

Tratamentul chirurgical al metastazelor cerebrale unice

L. Dănăilă, M. Radoi, L. Ciocan, F. Ștefănescu

Clinica de Neurochirurgie, Institutul Național de Neurologie și Neurochirurgie București, România

Rezumat

Statisticile neurochirurgicale recente indică metastazele cerebrale ca fiind cea mai des întâlnită formațiune tumorală intracerebrală. În acest context, studiul și managementul terapeutic al metastazelor cerebrale unice devine o problemă de primă importanță pentru neurochirurg, în lupta de a obține o supraviețuire cât mai îndelungată a pacienților și o calitate a vieții acestora cât mai bună. Lucrarea prezentată, asupra tratamentului chirurgical al metastazelor cerebrale unice, s-a canalizat pe urmărirea datelor care pun în lumină cel mai bine eficiența unei metode terapeutice: date de supraviețuire generală sau funcție de neoplasmul primar, date privind mortalitatea și cauzele acesteia, precum și corelația între durata supraviețuirii și cauza decesului, date privind recidiva tumorală, date privind complicațiile postoperatorii și starea neurologică postoperatorie. Studiul prezent a analizat retrospectiv un lot de 320 pacienți, cu metastaze cerebrale unice, operați în perioada 2001-2010. Media de supraviețuire generală a pacienților cu metastaze cerebrale unice din acest studiu a fost de 9,64 luni, indiferent de tipul histologic al neoplasmului primar. Aceste date concordă cu cele din majoritatea seriilor neurochirurgicale care indică o medie a supraviețuirii de 10 luni. S-a observat că media de supraviețuire cea mai lungă a fost în cazul pacienților care au decedat de cauză neurologică (12,54 luni) și cea mai redusă în cazul pacienților care au decedat din cauza diseminării bolii sistemice (5,08

luni). Starea neurologică preoperatorie bună, efectuarea unui tratament complet, chirurgical urmat de radioterapie și/sau chimioterapie, precum și un control terapeutic bun al neoplasmului primar, au fost factorii determinanți în obținerea unei supraviețuiri cât mai îndelungate și a unui risc cât mai redus de producere a diseminării sistemice.

Cuvinte cheie: metastaze cerebrale unice, tratament chirurgical, rate de supraviețuire, recidiva metastazei

Abstract

Surgical treatment of single brain metastases

Recent neurosurgical statistics indicate brain metastases as the most frequent intracerebral tumor. Under these circumstances, single brain metastases study and therapeutic management represent a major problem for a neurosurgeon and his efforts to prolong the patient survival rate and improve their quality of life. This study of the surgical treatment of single brain metastases has focused on a survey of the data which highlight most accurately the efficiency of a therapeutic method: general survival data or survival data function of primary neoplasm, mortality rate and causes, data regarding the connection between survival rate and death cause, tumor relapse rate, post surgery complications and post surgery neurological status. This study has surveyed a group of 320 patients presenting single brain metastases, which have been subject to surgery between 2001-2010. Median general survival rate for the patients with single brain metastases in this group was 9.64 months, regardless of the histologic type of the primary neoplasm. These data complies with other studies in the most majority of neurosurgical series which indicate a median

Correspondență:

Dr. Radoi Mugurel
Clinica de Neurochirurgie
Institutul Național de Neurologie și Neurochirurgie
București, România
E-mail: muguradai@yahoo.com

survival of 10 months. The study clearly showed that the longest median survival rate was noticed in case of patients with a neurological death cause (12.54 months) and the shortest in case of patients deceased due to the systemic disease dissemination (5.08 months). A good neurological state prior to surgery, administering a complete surgical treatment, followed by radiotherapy and/or chemotherapy, as well as a good therapeutic control of the primary neoplasm are the decisive factors in obtaining the longest survival rate and the lowest risk in triggering systemic dissemination.

Key words: single brain metastases, surgical treatment, survival rates, recurrences

Introducere

Incidența metastazelor cerebrale a fost mult timp subestimată. După majoritatea studiilor recente, din ultimii ani, ele par a fi cele mai frecvente tumori cerebrale, cu o incidență de aproximativ 12 cazuri la 100.000 persoane per an (1). În funcție de diverse studii, între 25% și 35% din persoanele cu cancer vor dezvolta metastaze cerebrale (2). De asemenea, diverse serii neurochirurgicale au arătat că frecvența intervențiilor chirurgicale pentru metastazele cerebrale a crescut de la 3.5% la 12% (Kehrli P.) (3). Date de epidemiologie, cum ar fi, prezența altor diseminări sistemice sau intervalul de timp între descoperirea cancerului primitiv și apariția metastazelor cerebrale, sunt considerate a fi importante pentru selecția pacienților ce vor fi supuși unui tratament neurochirurgical. La 6-8% din pacienții cu metastaze cerebrale, neoplasmul primar rămâne necunoscut până la decesul pacientului (Gorgan M, Bucur N, și colab, 2011) (4).

