

METASTASI CEREBRALI

IL CONTROLLO DEI SINTOMI

ANTONIO MONTINARO

Direttore U.O. Neurochirurgia

Ospedale "V. Fazzi" - Lecce

*L'attuale trattamento delle metastasi cerebrali
viene focalizzato sul singolo paziente
sulla base di fattori prognostici noti che includono:*

- *Performance Status del paziente*
- *Stato della malattia sistemica*
- *Unicità o molteplicità della lesione*
- *Istotipo della lesione e sua radio-chemiosensibilità;*
- *Precedenti trattamenti;*
- *Spettanza di vita;*
- *Intervallo libero da malattia.*

Quadro Clinico

Non ci sono sintomi che consentano di differenziare su basi cliniche una metastasi da una neoplasia primitiva

Segni e sintomi comprendono:

- 1. Sintomi di ipert.endocr. (effetto massa o idrocefalo)*
 - Cefalea: il sintomo d'esordio più frequente (50%)*
 - nausea/vomito*
- 2. Deficits focali:*
 - da compressione del parenchima cerebrale*
 - Da compressione dei nervi cranici*
- 3. Crisi epilettiche (15%)*
- 4. Modificazioni dello stato mentale (depressione, apatia, confusione)*
- 5. Sintomi simulanti un TIA o uno Stroke:*
 - Occlusione vascolare da cellule tumorali*
 - Emorragia intratumorale (melanoma, coriocarcinoma, ca renale) (disturbi della coagulazione)*

Stabilizzazione immediata dei pz con metastasi cerebrali

- *Corticosteroidi: efficaci nei pz con edema sintomatico (cefalea e deficit neurologici)*
- *Il beneficio clinico si riscontra nelle prime 24-48 ore*
- *Il più usato è il **Desametazone**, per la sua minor attività mineralcorticoide, alla dose di 4 mg ogni 6 ore dopo un bolo di 10 mg e quindi progressivamente ridotto fino alla sospensione. Non è infrequente tuttavia una dipendenza corticosteroidea nella risoluzione dell'edema cronico.*
- *Alcuni studi suggeriscono che piccole dosi protratte possono essere ugualmente efficaci*

Crisi Epilettiche

- *Sono presenti in circa il 20% dei pz con metastasi cerebrali*
- *Fenitoina, carbamazepina ed acido valproico vengono usati solitamente come agenti di prima linea, talora associati alle nuove molecole*
- *In passato veniva attuata una profilassi anticomiziale in tutti i pz con met.cer. Oggi viene raccomandato l'uso degli antiepilettici solo per quei pz a rischio di crisi e con il minimo dosaggio efficace*
- *Una metanalisi dei dati disponibili ha rilevato che la profilassi non riduce il rischio di una prima crisi*

In caso di ipertensione endocranica

- *Infusione di **mannitolo** alla dose di 0.5-1.0 mg/kg e poi ripetuto ogni 4-6 ore*
- *Alti dosi di corticosteroidi*
- *In caso di comparsa di disturbi della coscienza: intubazione ed iperventilazione*
- *In caso di idrocefalo ostruttivo: derivazione ventricolare esterna*
- *In caso di emorragia intralesionale può rendersi necessaria una craniotomia d'urgenza*

PAZIENTI CON METASTASI CEREBRALI RICOVERATI IN NEUROCHIRURGIA OSP "V. FAZZI" 2001-2006

Anno	Totale paz.	operati	craniotomia	Biopsia stereotassica
2001	44	29	22	7
2002	32	18	12	6
2003	48	22	19	3
2004	27	13	12	1
2005	29	16	11	3
2006	20	8	6	1

 Tutte le lesioni operate con craniotomia erano apparentemente singole, meno una.

Origine delle metastasi operate

• Polmone.....	58
• Mammella.....	4
• Ovaio.....	2
• Faringe.....	1
• Retto.....	1
• Gh.salivare.....	1
• K mucip. non ident.....	1

FATTORI PROGNOSTICI

CLASSE I	<ul style="list-style-type: none">• KPS>70;• Neoplasia primitiva controllata• Età <65 anni,• Non metastasi extracraniche	sopravv. mediana 7, 1 mesi
CLASSE II	<ul style="list-style-type: none">• KPS>70,• Neoplasia primitiva non controllata, oppure• età >65 anni, oppure metastasi extracraniche	sopravv. mediana 4, 2 mesi
CLASSE III	<ul style="list-style-type: none">• KPS<70	sopravv. mediana 2, 3 mesi

Lesioni diagnosticate per la prima volta

Malattia sistemica controllata

Malattia sistemica diffusa

Metastasi singola

1-3 meta(>3 cm)

> 3 lesioni

WBRT con o senza
chemioterapia

Resezione chirurgica se
possibile con o senza WBRT

Radiochirurgia
con o senza WBRT

WBRT con o senza
chemioterapia sistemica

OPZIONI CHIRURGICHE

- CRANIOTOMIA (asportazione radicale)
- BIOPSIA STEREOTASSICA
- DERIVAZIONI LIQUORALI (idrocefalo)

Indicazioni alla chirurgia aperta

- *Unicità della lesione*
- *Localizzazione in area accessibile o non eloquente*
- *Dimensioni > 3 cm*
- *Presenza d'ipertensione endocranica o notevole effetto-massa*

Vantaggi della craniotomia

- Asportazione radicale
- Terapia dell'ipertensione endocranica
- Possibile terapia delle crisi epilettiche
- Possibile riduzione o abbandono della terapia steroidea
- Mortalità e morbilità molto basse

METASTASI SINGOLA

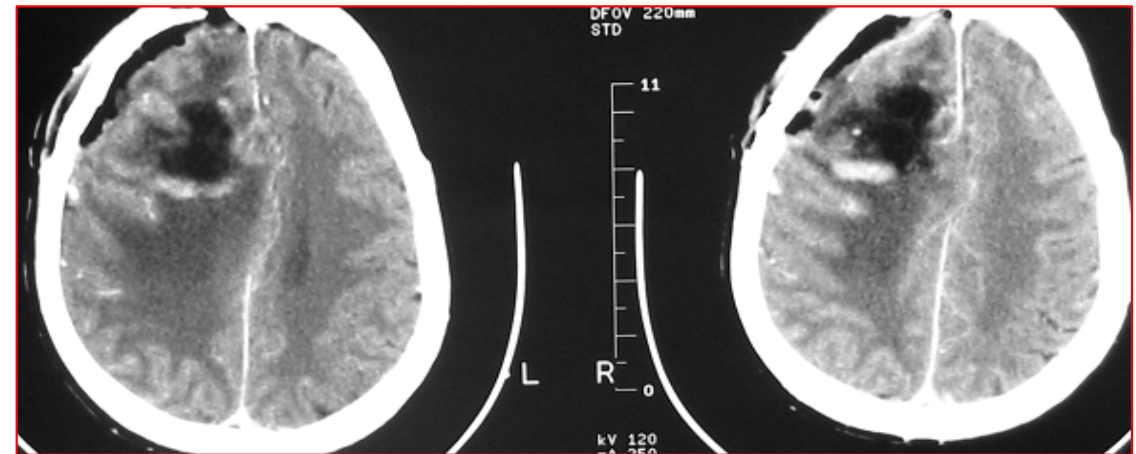
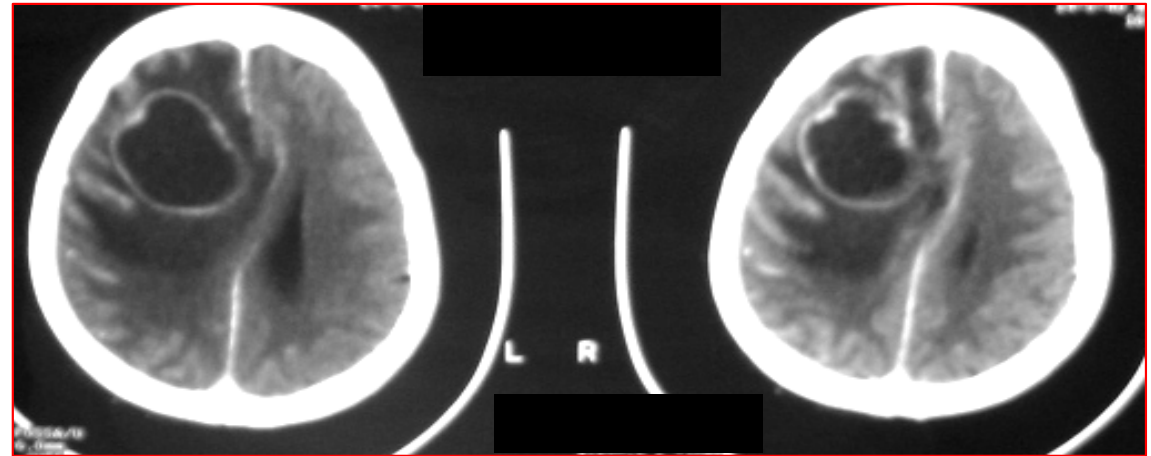


La **chirurgia** è l'opzione di scelta in caso di metastasi singola in paz. con malattia sistemica controllata, e prolunga la sopravvivenza rispetto alla sola radioterapia da 4 a 10 mesi

(Patchel RA : New Eng J Med 1990)

