funcțiilor sistemului nervos central (neurologice și neurocognitive) în cazul omiterii RCG inițiale și incertitudinea privind eficiența terapiilor "de salvare" constituie argumente în favoarea RCG [38]. Există trei studii randomizate [39-41] care arată că omisiunea RCG după intervenția chirurgicală sau RCS la pacienții cu metastaze cerebrale nou diagnosticate duce la un control semnificativ mai slab al bolii, evidențiat imagistic prin IRM, atât local cât și la distanță de leziunea inițială, deși nu afectează supraviețuirea globală și nici perioada de supraviețuire cu independență funcțională (Clasă I). RCG poate cauza reacții adverse precoce (oboseală, alopecie, disfuncția trompei lui Eustachio) și neurotoxicitate tardivă. Supraviețuitorii pe termen lung după RCG dezvoltă frecvent modificări radiologice pe imaginile CT sau IRM cerebral, incluzând atrofie corticală, hidrocefalie și hiperintensități ale substanței albe periventriculare pe secvențele T2 și FLAIR. Până la 11% din pacienții ce primesc regimuri hipofracționate de radioterapie (cantitatea fracțiilor de 4-6Gy) [42] au simptome clinice de tipul tulburărilor de memorie ce progresează până la demență, tulburărilor de mers de tip frontal și incontinenței urinare. Per total, exceptând riscul de demență secundară fracțiunilor mari de RCG, incidența reală a disfuncției cognitive după tratamentele convenționale (30Gy în 10 fracțiuni) nu este bine stabilită, chiar dacă deteriorarea funcțiilor neurocognitive la supraviețuitorii pe termen lung (până la 36 de luni) nu a putut fi neglijată [43].

Identificarea pacienților cu riscuri diferite de a dezvolta o recidivă tumorală cerebrală ar putea fi extrem de importantă pentru definirea celei mai potrivite scheme inițiale de tratament [44].

---

[1] "salvage therapy" (engl.) = un regim terapeutic, de obicei bazat pe medicamente, la care se recurge atunci când metodele terapeutice de elecție nu au fost eficiente

Formele locale de radioterapie ar putea fi o alternativă la RCG după rezecția metastazei inițiale deoarece ele țintesc cea mai frecventă localizare a recidivei tumorale reprezentată de cavitatea post-rezecție. RCS focalizată pe cavitatea post-rezecție [45] și sistemul „Gliasite Radiation Therapy" (brahiterapie intracavitară cu ^{125}I cu activitate mare) [46] duc la control local, rate de eșec local și rate de supraviețuire în limitele așteptate pentru pacienții aflați în clasele de analiză recursivă de partiționare I și II, tratați fie cu chirurgie + RCG sau RCS, singură sau în asociere cu RCG. Deficitele neurocognitive induse de radiații se pot datora efectului radiațiilor asupra celulelor progenitoare proliferante neuronale din zona subgranulară a hipocampului [47]. "Evitarea conformă" a hipocampului în timpul RCG reprezintă o nouă tehnică ce permite tratamentul majorității regiunilor cerebrale cu doză completă în timp ce doza de radiații pentru hipocamp se menține relativ scăzută [48].

Tratamentul metastazelor cerebrale multiple

Supraviețuirea mediană după folosirea exclusivă a RCG este de 2-6 luni, cu o bună ameliorare paliativă a simptomelor neurologice. În general se administrează cure hipofracționate de radiații, cel mai frecvent 30 Gy în 10 ședințe sau 20 Gy în 5 ședințe. Pentru pacienții cu factori de prognostic nefavorabil se recomandă frecvent doar îngrijire suportivă. Radiochirurgia reprezintă o alternativă la RCG pentru pacienții cu până la 3 metastaze cerebrale. RCG în combinație cu radiochirurgia ameliorează independența funcțională dar nu și supraviețuirea la pacienții cu 2 sau 3 leziuni cerebrale [29] (Clasă I). Dintre noile substanțe radiosensibilizante utilizate în asociere cu RCG standard, motexafin-gadolinium a demonstrat un beneficiu în prelungirea timpului până la progresia semnelor neurologice/neurocognitive la pacienții cu metastaze cerebrale secundare cancerului pulmonar cu alt tip de celule decât cele mici [49] (Clasă II) iar efaproxiralul a arătat un beneficiu în prelungirea supraviețuirii și creșterea calității vieții la pacienții cu metastaze cerebrale secundare cancerului de sân [50] (Clasă II). Atunci când numărul de metastaze cerebrale este limitat (până la trei), leziunile sunt accesibile, pacienții sunt relativ tineri, cu un status neurologic satisfăcător și boala sistemică este controlată, rezecția chirurgicală completă duce la rezultate comparabile cu cele obținute în cazul existenței unei singure leziuni [51] (Clasă III).