Metastazele cerebrale pot fi localizate oriunde la nivelul sistemului nervos central. Două treimi din metastaze sunt parenchimatoase, celelalte rămânând în spațiul extracerebral. Cel mai frecvent sunt localizate supratentorial (aproximativ 2/3 – 3/4 din metastazele cerebrale), îndeosebi la nivelul lobilor frontali și parietal. În general, se consideră că sex ratio este de 1. Diferențele în ceea ce privește incidența preponderentă a unui anumit tip de cancer la unul din cele două sexe, se reflectă în incidența crescută a metastazelor aceluși cancer la sexul respectiv. Principalele cancere care determină metastaze cerebrale sunt: cancerul pulmonar, cancerul de sân, melanomul și cancerul renal. Cancerul pulmonar reprezintă cea mai frecventă cauză de metastazare cerebrală la bărbat și ocupă locul doi ca frecvență la femei, după cancerul de sân.

Scopul lucrării îl reprezintă evidențierea factorilor cu rol important în creșterea duratei supraviețuirii la pacienții cu metastază cerebrală unică. Tratamentul chirurgical are un rol decisiv în atingerea acestui deziderat întrucât realizează rezecția macroscopică totală a tumorii, asigură un control local al metastazei pe termen lung și îmbunătățește calitatea vieții pacientului.

Material și Metodă

Este un studiu retrospectiv al unui lot de pacienți cu metastaze cerebrale unice dezvoltate atât în etajul supratentorial, cât și în cel infratentorial, operați în clinica de Neurochirurgie a I.N.N.B.N, în perioada 2001-2010. Studiul a cuprins un număr de 320 de pacienți, operați cu intenție curativă într-un interval de 10 ani, a căror primă internare în clinica noastră a fost cuprinsă în acest interval. Pentru conformitate, am considerat cazurile cu metastază cerebrală unică, drept acele cazuri în care, la prima internare în serviciul nostru, investigațiile imagistice au evidențiat o singură formațiune tumorală cerebrală, indiferent dacă la internările ulterioare pacientul a prezentat recidivă locală, apariția unor noi formațiuni tumorale unice sau a metastazelor multiple.

Datele clinice și imagistice au fost extrase din foile de observație medicală și confruntate cu diagnosticul anatomo-patologic, iar datele despre evoluția postoperatorie au fost obținute din protocoalele operatorii, din foile de observație completate în urma internărilor ulterioare operației și din fișele terapeutice oncologice.

Cei mai importanți parametri care au fost urmăriți în timpul studiului au fost:

- Date privind supraviețuirea postoperatorie
 - supraviețuirea generală
 - supraviețuirea în funcție de neoplasmul primar
- Date privind mortalitatea generală
 - cauze neurologice
 - cauze extraneurologice
 - cauze combinate (neurologice și extraneurologice)
 - cauze necunoascute sau alte cauze
- Date despre recidiva/recurența metastazei
- Date privind mortalitatea postoperatorie
- Date privind starea neurologică postoperatorie

Perioada medie de urmărire a fost de 10,8 luni, de la data tratamentului chirurgical.

Caracteristicile lotului

Lotul studiat a cuprins un număr de 320 de pacienți cu metastaze cerebrale unice, dintre care 197 au fost de sex masculin (61.56%) și 123 de sex feminin (38.44%). În ceea ce privește distribuția pe grupe de vârstă, cele mai mari incidențe s-au găsit în decadele V, VI și VII de viață. Cel mai tânăr pacient din lot a avut 13 ani, iar cel mai vârstnic 79 de ani.

Din punct de vedere al neoplasmului primar, cele mai frecvente metastaze cerebrale au fost date de: pulmon (130 pacienți – 40.62%), sân (39 pacienți – 12.18%), rinichi (23 pacienți – 7.18%), tract digestiv (21 pacienți – 6.56%), melanom (20 pacienți – 6.25%). La momentul intervenției chirurgicale punctul de plecare al metastazelor cerebrale a fost necunoscut la 56 pacienți (17.5%).