CASO 1

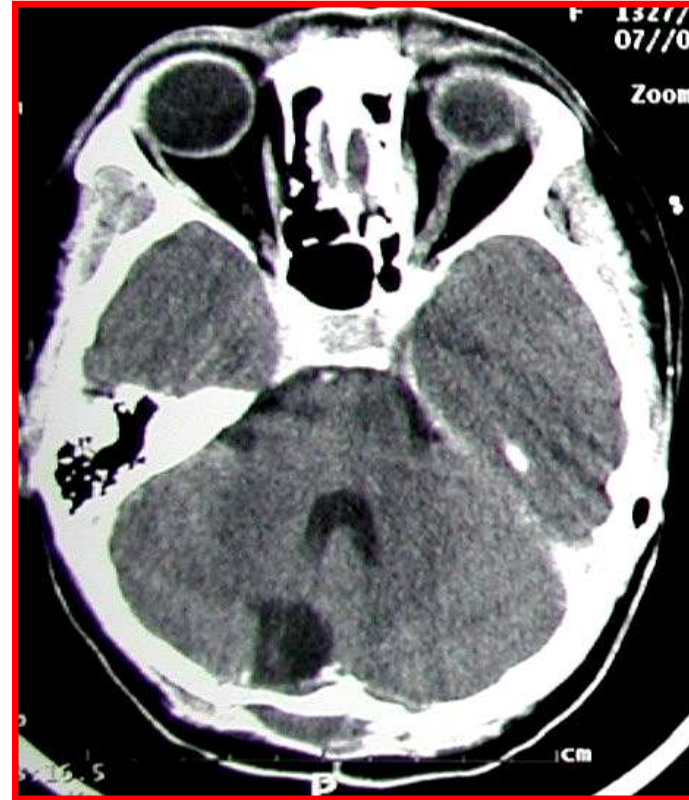
- C.R. Donna di 64 anni operata 2 anni prima per k tubarico.
- Rallentamento ideomotorio ed emiparesi sin.
- Stadiazione negativa per ulteriori localizzazioni.
- TC con mdc: unica grossa lesione cistica frontale dx.
- Intervento: craniotomia e asportazione completa.
- Vivente senza ulteriori problemi a 12 mesi



CASO 2

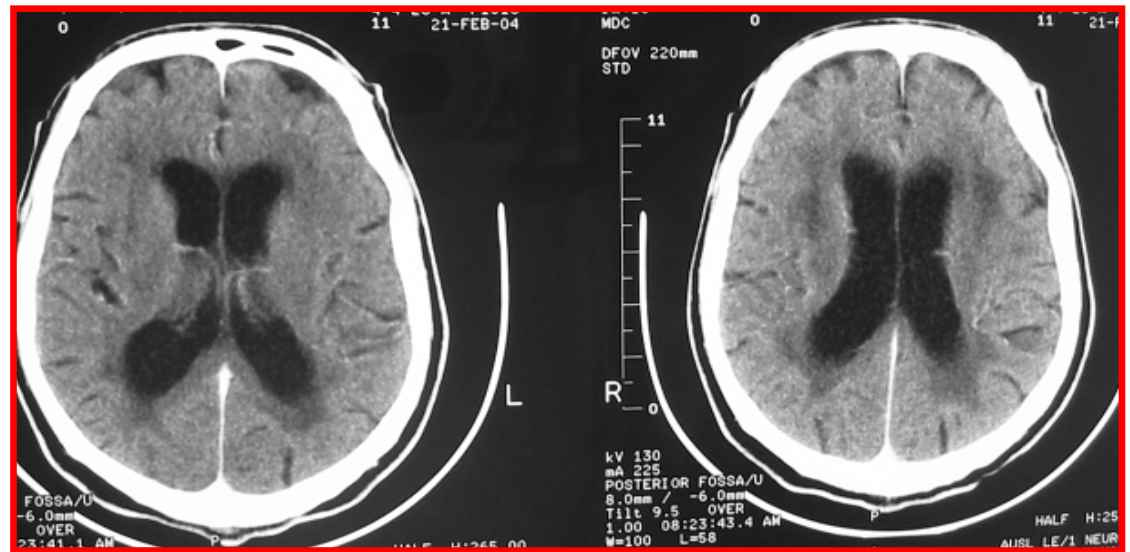
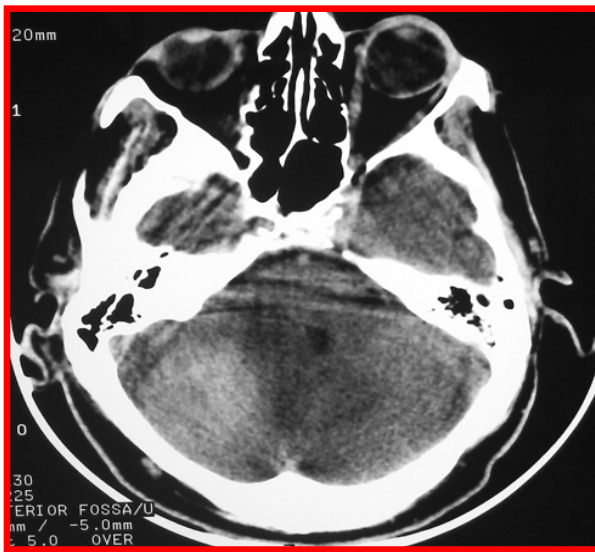


RMN pre-op.



TC post-op.

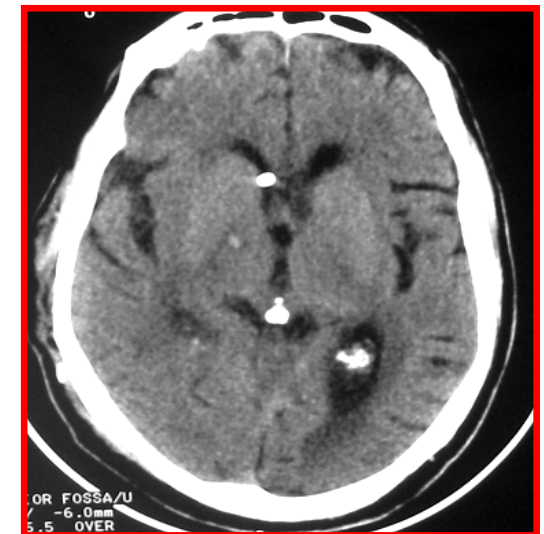
- Paz. di 55 anni operata per ca intestinale: cefalea, vomito, disturbi dell'equilibrio. Stadiazione negativa per altre localizzazioni.
- RMN encefalo: metastasi cerebellare unica.
- Intervento: craniectomia sottocipitale; asportazione totale.



UOMO DI 75 ANNI CON NEOPLASIA POLMONARE, SCADENTI CONDIZIONI GENERALI. TC CON MDC: UNICA METASTASI CEREBELLARE DX CON IDROCEFALO SOVRATENTORIALE.