Chimioterapia

Agenții chimioterapici sunt eficienți în tratamentul metastazelor cerebrale [30] (Clasă III): metastazele cerebrale sunt adesea la fel de responsive ca și tumora primară și metastazele extracraniene, dar nu întotdeauna răspunsul intracranian este paralel cu cel extracranian; se observă rate de răspuns mai mari atunci când sunt tratați pacienți nou diagnosticați, naivi la chimioterapie. Răspunsul la chimioterapie al metastazelor cerebrale provenite de la cele mai chimiosensibile tumori (carcinom pulmonar cu celule mici, tumori cu celule germinative, limfoame) este similar cu cel observat după radioterapie. Noile medicamentele citotoxice, cum ar fi temozolomida, capecitabina și fotemustina, pot fi utile la pacienții cu metastaze cerebrale secundare neoplasmelor pulmonare, de sân și respectiv melanoamelor. Combinarea radioterapiei cu chimioterapia poate îmbunătăți rata de răspuns

și/sau supraviețuirea fără semne de progresie a bolii, dar nu și supraviețuirea globală [52,53] (Clasă I).

Chimioterapia locală după rezecția chirurgicală (burete Gliadel) poate să reducă riscul de recidivă locală [54] (Clasă III).

Terapiile țintite

Terapiile cu țintă moleculară au fost investigate din ce în ce mai mult în ultimii ani la pacienții cu metastaze cerebrale [55]. Metastazele cerebrale secundare cancerului pulmonar cu alt tip de celule decât cele mici pot să răspundă la inhibitorii receptorului factorului de creștere epidermal (EGFR) gefitinib și erlotinib [56,57] (Clasă III). Ca și în cazul bolii extracraniene, răspunsul metastazelor cerebrale la inhibitorii EGFR pare să depindă de prezența anumitor mutații ale EGFR [58]. Inhibitorul dual de EGFR și tirozin kinază HER-2 lapatinib a dovedit o activitate modestă într-un studiu recent de fază II cu pacienți cu neoplasm mamar, HER-2 pozitivi și metastaze cerebrale tratați prin chimioterapie sistemică bazată pe trastuzumab și RCG [59] (Clasă III).

Recomandări

Diagnostic

- Trebuie întotdeauna suspectată prezența metastazelor cerebrale atunci când apar simptome și/sau semne neurologice la un pacient cunoscut cu cancer sistemic. Se recomandă efectuarea unei anamneze atente și unui examen clinic complet, cu cercetarea atentă a prezenței/activității bolii sistemice și evaluarea stării fizice generale (estimarea statusului de performanță) *(RBP)*.
- Examinarea prin CT este inferioară examinării prin IRM (Nivel B), dar este suficientă atunci când prin această examinare se observă metastaze cerebrale multiple.
- Examenul IRM cu substanță de contrast este indicat atunci când: (a) se iau în considerare chirurgia sau radiochirurgia pentru una sau două metastaze descoperite la examenul CT cu substanță de contrast, la pacienți cu SPK ≥70; (b) examenul CT cu substanță de contrast este negativ dar anamneza este puternic sugestivă pentru prezența metastazelor cerebrale la un pacient cu boală malignă diagnosticată; (c) examenul CT nu este concludent pentru excluderea leziunilor non-neoplazice (abcese, infecții, boli demielinizante și leziuni vasculare) *(RBP)*.
- Examenul IRM cu secvențe de difuzie este util pentru diagnosticul diferențial al leziunilor cu priză inelară de contrast (Nivel C).
- Examenul EEG este indicat atunci când există suspiciunea de epilepsie dar nu există certitudinea clinică (*RBP*).
- Examenul histopatologic (obținut prin chirurgie stereotaxică sau deschisă) este indicat atunci când: (a) tumora primară este necunoscută; (b) cancerul sistemic este bine controlat și pacientul este un supraviețuitor de lungă durată; (c) leziunile evidențiate de examenul IRM nu au aspect tipic de metastaze cerebrale; (d) există suspiciunea clinică de abces cerebral (febră, sindrom meningeal) (Nivel B). La pacienții cu tumoră primară necunoscută, examenul CT toracic/abdominal și mamografia sunt recomandate, dar o evaluare extensivă ulterioară nu este indicată în absența simptomelor specifice sau a indiciilor oferite de biopsia cerebrală *(RBP)*. Examenul FDG-PET poate fi util pentru detectarea tumorii primare *(RBP)*. Examenul histopatologic al metastazei cerebrale pot furniza informații valoroase, indicând un organ probabil de origine a metastazei și ghidând planul ulterior de diagnostic țintit: cu privire la acest aspect este utilă impregnarea imunohistochimică pentru detecția antigenelor