Semnele neurologice cel mai des întâlnite au fost reprezentate de: sindromul de hipertensiune intracraniană – HIC (46.46%), epilepsie (28.34%), deficit motor (18.63%), tulburări de câmp vizual (12%), tulburări psihice (9.85%). Tomografia computerizată și imagistica prin rezonanță magnetică au

reprezentat principalele metode imagistice folosite în diagnosticarea pacienților cu metastaze cerebrale.

Tratament

Toți cei 320 de pacienți cu metastaze cerebrale unice au fost operați. Scopul tratamentului chirurgical l-a reprezentat rezecția macroscopică totală a tumorii, în limita zonelor de siguranță neurologică și stabilirea unui diagnostic histologic.

Factorii de care am ținut cont în selecția pacienților au fost următorii:

1. starea neurologică a pacientului (scor Karnofsky);
2. accesibilitatea tumorii (localizarea superficială sau profundă, proximitatea de cortexul elocvent);
3. starea generală a bolnavului (coexistența metastazelor extracraniene și a altor boli asociate).

Din cei 320 de pacienți cu metastaze cerebrale unice operați, repartitia pacienților, funcție de scorul Karnofsky, a fost următoarea:

- scor Karnofsky între 80-100: 128 pacienți (40%)
- scor Karnofsky între 60-80: 176 pacienți (55%)
- scor Karnofsky sub 60: 16 pacienți (5%)

Abordul chirurgical al metastazei s-a făcut în funcție de localizarea ei anatomică.

Pentru o apreciere a stării neurologice postoperatorii am folosit scala prognostică Glasgow (Glasgow Outcome Scale – G.O.S). Aceasta cuprinde 5 grade de apreciere a recuperării neuromotorii:

- Grad 1 – Recuperare bună – deficite minime sau absente; revenire foarte bună.
- Grad 2 – Incapacitate moderată – pacientul are sechele neurologice, dar este independent;
- Grad 3 – Incapacitate severă – semne neuropsihice și neurologice grave; pacientul este dependent dar conștient;
- Grad 4 – Stare negativă – indiferent, nu comunică;
- Grad 5 – Deces.