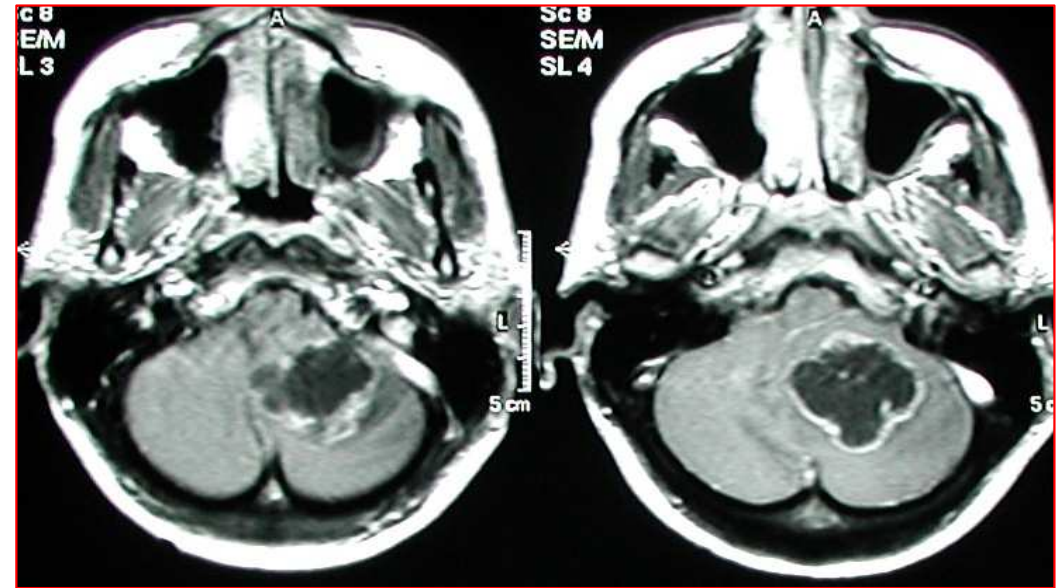
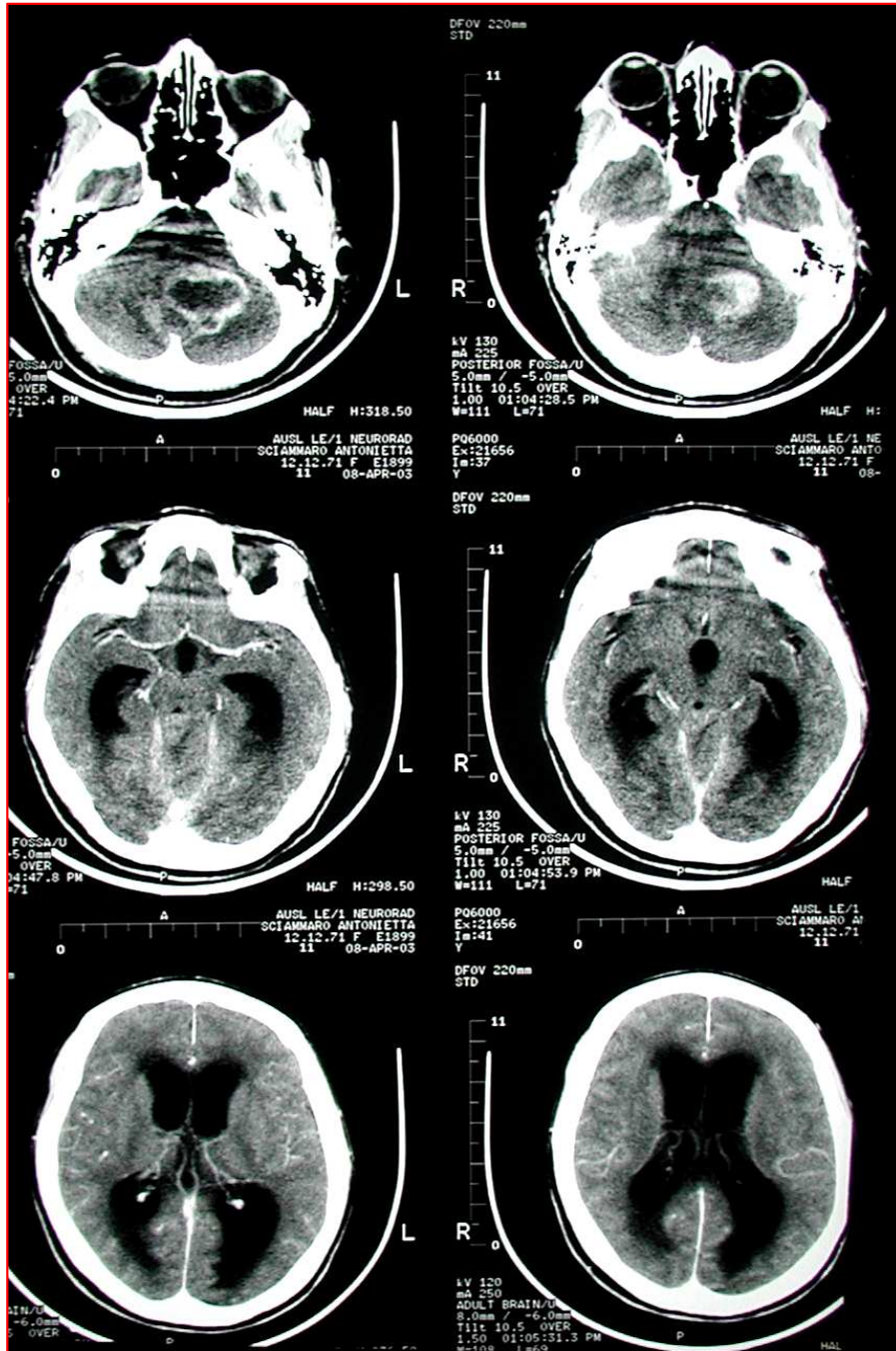
INTERVENTO DI DERIVAZ. VENTR. PERITON. BUON DECORSO POST-OP.

VIVENTE A DISTANZA DI 4 MESI



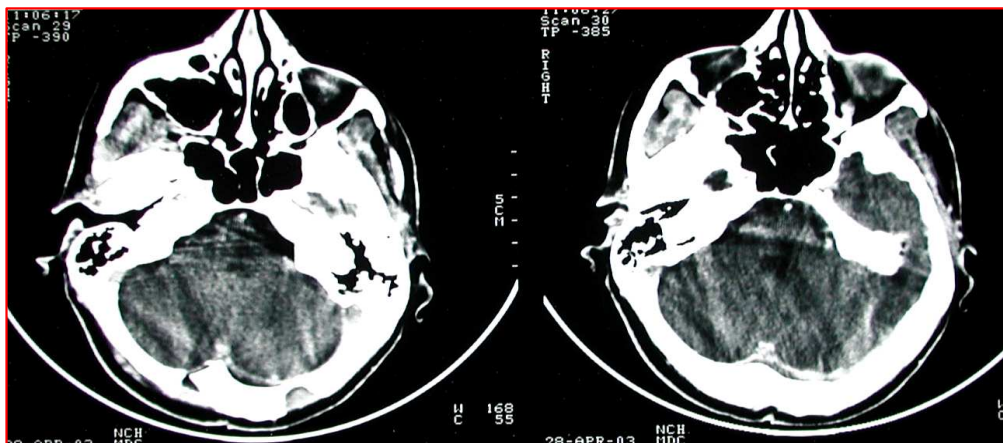
CASO 3

CASO 4



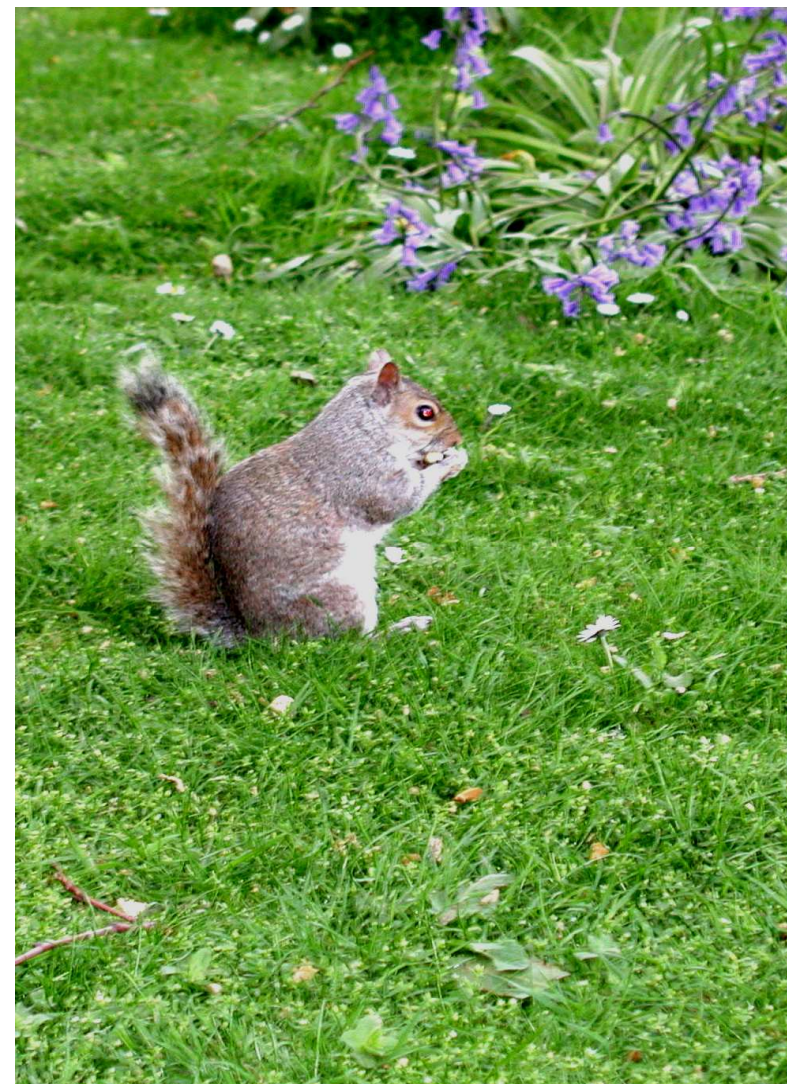
S.M.: donna di 33 anni con s. d'ipertensione endocranica e disturbi dell'equilibrio: alla RMN unica lesione cerebellare sin. con idrocefalo sovratentoriale.

- Intervento: derivazione ventricolare esterna per alcuni giorni e craniectomia sottocipitale con asportazione della lesione. Es.Istologico: metastasi di carcinoma muciparo non meglio identificato.
- Buon decorso post-op.