cu specificitate tisulară/de organ/sau tumorală *(RBP)*.

- Citologia lichidului cefalorahidian şi examenul IRM medular cu substanță de contrast sunt necesare atunci când se suspectează coexistența unei meningite carcinomatoase *(RBP)*.

Tratamentul suportiv

- Dexametazona este corticosteroidul de elecție iar administrarea de două ori pe zi este suficientă *(RBP)*. Dozele inițiale nu trebuie să depășească 4-8 mg pe zi, dar pacienții cu simptomatologie severă, incluzând aici alterarea stării de conştiență sau alte semne de hipertensiune intracraniană, pot beneficia de doze mai mari (≥16 mg pe zi) (Nivel B). O tentativă de reducere a dozei trebuie făcută în prima săptămână de la inițierea tratamentului; dacă este posibil, steroizii trebuie eliminați în primele 2 săptamâni de la inițierea tratamentului. Dacă eliminarea completă nu este posibilă, trebuie păstrată cea mai mică doză eficientă. Pacienții asimptomatici nu necesită corticosteroizi. Corticosteroizii pot reduce efectele secundare acute ale radioterapiei. Toate acestea sunt *Recomandări de bună practică medicală*.

- Anticonvulsivantele nu trebuie prescrise profilactic (Nivel A). Pentru pacienții care prezintă crize epileptice şi necesită tratament concomitent cu agenți chimioterapici, trebuie evitate medicamentele antiepileptice cu efect inductor enzimatic (Nivel B).

- Pentru pacienții cu tromboembolism venos, HGMM sunt eficiente şi bine tolerate, atât pentru tratamentul inițial cât şi pentru profilaxia secundară (Nivel A). Tratamentul anticoagulant este recomandat pentru o durată de 3 până la 6 luni *(RBP)*. Se recomandă tratament profilactic pentru pacienții programați pentru intervenție chirurgicală (Nivel B).

Tratamentul metastazei cerebrale unice

- Trebuie luată în considerare rezecția chirurgicală la pacienții cu metastază cerebrală unică, cu localizare accesibilă, mai ales atunci când are dimensiuni mari, efect de masă considerabil şi cauzează hidrocefalie obstructivă *(RBP)*. Tratamentul chirurgical se recomandă atunci când boala sistemică este controlată/absentă şi când Scorul de Performanță Karnofsky este ≥ 70 (Nivel A). Atunci când este posibilă rezecția combinată a unei metastaze cerebrale solitare şi a unui carcinom pulmonar cu alt tip de celule decât cele mici (stadiul I şi II), tratamentul chirurgical al metastazei cerebrale trebuie efectuat primul, cu un interval de timp între cele două intervenții chirurgicale de maxim 3 săptămâni *(RBP)*. Pacienții cu boală sistemică diseminată dar controlabilă (ex. metastaze osoase datorate unui cancer mamar) sau cu tumoră primară radiorezistentă (melanom, carcinom renal) pot beneficia de tratament chirurgical *(RBP)*. Tratamentul chirurgical al recidivei este util în cazuri selecționate (Nivel C).