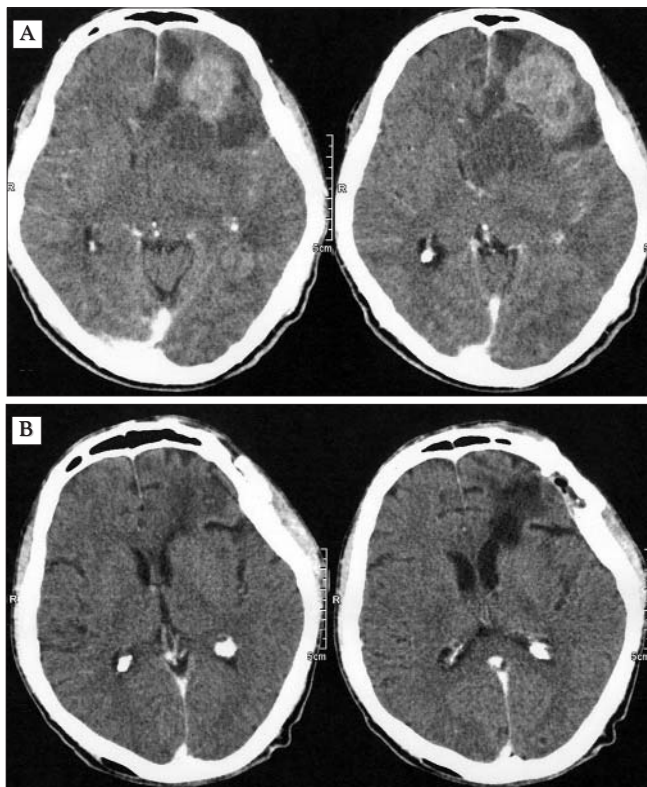


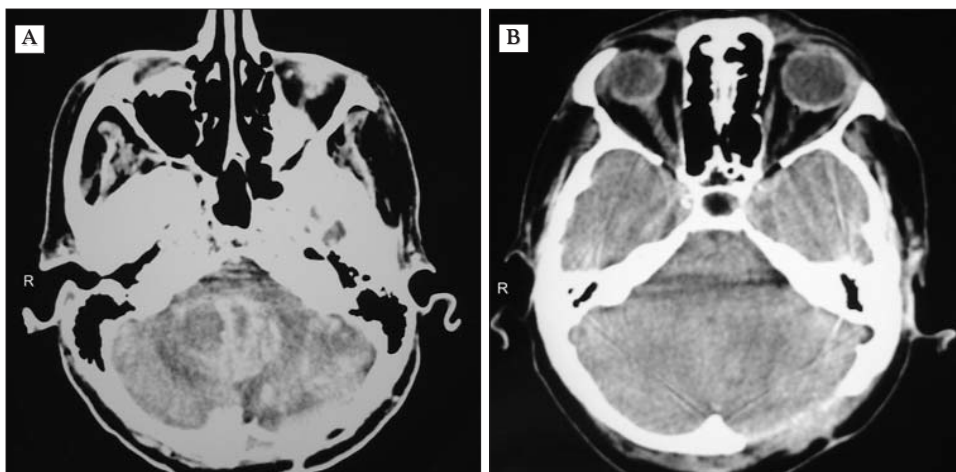
Figura 1. (A) Imagine CT axială cu contrast – preoperator. Pacient în vârstă de 48 de ani, de sex masculin, cu neoplasm pulmonar; operat pentru o metastază cerebrală frontală stângă; (B) Imagine CT axială cu contrast – postoperator la 2 luni; lipsa recidivei tumorale

Rezultate

Supraviețuirea generală

În cazul pacienților cu metastaze cerebrale, la fel ca și pentru orice altă categorie de tumoră cerebrală, cel mai important parametru de cuantificare a eficienței unei anumite atitudini

Figura 2. (A) Imagine CT axială cu contrast - preoperator. Pacient de sex feminin, cu neoplasm de col uterin operat, cu metastază cerebeloasă unică, de dimensiuni mari, extinsă la nivelul ambelor emisfere, cu zonă periferică de necroză intratumorală și captare neomogenă a contrastului, cu efect compresiv asupra ventriculului IV. (B) Imagine CT axială cu contrast – postoperatorie. Imagine postoperatorie, efectuată la controlul de 12 luni, ce arată lipsa recidivei tumorale



Tabelul 1. Supraviețuirea generală a pacienților cu metastază cerebrală unică (320 pacienți)

Nr. luni	Nr. pacienți	Nr. luni	Nr. pacienți	Nr. luni	Nr. pacienți	Nr. luni	Nr. pacienți
1 lună	5	11 luni	26	21 luni	3	31 luni	-
2 luni	10	12 luni	16	22 luni	2	32 luni	1
3 luni	11	13 luni	8	23 luni	2	33 luni	-
4 luni	17	14 luni	13	24 luni	2	34 luni	-
5 luni	21	15 luni	7	25 luni	1	35 luni	-
6 luni	29	16 luni	3	26 luni	2	36 luni	-
7 luni	30	17 luni	5	27 luni	-	37 luni	-
8 luni	37	18 luni	5	28 luni	1	38 luni	1
9 luni	21	19 luni	2	29 luni	-	39 luni	-
10 luni	32	20 luni	5	30 luni	2	40 luni	-

terapeutice îl reprezintă durata supraviețuirii postterapeutice, alături de calitatea vieții pacientului în acest interval de timp. Prezentăm în continuare datele de supraviețuire generală a celor 320 de pacienți cu metastază cerebrală unică operați și, separat, datele pentru fiecare dintre primele 5 neoplazii ce determină metastaze cerebrale. Am folosit termenul de supraviețuire generală pentru a cuprinde atât pacienții care au efectuat cât și cei care nu au efectuat tratament adjuvant post-operator (radioterapie). (Tabelul 1)

Media de supraviețuire generală a pacienților cu metastază cerebrală unică din studiu a fost de 9,64 luni (3086 luni/320 pacienți).

Supraviețuirea funcție de neoplasmul primar

În ceea ce privește supraviețuirea funcție de punctul de pornire al metastazei, aceasta a fost influențată de localizarea și varianta anatomico-patologică a neoplasmului primar. Supraviețuirea cea mai îndelungată, cuantificată ca medie a duratei de supraviețuire, a fost înregistrată la pacienții cu metastaze cerebrale provenite de la cancerul de sân (12,72 luni; 509 luni/40 pacienți) și cancerul renal (19,5 luni; 429 luni/22 pacienți), iar perioadele cele mai scurte la pacienții cu neoplasm pulmonar (8,14 luni; 1066 luni/131 pacienți), melanom malign (9,2 luni; 166 luni/18 pacienți) sau neoplasm digestiv (8,76 luni; 184 luni/21 pacienți). (Tabelul 2)

Durate medii de supraviețuire redusă am întâlnit la pacienții cu metastază cerebrală unică și neoplasm de proată. Pe un număr de 6 pacienți existenți în studiu am înregistrat o medie de supraviețuire de 3,34 luni. Pentru neoplasmele din

sfera genitală, la pacientele de sex feminin cu metastază cerebrală unică am înregistrat ca durate medii de supraviețuire o durată de 7,66 luni, în cazul neoplasmului ovarian și de 10 luni pentru neoplasmul de col uterin. O medie de supraviețuire bună am înregistrat pentru pacienții cu punct de plecare al metastazei un cancer tiroidian, respectiv 15 luni (60 luni/4 pacienți).