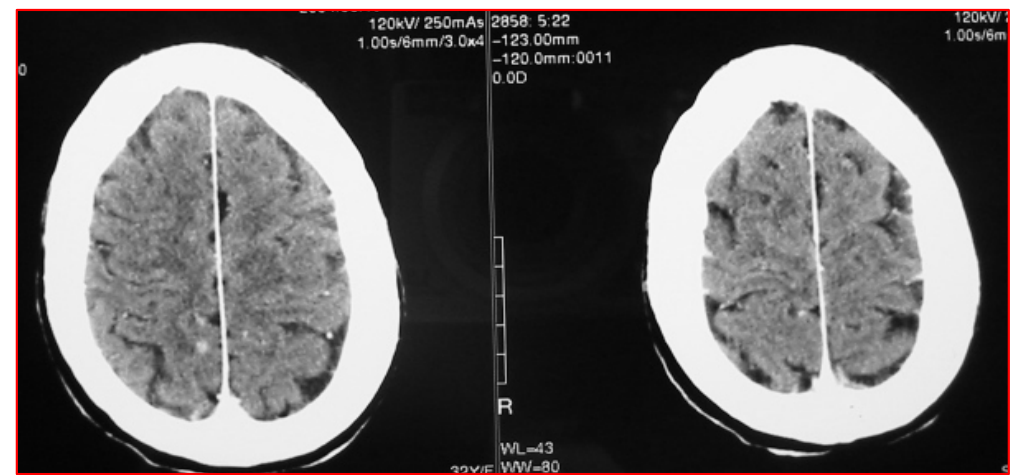
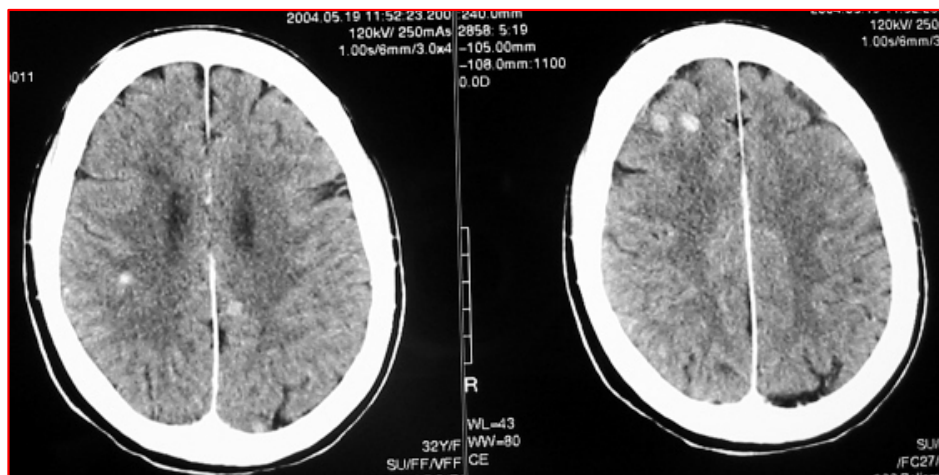
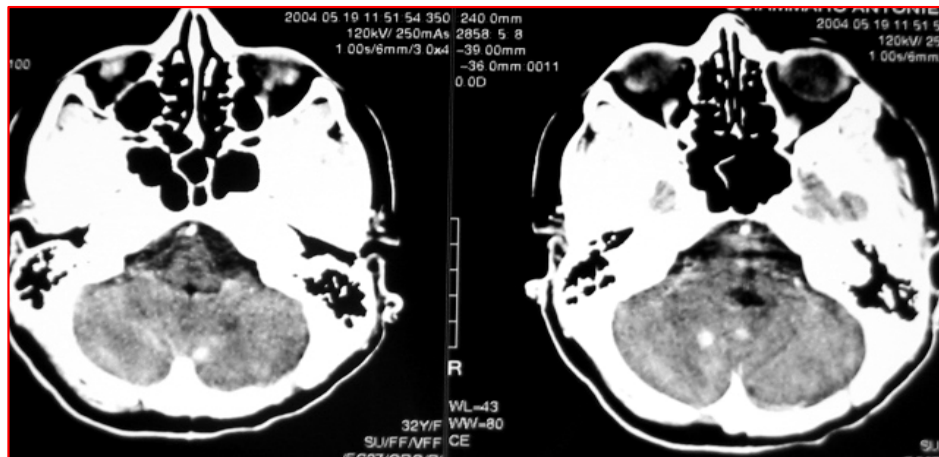


TC post-op.

Successivo Total-body con reperto di metastasi polmonari.



- Sottoposta a radioterapia (W.B.30Gy- 3Gy/die x 10 gg- e chemioterapia con vari schemi)
- Bene per 16 mesi, poi ripresa della malattia con metastasi polmonari, ossee, epatiche, renali e metastatizzazione diffusa cerebrale e cerebellare.



Chirurgia della metastasi singola

- **Asportazione completa**
- **Mortalità e morbidity molto basse**



METASTASI MULTIPLE

- Non esistono studi randomizzati sull'impiego della chirurgia nelle metastasi multiple, anche se può essere proposta per pazienti selezionati.
- La radioterapia panencefalica (30-40 Gy in 2-3 settimane) rappresenta il trattamento standard in grado di prolungare la sopravvivenza mediana da 3 a 6 mesi.
- Non è dimostrato che dosi superiori aumentino la sopravvivenza.

METASTASI MULTIPLE

- Storicamente, paz. con metastasi multiple sono stati considerati non candidati per la chirurgia in quanto si riteneva che sarebbero morti prima di ottenere i benefici attesi dalla chirurgia.
- Ora col miglioramento delle tecniche l'approccio chirurgico può essere più aggressivo e può assicurare un miglior risultato, pertanto le metastasi multiple non devono "a priori" essere considerate non chirurgiche.
- **Bindal et al. in uno studio del 1993 riportarono la sopravvivenza di 56 pazienti con metastasi multiple operate, in cui la sopravvivenza era simile a quella di un gruppo di controllo di paz. Con metastasi singola.**
- **In un altro studio, Wronski et coll. non hanno trovato differenza nel risultato complessivo tra pazienti trattati chirurgicamente per singole o multiple metastasi.**
- **Tuttavia non tutti i lavori pubblicati sull'argomento confermano questa esperienza e uno studio randomizzato non è ancora stato realizzato.**

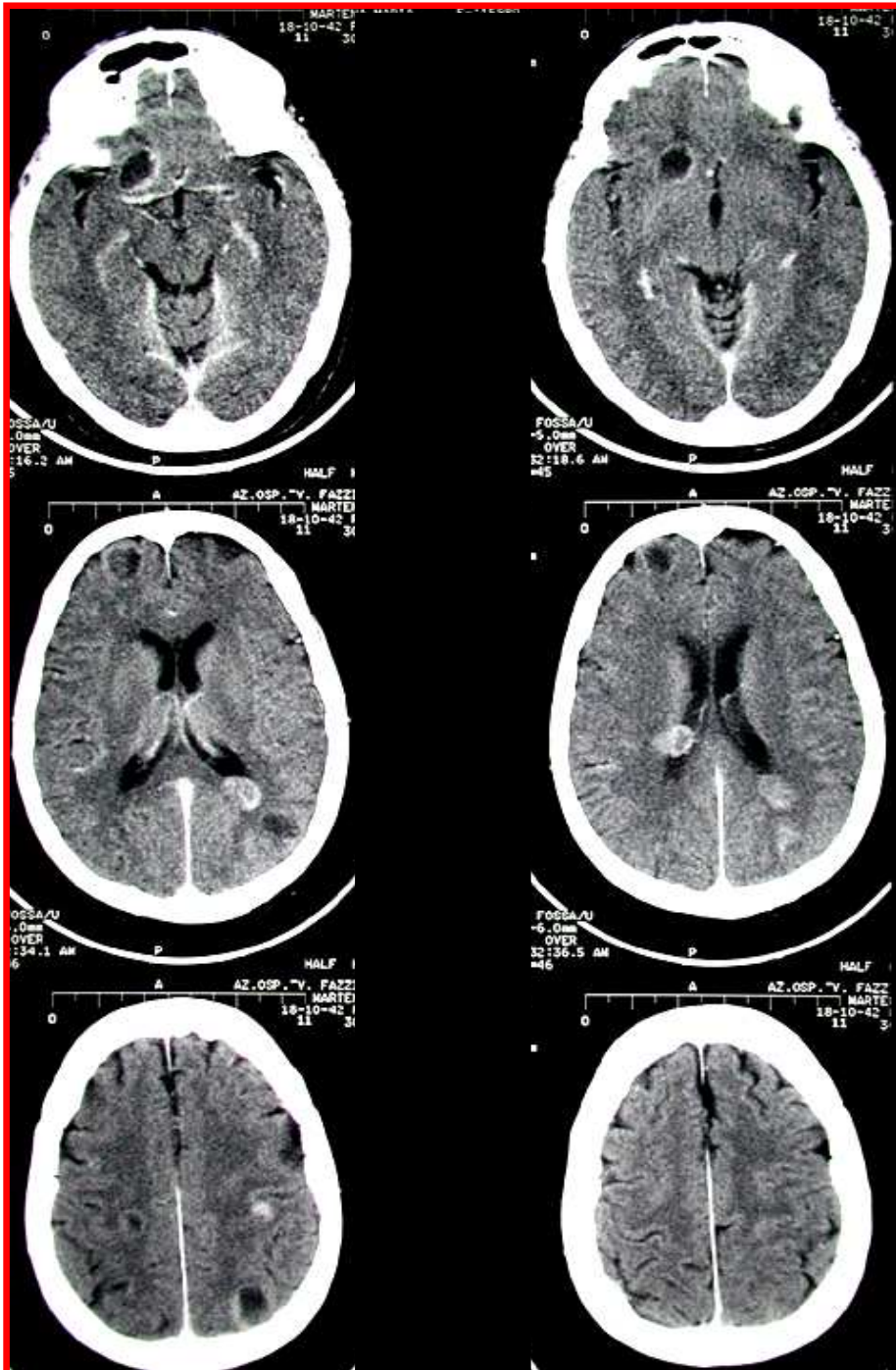
Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, Lee JJ: Surgical treatment of multiple brain metastases. **J Neurosurg** 79:210-216, 1993.

Wronski M, Arbit E, McCormick B: Surgical treatment of 70 patients with brain metastases from breast carcinoma. **Cancer** 80:1746-1754, 1997.