- Radiochirurgia stereotaxică ar trebui luată în considerare la pacienții cu metastaze cu un diametru ≤ 3-3,5 cm şi/sau localizate în arii corticale manifeste clinic, ganglionii bazali, trunchiul cerebral sau la cei cu alte comorbidități ce împiedică tratamentul chirurgical (Nivel B). Radiochirurgia stereotaxică poate fi eficientă în tratamentul recidivelor după radioterapie (Nivel B).

- RCG ca monoterapie este terapia de elecție pentru pacienții cu boală sistemică activă şi/sau status de performanță scăzut şi ar trebui folosite regimuri hipofracționate, cum ar fi 30Gy în 10 şedințe sau 20Gy în 5 şedințe (Nivel B). Pentru pacienții cu status de performanță scăzut poate fi folosit doar tratamentul suportiv (*RBP*).

- După tratament chirurgical sau radiochirurgical, în cazul bolii sistemice absente/controlate şi scor de performanță Karnofsky ≥ 70 există următoarele opțiuni: fie oprirea RCG adjuvante dacă se efectuează o supraveghere atentă cu examen IRM (la fiecare 3-4 luni); fie administrarea RCG precoce cu fracțiuni de 1,8-2 Gy până la o doză totală de 40-55Gy pentru a evita neurotoxicitatea tardivă *(RBP)*.

Tratamentul metastazelor cerebrale multiple

- Pentru pacienții cu până la 3 metastaze cerebrale, status de performanță bun (SPK ≥ 70) şi boală sistemică controlată, radiochirurgia stereotaxică reprezintă o alternativă la RCG (Nivel B), în timp ce

rezecția chirurgicală este o opțiune în cazuri selecționate (Nivel C).

- Pentru pacienții cu mai mult de 3 metastaze cerebrale, RCG cu regimuri hipofracționate reprezintă tratamentul de elecție (Nivel B), iar pentru pacienții cu status de performanță scăzut poate fi recomandat doar tratament suportiv *(RBP)*.

Chimioterapia

- Chimioterapia poate fi tratamentul inițial pentru pacienții cu metastaze cerebrale secundare unor tumori chimiosensibile, cum ar fi carcinomul pulmonar cu celule mici, limfoamele, tumorile cu celule germinative și cancerul mamar, în special la pacienții asimptomatici, chimio-naivi sau dacă o schemă eficientă de chimioterapie a tumorii primare este încă disponibilă *(RBP)*.

Terapiile țintite

- Terapiile țintite pot fi administrate pacienților cu recidive ale metastazelor cerebrale după radioterapie *(RBP)*.

Conflicte de interese

Nici un membru al grupului de lucru, inclusiv președintele acestuia, nu au raportat conflicte de interese.