Date privind mortalitatea generală

În ceea ce privește cauzele mortalității pentru cei 320 de pacienți operați pentru metastază cerebrală unică, acestea au fost împărțite în:

- cauze neurologice (105 pacienți) – la acești pacienți a putut fi pusă în evidență prezența recidivei sau recurenței tumorale;
- cauze extraneurologice (135 pacienți):
 - progresia cancerului primar (110 pacienți) – majoritatea pacienților acestui grup, 81 de pacienți, nu au prezentat cura chirurgicală/ radioterapeutică/ chimioterapeutică a neoplasmului primar; au predominat pacienții cu neoplasm pulmonar;
 - diseminarea sistemică a cancerului primar (25 pacienți).
- cauze combinate (neurologice + extraneurologice): 21 pacienți, la care s-a înregistrat atât recurența sau recidiva tumorală, cât și progresia cancerului primar;
- cauze necunoscute sau alte cauze: 59 pacienți.

Am stabilit o corelație între durata de supraviețuire și cauza de deces, pentru a observa în ce măsură afecțiunea neurologică

Tabelul 2. Intervalul de supraviețuire a pacienților cu metastază cerebrală unică operați, în funcție de histologia specifică a tumorii primare (pentru principalele 5 neoplazii)

Histologie	Nr. pacienți	Supraviețuirea medie (luni)	Limita de variație (luni)	Supraviețuirea la 1 an (% - nr. pacienți)	Supraviețuirea la 2 an (% - nr. pacienți)
Plămân	131	8,14	1-15	4,5% (6 pac.)	0
Sân	40	12,72	5-30	47,5% (19 pac.)	7,5% (3 pac.)
Melanom	18	9,2	3-15	16% (3 pac.)	0
Rinichi	22	19,5	10-38	86,4% (19 pac.)	18,28% (4 pac.)
Colon	21	8,76	4-18	19% (4 pac.)	0

secundară (metastaza cerebrală) sau cea primară (neoplasmul primar) sau o combinație a acestora, influențează durata supraviețuirii pacienților. Datele au fost următoarele:

Cauză de deces	Supraviețuire medie (luni)
1. Cauză neurologică	12,54
2. Cauză progresie tumorală	7,78
3. Cauză diseminarea bolii sistemice	5,08
4. Cauză combinată	8,14

S-a observat că media de supraviețuire cea mai lungă a fost înregistrată în cazul pacienților care au decedat de o cauză neurologică (recurența metastazei), iar cea mai redusă la pacienții care au decedat din cauza diseminării bolii sistemice.

Date despre recidiva/recurența metastazei

Din cei 320 de pacienți cu metastază cerebrală unică, un număr de 111 au prezentat recidiva locală sau recurența la distanță a metastazelor, reprezentând un procent de 34,68%. Am numit recidivă locală apariția unei noi metastaze în locul celei anterioare îndepărtate chirurgical și recurență la distanță – dezvoltarea unei noi metastaze în alte zone decât în locul primei metastaze îndepărtate chirurgical.

Intervalul mediu de apariție al recidivei locale a fost de 6,9 luni, iar în cazul recurențelor la distanță de 9,4 luni. Pentru toate cele 111 cazuri de recidivă sau recurență a metastazei intervalul mediu de apariție a fost de 8,4 luni. (Tabelul 3)

Date privind mortalitatea postoperatorie

Mortalitatea postoperatorie, decesul survenit în primele 30 de zile de la operație, a fost înregistrat la 6 pacienți, respectiv 1,87% din totalul pacienților. S-au înregistrat 2 decese legate de afecțiunea neoplazică primară și extensia ei sistemică, 3 decese datorate unor complicații sistemice și un deces datorat hemoragiei din patul tumoral și complicațiilor ulterioare ale acesteia.

Date privind starea neurologică postoperatorie

În ceea ce privește evoluția neurologică postoperatorie a pacienților cu metastază cerebrală unică, apreciată după scara prognostică Glasgow (GOS), aceasta a fost după cum urmează:

Grad 1 – 124 pacienți (38,75%)
 Grad 2 – 152 pacienți (47,5%)
 Grad 3 – 29 pacienți (9 %)
 Grad 4 – 9 pacienți (2,81%)
 Grad 5 – 6 pacienți (1,87%)

De notat ca mai mult de 86% din pacienți s-au încadrat în Gradul 1 și 2 al G.O.S, ceea ce reprezintă deficite neurologice minime sau prezența unor sechele neurologice care permit însă pacienților să fie independenți.