CASO 5



F 60: Meta diffuse
da Ca Polm



CASO 6

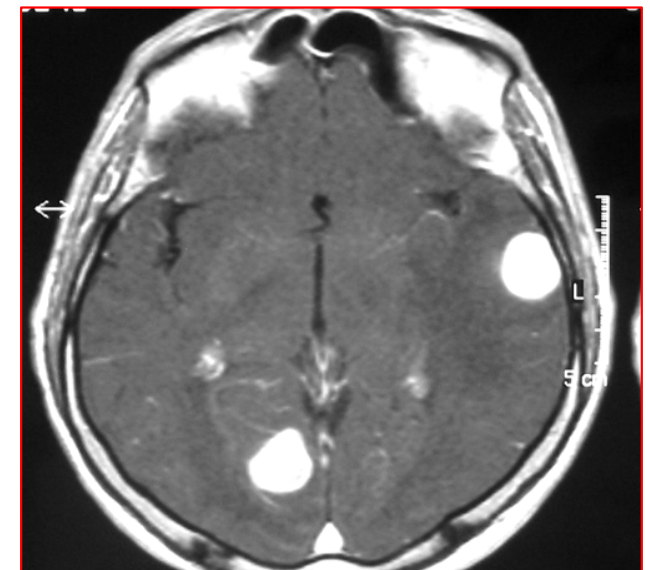
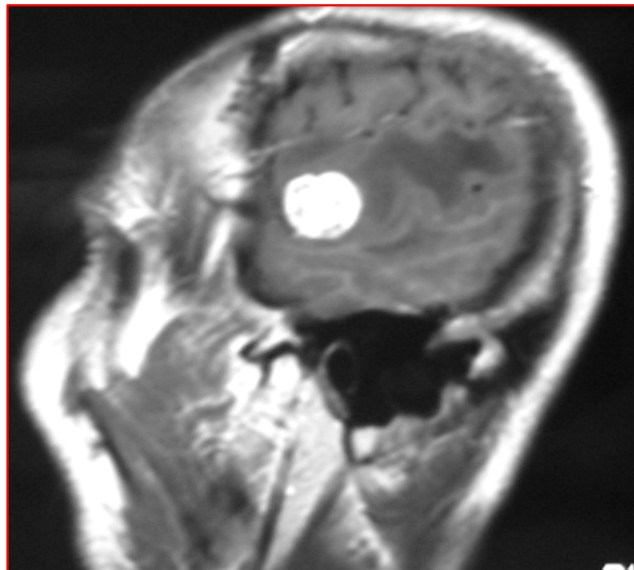
G.C. uomo di 58 anni

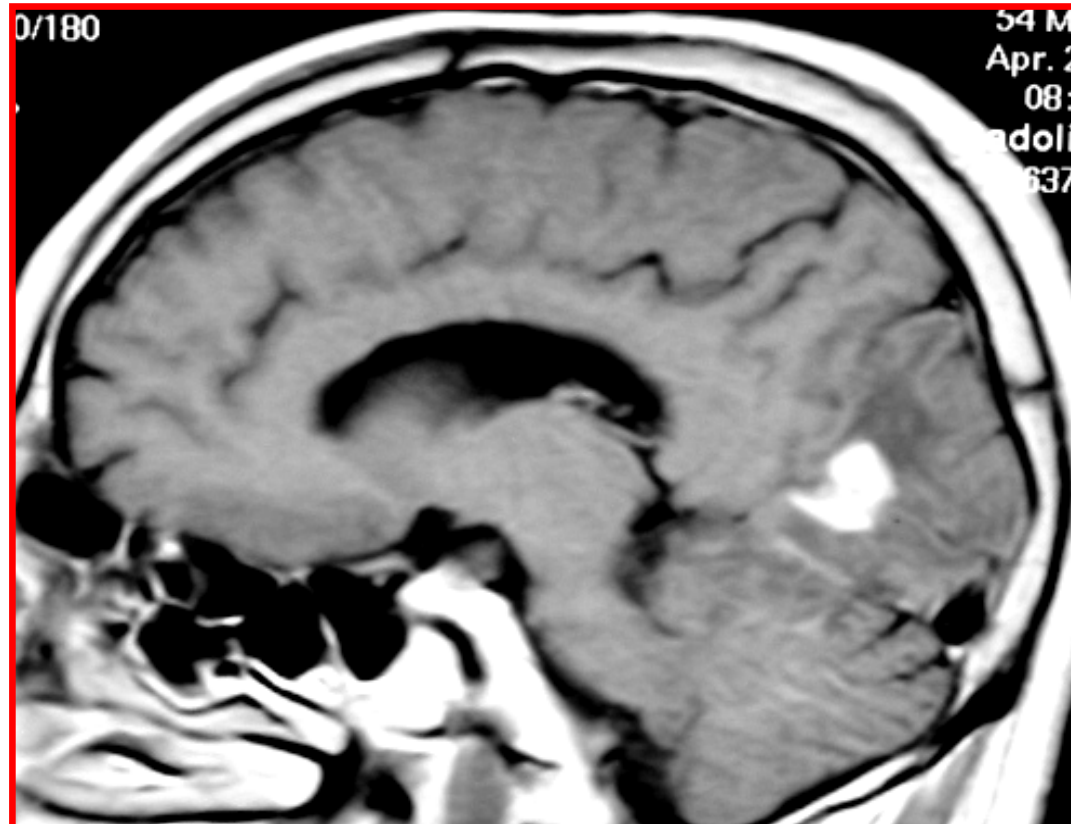
Nel 1999 intervento di lobectomia polmonare per adenocarcinoma.

Nell'aprile 2000 diagnosticate due lesioni ripetitive una in sede temporale sx e una occipitale dx.

Craniotomia e asportazione della lesione temporale dx.

**Quindi
chemioterapia
(gencibina e
vinorelbina) +
radioterapia (Whole
Brain per 30 Gy -3
Gyx 10 gg)**

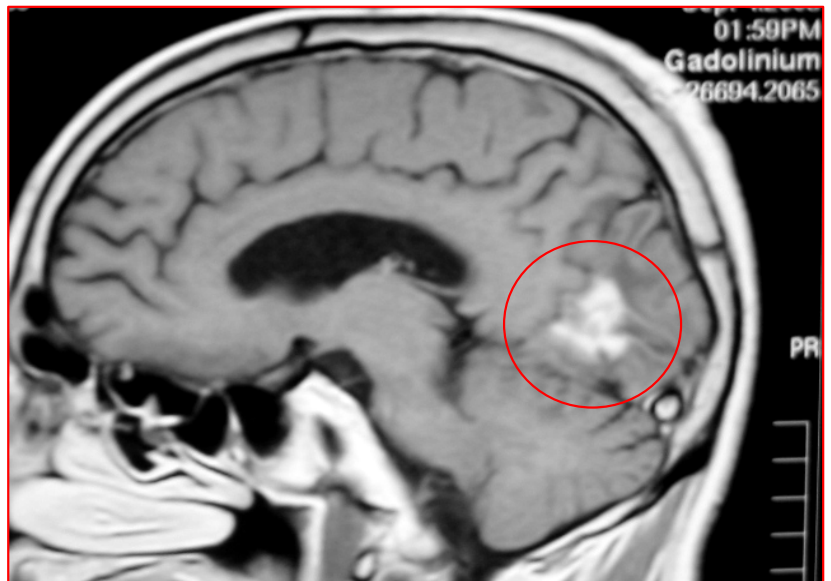
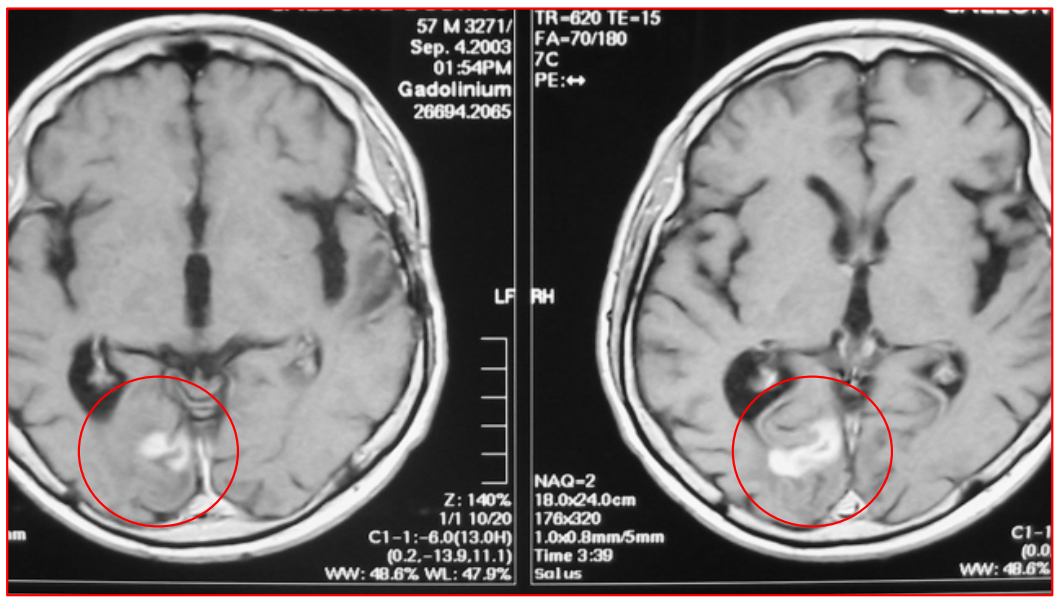




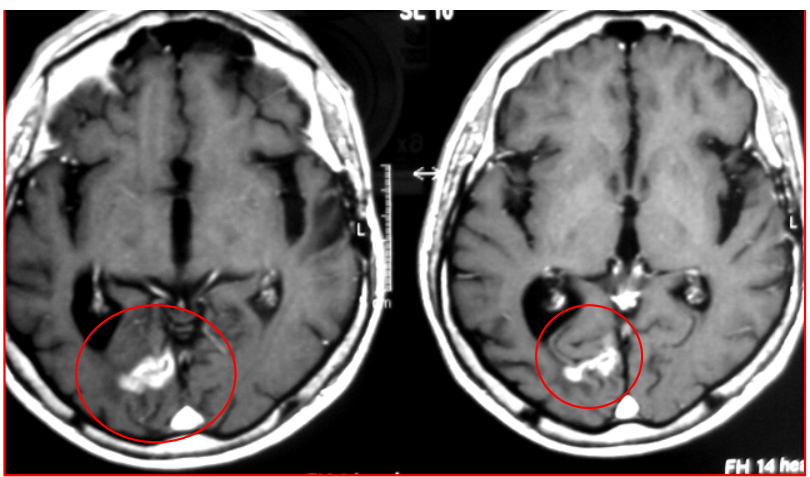
Aprile 2001: persistenza della lesione occipitale.