Bibliografie

1. Caspar L, Scott C, Rotman M, *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.
2. Sperduto PW, Berkey B, Caspar LE, *et al.* A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1960 patients in the RTOG database, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70: 510-4.
3. Meyers CA, Smith JA, Bezjak A. Neurocognitive function and progression in patients with brain metastases treated with whole brain radiation and motexafin gadolinium: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2004; 22:157-65.
4. Ruda R, Borgognone M, Benech F, Vasario E, Soffietti R. Brain metastases from unknown primary tumor. *J Neurol* 2001;248:394-8.
5. Brainin M, Barnes M, Baron JC, *et al.* Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces - revised recommendations 2004. *Eur J Neurol* 2004;11:577-81.
6. Schellinger PD, Meinck HM, Thron A. Diagnostic accuracy of MRI compared to CT in patients with brain metastases. *J Neurooncol* 1999;44:275-81.
7. Sze G, Johnson C, Kawamura Y, *et al.* Comparison of single-and triple-dose contrast material in the MR screening of brain metastases. *AJNR* 1998;19:821-8.
8. Desprechins B, Stadnik T, Koerts G, *et al.* Use of diffusion-weighted MR imaging in the differential diagnosis between intracerebral necrotic tumors and cerebral abscesses. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20:1252-7.
9. Hartmann M,]ansen O, Heiland S, *et al.* Restricted diffusion within ring enhancement is not pathognomonic for brain abscess. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:1738-42.
10. Van de Pol M, van Aalst VC, Wilmink JT, Twijnstra A. Brain metastases from an unknown primary tumor: which diagnostic procedures are indicated? *J Neurol Neurosurg Psychi-atr* 1996;61:321-3.
11. Klee B, Law I, Hoigaard L, Kosteljanetz M. Detection of unknown primary tumours in patients with cerebral metastases using whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Eur J Neurol* 2002;9:657-62.
12. 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* 1996;44:675-80.
13. Cairncross JG, Posner JB. The management of brain metastases. In: Walker MD (ed.) *Oncology of the Nervous System* Boston: Martinus Nijhoff, 1983; pp. 342-77.
14. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, *et al.* Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000;54:1886-93.
15. Kuijlen JM, Teernstra OP, Kessels AG, Herpers MJ, Beuls EA. Effectiveness of antiepileptic prophylaxis used with supratentorial craniotomies: a meta-analysis. *Seizure* 1996; 5:291-8.
16. Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, Hastie TJ, Garber AM. Low-molecular-weight heparins compared with unfraction-ated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 1999;130:800-9.
17. Lee AY, Levine MN, Baker RI, *et al.* Low-molecular-weight heparin versus coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in cancer. *N Engl J Med* 2003;349:146-53.
18. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, *et al. A* randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990;322:494-500.
19. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, *et al.* Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 1993;33:583-90.
20. Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, *et al.* A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer* 1996;78:1470-6.
21. Vogelbaum MA, Suh JH. Resectable brain metastases. *J Clin Oncol* 2006;24:1289-94.
22. Kelly K, Bunn PA. It is time to reevaluate our approach to the treatment of brain metastases in patients with non-small cell lung cancer? *Lung Cancer* 1998;20:85-91.
23. Suki D, Abouassi H, Patel AJ, *et al.* Comparative risk of leptomeningeal disease after resection or stereotactic radiosurgery for solid tumor metastasis to the posterior fossa. *J Neurosurg* 2008;108:248-57.
24. Baumert BG, Rutten I, Dehing-Oberije C, *et al.* A pathology-based substrate for target definition in radiosurgery of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:187-94.
25. Shaw E, Scott C, Souhami L, *et al.* Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:291-8.
26. Mehta MP, Tsao MN, Whelan TJ, *et al.* The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63: 37-46.
27. Manon R, O'Neill A, Knisely J, *et al.* Phase II trial of radiosurgery for one to three newly diagnosed brain metastases from renal cell carcinoma, melanoma, and sarcoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study (E 6397). *J Clin Oncol* 2005;23:8870-6.
28. Fuentes S, Delsanti C, Metellus P, *et al.* Brainstem metastases: management using gamma knife radiosurgery. *Neurosurgery* 2006;58:37-42.
29. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, *et al.* Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG randomised trial. *Lancet* 2004; 363:1665-72.
30. Soffietti R, Costanza A, Laguzzi E, Nobile M, Ruda R. Radiotherapy and chemotherapy of brain metastases. *J Neuro-Oncol* 2005;75:1-12.
31. Rades D, Kueter JD, Veninga T, Gliemroth J, Schild SE, Whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery (WBRT+SRS) versus surgery plus whole brain radiotherapy (OP+WBRT) for 1-3 brain metastases: results of a matched pair analysis. *Eur J Cancer* 2009;45:400-4.
32. Williams BJ, Suki D, Fox BD, *et al.* Stereotactic radiosurgery for metastatic brain tumors: a comprehensive review of complications. *J Neurosurg* 2009;111:439-48.
33. Chao ST, Suh JH, Raja S, Lee SY, Barnett G. The sensitivity and specificity of FDG PET in distinguishing recurrent brain tumor from radionecrosis in patients treated with stereotactic radiosurgery. *Int J Cancer* 2001;96:191-7.
34. Rock JP, Scarpace L, Hearshen D, *et al.* Associations among magnetic resonance spectroscopy, apparent