Discuții

Pacienții cu metastază cerebrală unică și boală sistemică stabilă sau controlată trebuie supuși unui tratament agresiv, chirurgical sau prin radiochirurgie, cu excepția situațiilor când anumiți factori prognostici, cum ar fi scorul Karnofsky, nu contraindică această schemă terapeutică. Pentru pacienții cu factori de prognostic buni (stare generală foarte bună, boală sistemică mult limitată și un interval de timp îndelungat între dezvoltarea bolii sistemice și apariția metastazei cerebrale), efectuarea unui tratament agresiv și multimodal este pe deplin justificată cu scopul obținerii unei durate a supraviețuirii cât mai îndelungate.

În prezent, chirurgia determină o rată de morbiditate mai mică de 5% și o rată a mortalității de 3% (Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW și colab.)(5). Cauze de morbiditate sunt hematoamele, infecțiile plăgii, pseudomeningocelele și deficitele neurologice, majoritatea tranzitorii. Rezultatele chirurgicale au înregistrat progrese deosebite datorită tehnicilor moderne de neuroanestezie și neuroimagică. Neuronavigația, stereotaxia tip „frameless”, dopplerul intra-operator permit o localizare precisă a tumorii și o excizie completă cu afectarea minimă a țesutului cerebral adiacent. Pentru tumorile profunde, cum ar fi cele intraventriculare sau

Tabelul 3. Distribuția și atitudinea chirurgicală în cazul recidivelor / recurențelor metastazelor

Tipul recidivei	Nr. pacienți	Nr. pacienți operați	Alte observații
1. Recidivă locală	30	24	Toate au fost metastaze unice
2. Recurență la distanță	68		
	44	30	Metastaze unice
a. recurență unică			
b. recurențe multiple	11 pacienți → 2 metastaze	3	Ablația doar a unei singure metastaze
	7 pacienți → 3 metastaze	1	
	6 pacienți → 4 sau mai multe metastaze		Ablația doar a două metastaze cerebrale
3. Recidivă locală și recurență la distanță	13		
	5 pacienți → 2 metastaze	3	1 pacient la care s-au îndepărtat ambele tumori, iar la 2 pacienți s-a îndepărtat doar recidiva locală
	6 pacienți → 3 metastaze		
	2 pacienți → 4 sau mai multe metastaze		

de regiune pineală, endoscopia poate face distincția între cazurile necesitând un abord microchirurgical și cazurile care pot fi tratate numai prin radioterapie și/sau chimioterapie (Tătăranu L, Gorgan M, și colab., 2009) (6)

Localizarea și dimensiunea metastazei sunt alți factori importanți care sunt luați în calcul în alegerea tratamentului chirurgical. Tumorile de dimensiuni mari, localizate în arii cerebrale nonelocvente, care exercită efect de masă important trebuie operate. Tratamentul chirurgical se efectuează la pacienții la care cancerul primar este necunoscut pentru o posibilă stabilire a histologiei primare. Tumorile de dimensiuni mici (< 3 cm.), localizate în zone considerate dificile chirurgical, pot fi tratate prin radiochirurgie.

Supraviețuirea pacienților cu metastaze cerebrale, atât datele de supraviețuire medie cât și cele la 1 an de zile, s-a îmbunătățit substanțial în ultimele decenii. Este rezultatul progreselor managementului neurochirurgical al metastazelor și unui mai bun control al cancerului sistemic.

Seriile neurochirurgicale care au analizat supraviețuirea indiferent de tipul histologic al metastazei arată o supraviețuire medie de 10 luni (6-16 luni) și o supraviețuire la 1 an de zile de 44% (ce variază între 22-68%) (Lang FF, Sawaya R) (7). Două studii recente, efectuate după 1995, indică o supraviețuire medie de 14 luni și o supraviețuire la 1 an de zile de 50% la pacienții cu metastaze cerebrale unice supratentoriale (Bindal RK și colab.; Galicich JH. și colab.) (7,8). Pentru metastazele infratentoriale, supraviețuirea medie era de aproximativ 7 luni (9), iar supraviețuirea la un an de zile variază între 0% și 55%, iar supraviețuirea la 3 ani nu depășește 10% (Fadul C și colab.; White KT și colab.; Kuo MF și colab.) (10,11,12).