Malattia sistemica ben controllata.

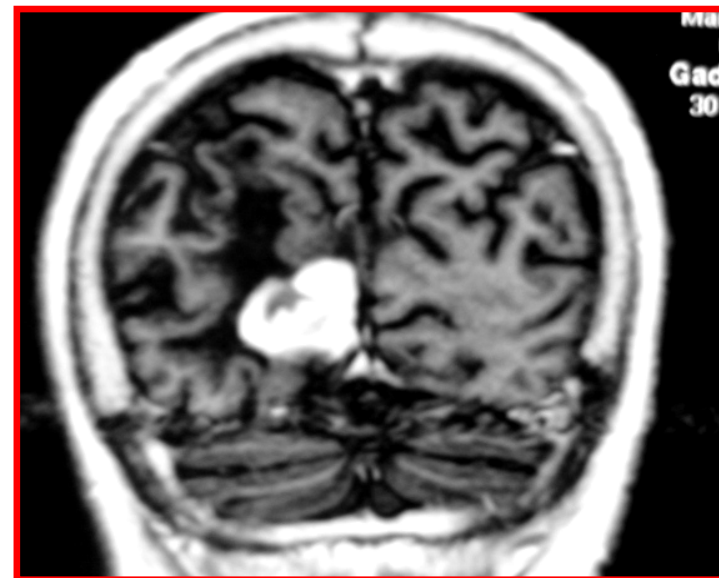
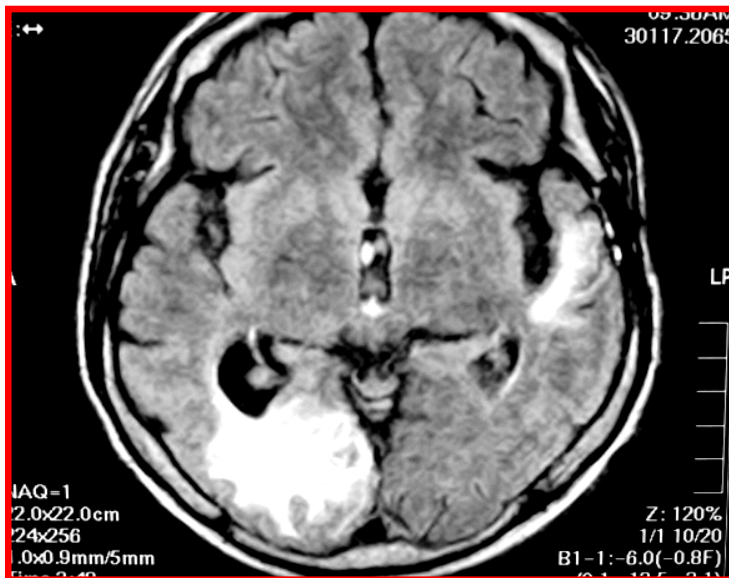
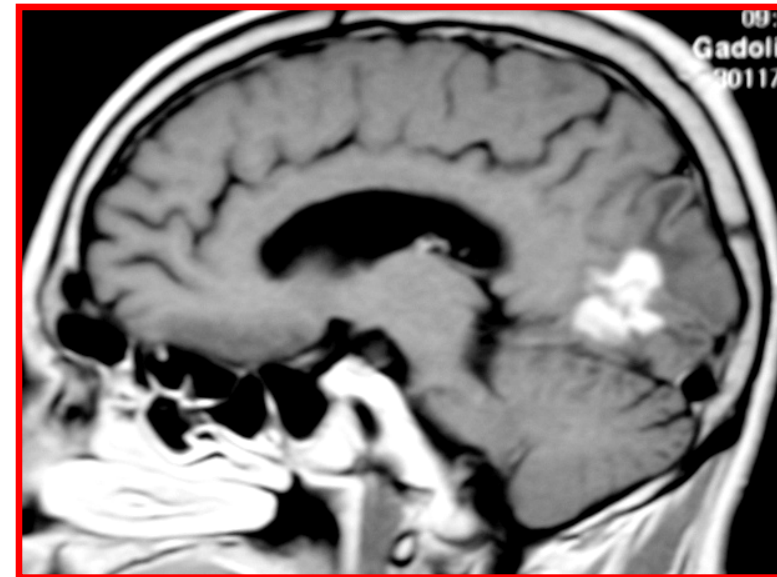
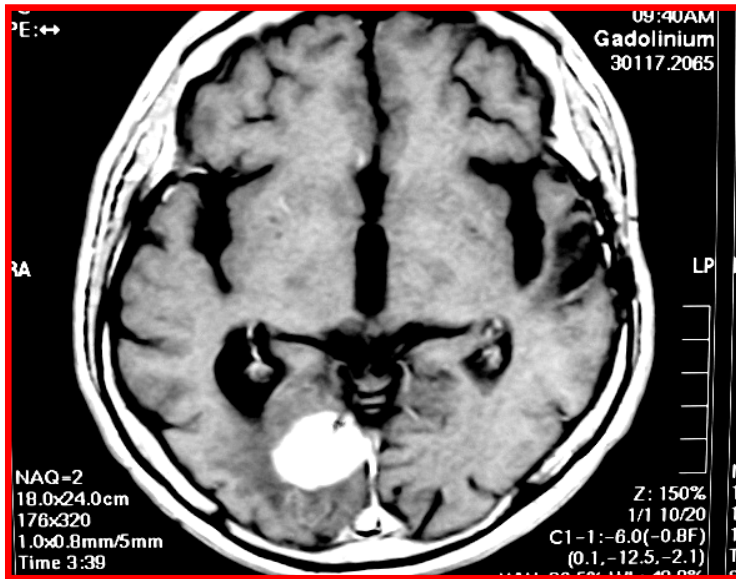
Trattamento radiochirurgico (3 sedute per tot. 24Gy, ben tollerata)



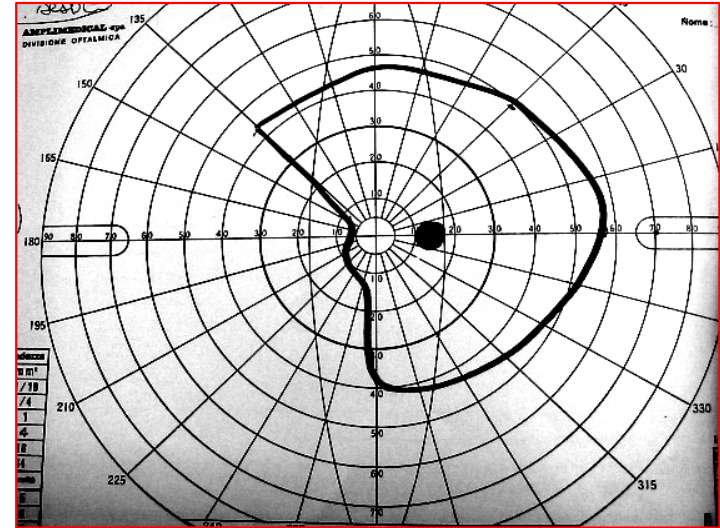
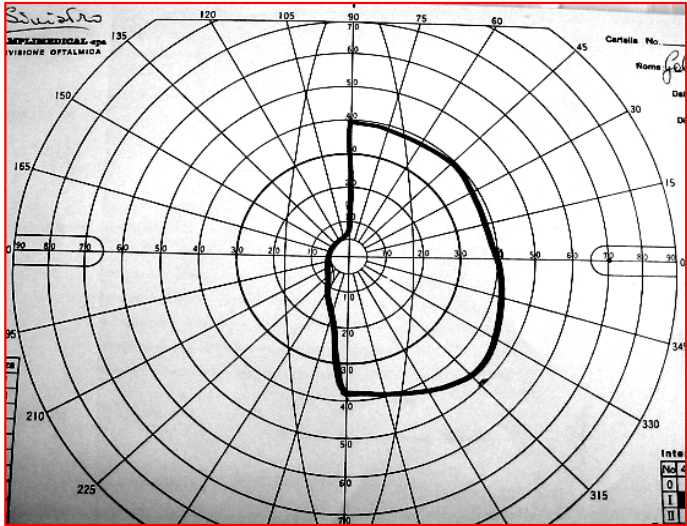
Maggio 2003: lesione occipitale stazionaria; non altre localizzazioni extracraniche