diffusion coefficients, and image-guided histopathology with special attention to radiation necrosis. *Neurosurgery* 2004;54: 1111-7.
35. Borgelt BB, Gelber RD, Kramer S, *et al.* The palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980;6:1-9.
36. Hoskin PJ, Brada M. Radiotherapy for brain metastases. *Clin Oncol* 2001;13:91-4.
37. Sneed PK, Suh JH, Goetsch SJ, *et al.* A multi-institutional review of radiosurgery alone vs. radiosurgery with whole brain radiotherapy as the initial management of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:519-26.
38. Regine WF, Huhn JL, Patchell RA, *et al.* Risk of symptomatic brain tumor recurrence and neurologic deficit after radiosurgery alone in patients with newly diagnosed brain metastases: results and implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:333-8.
39. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, *et al.* Postoperative radiotherapy in the treatment of single brain metastases to the brain. *JAMA* 1998;280:1485-9.
40. Aoyama H, Shirato H, Tago M, *et al.* Stereotactic radiosurgery plus wholebrain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:2483-91.
41. Muller RP, Soffietti R, Abacioglu MU, *et al.* Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of 1-3 cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol* 2009; 27:89s.
42. De Angelis LM, Delattre JY, Posner JB. Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology* 1989;39:789-96.
43. Aoyama H, Tago M, Kato N, *et al.* Neurocognitive function of patients with brain metastasis who receieved either whole brain radiotheraphy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68: 1388-95.
44. Sawrie SM, Guthrie BL, Spencer SA, *et al.* Predictors of distant brain recurrence for patients with newly diagnosed brain metastases treated with stereotactic radiosurgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;70:181-6.
45. Soltys SG, Adlwer JR, Lipani JD, *et al.* Stereotactic radiosurgery of the postoperative resection cavity for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;70:187-93.
46. Rogers LR, Rock JP, Sills AK, *et al.* Results of a phase II trial of the GliaSite Radiation Therapy System for treatment of newly diagnosed, resected single brain metastases. *J Neurosurg* 2006;105:375-84.
47. Monje ML, Palmer T. Radiation injury and neurogenesis. *Curr Opin Neurol* 2003;16:129-34.
48. Gutierrez AN, Westerly DC, Tome WA, *et al.* Whole brain radiotherapy with hippocampal avoidance and simultaneously integrated brain metastases boost: a planning study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:589-97.
49. Mehta MP, Shapiro WR, Phan SC, *et al.* Motexafin gadolinium combined with prompt whole brain radiotherapy prolongs time to neurologic progression in non-small-cell lung cancer patients with brain metastases: results of a phase III trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:1069-76.
50. Scott C, Suh J, Stea B, *et al.* Improved survival, quality of life, and quality-adjusted survival in breast cancer patients treated with efaproxiral (Efaproxyn) plus whole-brain radiation therapy for brain metastases. *Am J Clin Oncol* 2007;30:580-7.
51. Pollock BE, Brown PD, Foote RL, *et al.* Properly selected patients with multiple brain metastases nray ttenefit from aggressive treatment of their intracranial disease. *J Neuro Oncol* 2003;61:73-80.
52. Antonadou D, Paraskevaidis M, Sarris G, *et al.* Phase 2 randomized trial of temozolomide and concurrent radiotherapy in patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2002;20:3644-50.
53. Verger E, Gil M, Yaya R, *et al.* Temozolomide and concomitant whole brain radiotherapy in patients with brain metastases: a phase 2 trial. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2005;61:185-91.
54. Ewend MG, Brem S, Gilbert M, *et al.* Treatment of single brain metastasis with resection, intracavity carmustine polymer wafers, and radiation therapy is safe and provides excellent local control. *Clin Cancer Res* 2007;13:3637-41.
55. Soffietti R, Ruda R, Trevisan E. Brain metastases: current management and new developments. *Curr Opin Oncol* 2008;20:676-84.

56. Ceresoli G, Cappuzzo F, Gregorc V, Bartolini S, Crino L, Villa E. Gefitinib in patients with brain metastases from non-small cell lung cancer: a prospective trial. *Ann Oncol* 2004;15:1042-7.
57. Fekrazad MH, Ravindranathan M, Jones DV Jr. Response of intracranial metastases to erlotinib therapy. *J Clin Oncol* 2007;25:5024-6.
58. Shimato S, Mitsudomi T, Kosaka T, *et al.* EGFR mutations in patients with brain metastases from lung cancer: association with the efficacy of gefitinib. *Nenrooncology* 2006;8:137-44.
59. Lin NU, Dieras V, Paul D, *et al.* Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15: 1452-9.