Mortalitatea operatorie a scăzut foarte mult în ultimele decenii. Cushing raporta o mortalitate operatorie de 38% (13). În anii 1990 aceasta a scăzut până la 3% sau chiar mai puțin. De fapt, cele mai recente serii raportează o mortalitate postoperatorie de 0% pentru metastazele cerebrale supratentoriale (Bindal AK. și colab.; Brega K. și colab.) (14,15). Sawaya și colab. (16) au efectuat pe o serie de 194 de pacienți operați pentru metastaze cerebrale studii privind morbiditatea și complicațiile postoperatorii. Rata complicațiilor neurologice majore a fost de 6%, iar a celor regionale și sistemice de 3%, respectiv 6%. Cauza cea mai frecventă a apariției deficitelor neurologice postoperatorii era localizarea metastazei în arii cerebrale funcționale.

După cum am precizat, media de supraviețuire generală a pacienților cu metastază cerebrală unică din studiu a fost de 9,64 luni (3086 luni/320 pacienți). Aceste date concordă cu cele publicate de majoritatea seriilor neurochirurgicale, în ceea ce privește supraviețuirea indiferent de tipul histologic al neoplasmului primar, care indică o medie de 10 luni (între 6-10 luni). De asemenea, supraviețuirea la 1 an de zile a fost de 20,3% (65 de pacienți din totalul de 320), procent care se încadrează în limita inferioară a intervalelor publicate în literatura de specialitate care se încadrează între 20%-68% (Patchell R. și colab.) (17). Media de supraviețuire a pacienților cu metastază cerebrală unică și neoplasm de sân a fost de 12,72 luni (509 luni/40 pacienți). Pentru pacientele cu neoplasm de sân și metastaze cerebrale unice operate, statisticile inter-

naționale indică durate medii de supraviețuire cuprinse între 5,5-16 luni, cu rezultate foarte bune, de aproximativ 14,5 luni și 16 luni, publicate de Institutul M.D. Anderson – Texas și, respectiv, Institutul Sloan Kettering (SUA) (Piper DR. și colab.) (18). Media de supraviețuire a pacienților cu metastază cerebrală unică și melanom malign a fost de 9,2 luni (166 luni/18 pacienți). Rezultatele obținute nu sunt cu mult inferioare cu cele publicate în literatura de specialitate, care, pentru pacienții cu melanom malign și metastază cerebrală unică operați, indică o supraviețuire cuprinsă între 10-13 luni, iar pentru cei cu metastaze multiple îndepărtate în totalitate o durată de 11,5 luni (Adam D; Brega K. și colab.) (19,20). Media de supraviețuire a pacienților cu metastază cerebrală unică și neoplasm primar la nivel renal a fost cea mai ridicată, înregistrată în tot studiul, fiind de 19,5 luni (429 luni/22 pacienți). Pentru grupuri de pacienți atent selecționați (ex. metastază unică și boală primară controlată) s-au publicat intervale de supraviețuire de 23 de luni pentru pacienții operați și fără radioterapie postoperatorie, și de 28 de luni pentru cei care au efectuat și radioterapie. Pentru un grup restrâns de pacienți cu metastaze cerebrale unice îndepărtate în totalitate, care nu au efectuat radioterapie postoperatorie, supraviețuirea medie a fost de 12 luni (Salvati M. și colab.) (21). În cazuistica noastră am obținut chiar date de supraviețuire mai mari, respectiv doi pacienți cu durată de supraviețuire de 30 luni și respectiv 38 de luni, ambii cu iradiere postoperatorie adjuvantă. Media de supraviețuire a pacienților cu metastază cerebrală unică și neoplasm primar la nivel digestiv a fost de 8,76 luni (184 luni/21 pacienți). Medie de supraviețuire foarte mică, de respectiv 4 luni și 5 luni au avut pacienții cu neoplasm esofagian și gastric. Datele noastre pentru carcinomul colorectal cu metastaze cerebrale unice operate se încadrează între datele de supraviețuire publicate în literatura neurochirurgicală care variază între 8,7-10 luni (Hammoud MA. și colab.) (22).

Concluzii

Considerăm că tratamentul chirurgical reprezintă tratamentul de elecție al metastazelor cerebrale unice, localizate atât supratentorial cât și infratentorial, care urmărește prelungirea supraviețuirii pacientului, scăderea frecvenței recurențelor și asigurarea unei mai bune calități a vieții acestuia. Scopul tratamentului chirurgical este: rezecția macroscopică totală a tumorii, cu asigurarea unui control local al metastazei pe termen lung, înlăturarea simptomelor clinice, stabilirea unui diagnostic histologic.