Settembre 2003: lesione occipitale stazionaria



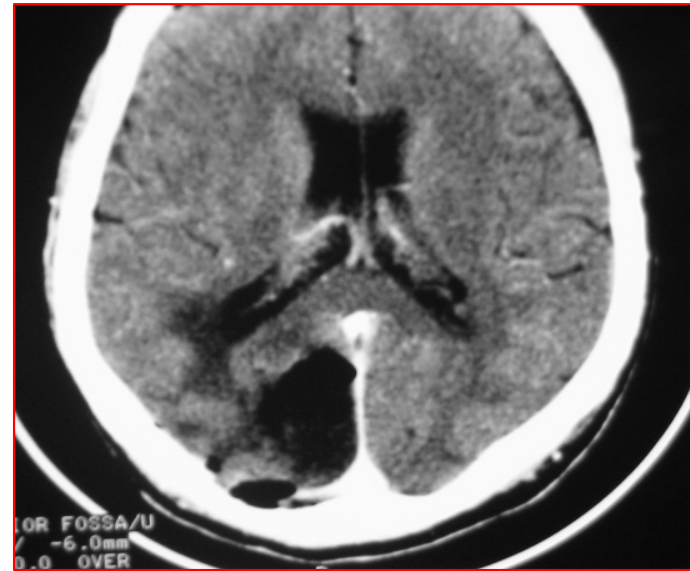
Marzo 2004 : aumento di volume della lesione occipitale sin. in assenza di ulteriori lesioni. Il radioterapista consiglia intervento



Asportazione completa

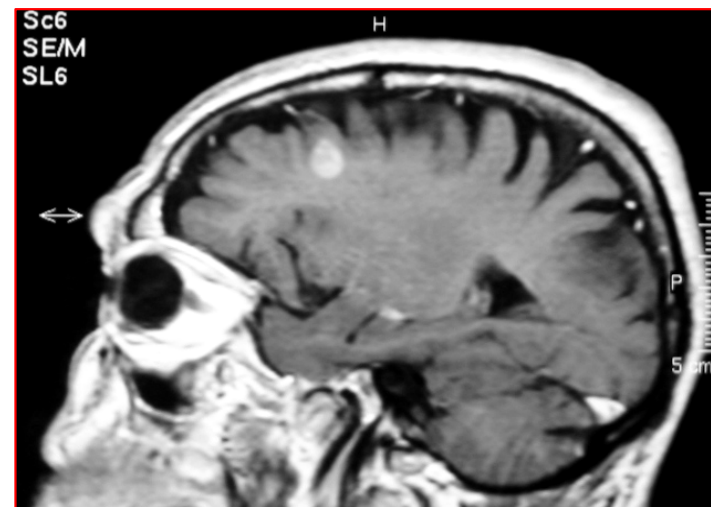
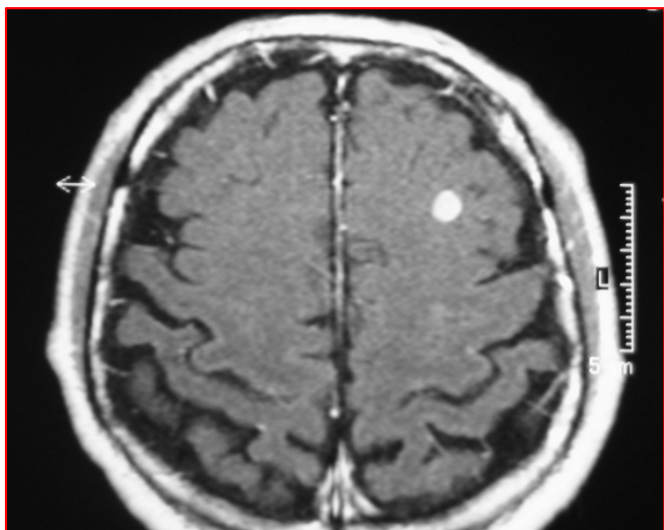


TC pre-op.



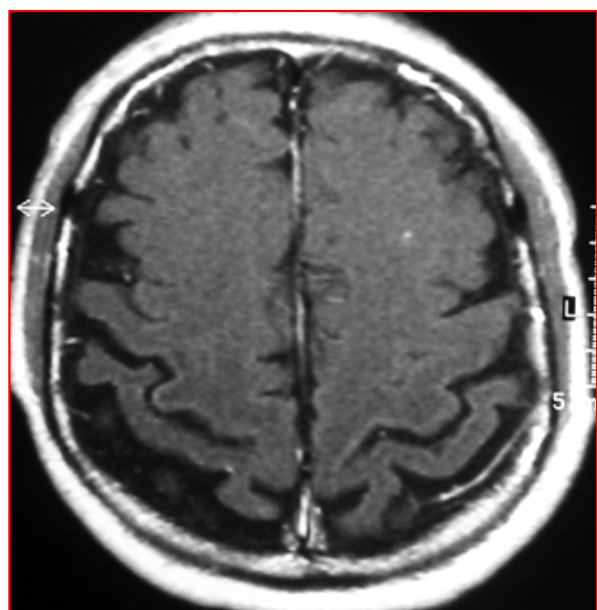
TC post.op

CASO 7

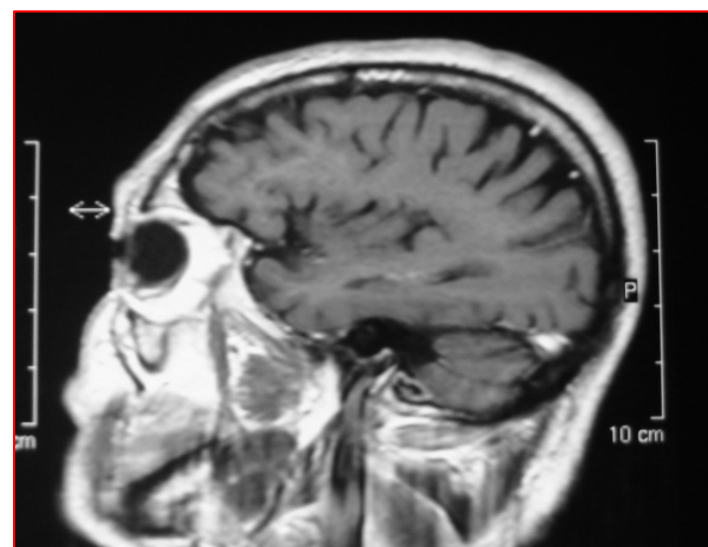


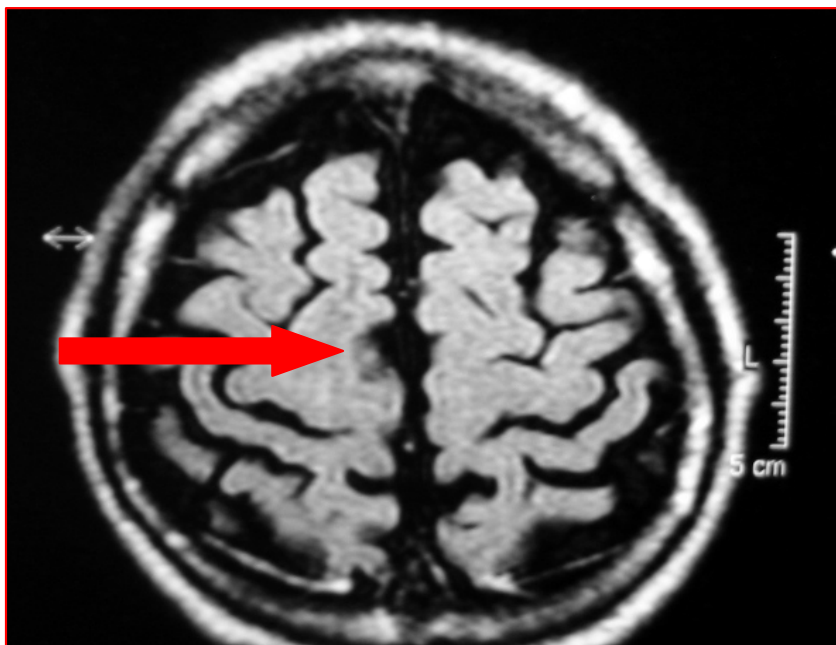
Uomo di 79 anni con carcinoma polmonare diagnosticato nel **maggio 1998**.

Nel **1999**, in corso di controlli di routine, diagnosticate due piccole metastasi cerebrali, frontale sin. e occipitale sin. asintomatiche. Inviato per trattamento **RADIOCHIRURGICO (GammaKnife)**.