În urma analizei, în cadrul studiului, a parametrilor de eficiență a tratamentului chirurgical pentru metastazele cerebrale unice, factorii de prognostic favorabili sunt, în ordinea importanței, următorii:

- a) controlul cancerului primar (chirurgie/radioterapie/chimioterapie);
- b) rezecția macroscopică completă a metastazei;
- c) scor Karnofsky bun (> 80);
- d) vârsta tânără;
- e) absența metastazelor sistemice extracraniene;
- f) interval crescut de timp între diagnosticul cancerului

primar și cel al metastazei cerebrale.

Cercetările viitoare trebuie concentrate asupra noilor terapii antimetastatice, care au drept ținte moleculele de adeziune celulară și proteazele, enzime care permit celulelor să iasă și să intre în țesuturi: inhibitori ai angiogenezei, molecule de semnalizare intracelulară, terapia moleculară, bioimunoterapia.

Bibliografie

1. Peerboom DM. Chemotherapy in brain metastases. *Neurosurgery*. 2005;57(5 Suppl):S54-65; discussion S1-4.
2. Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA. Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer*. 1996;78(8):1781-8.
3. Kehrli P. Epidemiology of brain metastases. *Neurochirurgie*. 1999;45(5):357-63. [Article in French]
4. Gorgan MR, Bucur N, Neacsu A, Pruna VM, Craciunas S, Sandu A, et al. Deontological Issues – possible misdiagnosis of cerebral metastases. *Romanian Neurosurgery*. 2011;XVIII(3): 240-54.
5. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med*. 1990;322(8):494-500.
6. Tătăranu L, Gorgan M, Ciubotaru V, Dricu A. Endoscopia intracraniană. Aplicații. București: Ed. Didactică și Pedagogică; 2009.
7. Lang FF, Sawaya R. Surgical management of cerebral metastases. *Neurosurg Clin N Am*. 1996;7(3):459-84.
8. Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, Hess KR, Taylor SH. Reoperation for recurrent metastatic brain tumors. *J Neurosurg*. 1995;83(4):600-4.
9. Galicich JH, Sundaresan N, Arbit E, Passe S. Surgical treatment of single brain metastasis: factors associated with survival. *Cancer*. 1980;45(2):381-6.
10. Fadul C, Misulis KE, Wiley RG. Cerebellar metastases: diagnostic and management considerations. *J Clin Oncol*. 1987;5(7): 1107-15.
11. White KT, Fleming TR, Laws ER Jr. Single metastasis to the brain. Surgical treatment in 122 consecutive patients. *Mayo Clin Proc*. 1981;56(7):424-8.
12. Kuo MF, Tu YK, Lin SM. Solitary cerebellar metastases: analysis of 11 cases. *J Formos Med Assoc*. 1992;91(10):1010-2.
13. Cushing H. Notes upon a series of two thousand verified cases with surgical-mortality percentages pertaining thereto. Springfield, IL, Charles C Thomas; 1932.
14. Bindal AK, Bindal RK, Hess KR, Shiu A, Hassenbusch SJ, Shi WM, et al. Surgery versus radiosurgery in the treatment of brain metastasis. *J Neurosurg*. 1996;84(5):748-54.
15. Brega K, Robinson WA, Winston K, Wittenberg W. Surgical treatment of brain metastases in malignant melanoma. *Cancer*. 1990;66(10):2105-10.
16. Sawaya R, Hammoud M, Schoppa D, Hess KR, Wu SZ, Shi WM, et al. Neurosurgical outcomes in a modern series of 400 craniotomies for treatment of parenchymal tumors. *Neurosurgery*. 1998;42(5):1044-55; discussion 1055-6.
17. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med*. 1990;322(8): 494-500.
18. Piper DR, Hess KR, Sawaya RE. Role of surgery in the treatment of brain metastases in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 1997;4(6):481-90.
19. Adam D. Multiple melanoma metastasis. Case report. *Chirurgia (Bucur)*. 2010;105(4):563-9. [Article in Romanian]
20. Brega K, Robinson WA, Winston K, Wittenberg W. Surgical treatment of brain metastases in malignant melanoma. *Cancer*. 1990;66(10):2105-10.
21. Salvati M, Scarpinati M, Orlando ER, Celli P, Gagliardi FM. Single brain metastases from kidney tumors. Clinico-pathologic considerations on a series of 29 cases. *Tumori*. 1992;78(6):392-4.
22. Hammoud MA, McCutcheon IE, Elsouki R, Schoppa D, Patt YZ. Colorectal carcinoma and brain metastasis: distribution, treatment and survival. *Ann Surg Oncol*. 1996;3(5):453-63.