Controllo post-
trattamento





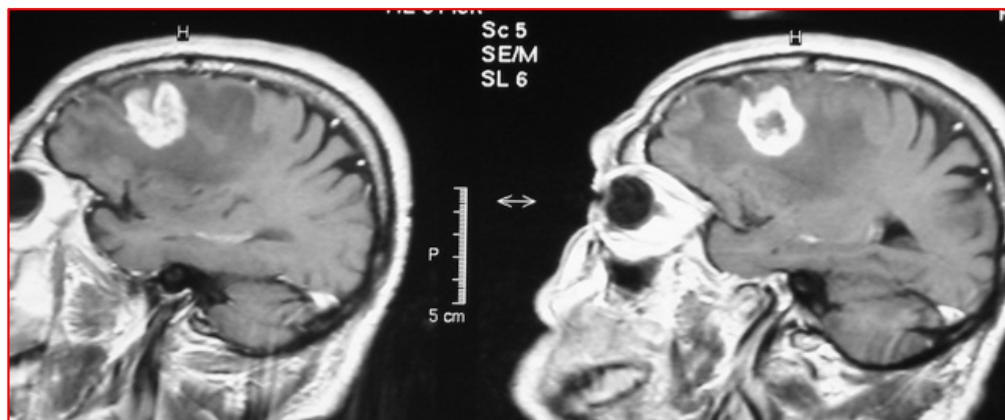
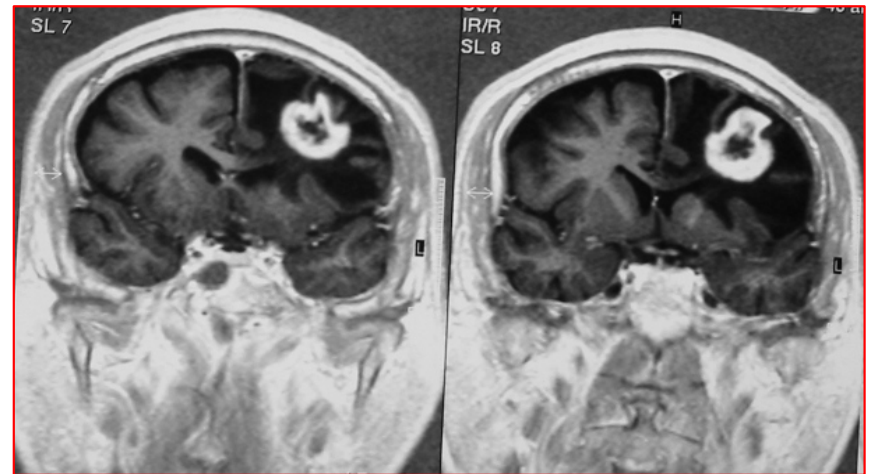
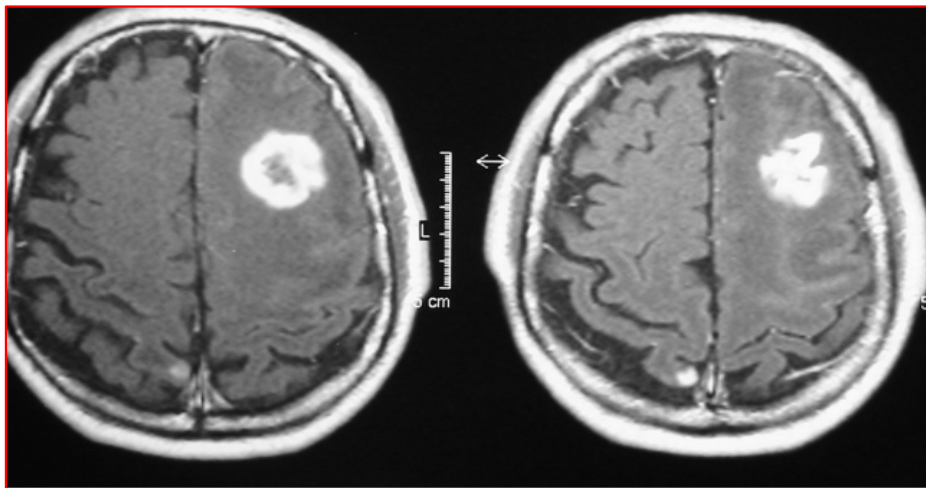
4 mesi dopo comparsa di nuova piccola localizzazione in sede parietale corticale parasagittale dx, anch'essa trattata con GK (luglio 1999).

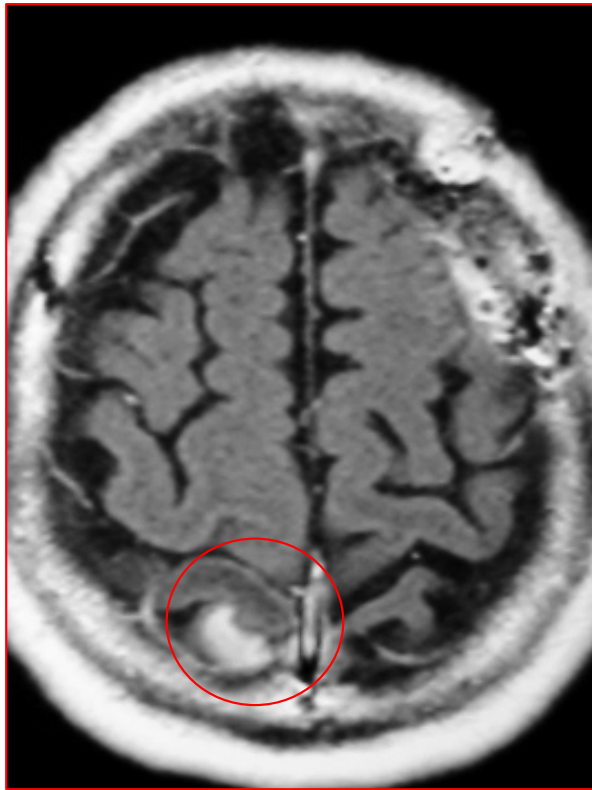
Ulteriore piccola localizzazione a sede temporo-occipitale basale laterale sin. viene diagnosticata e trattata con GK nel luglio 2000



RMN di controllo del novembre 2000 con piccolo esito gliotico frontale sin.

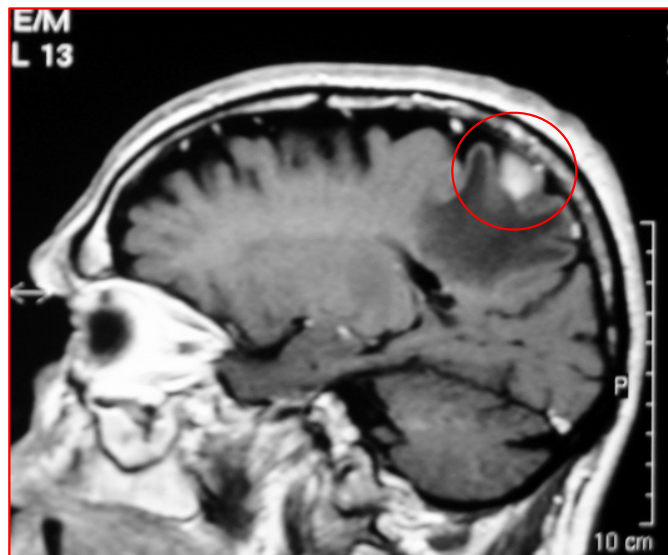
Nel **giugno 2001** il controllo RM rilevava ripresa di attività del focolaio frontale sin. già trattato; tale lesione veniva seguita con controlli RM seriatim ogni 6 mesi registrando un graduale aumento della stessa, fino al maggio 2002.



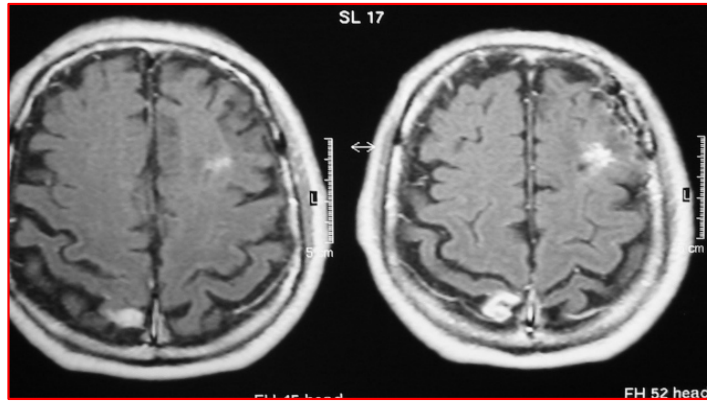
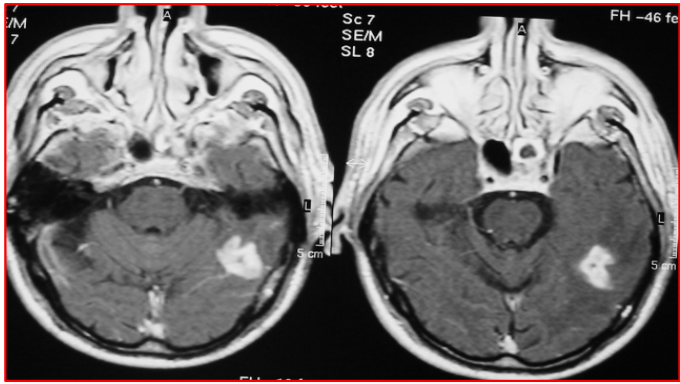


La comparsa di rallentamento ideo-motorio ingravescente consigliò nel maggio 2002 l'asportazione della lesione frontale sin.

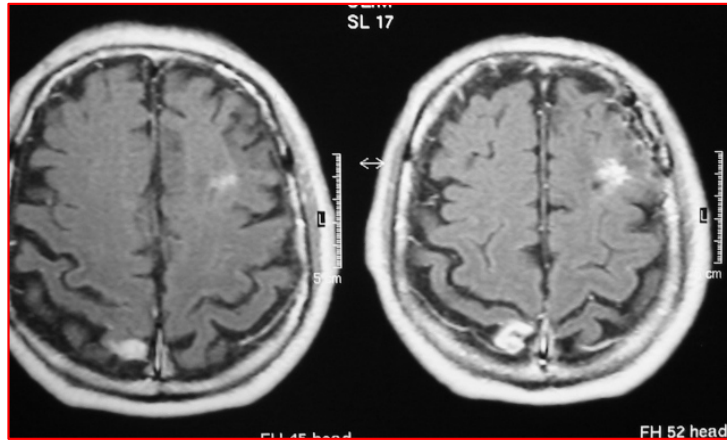
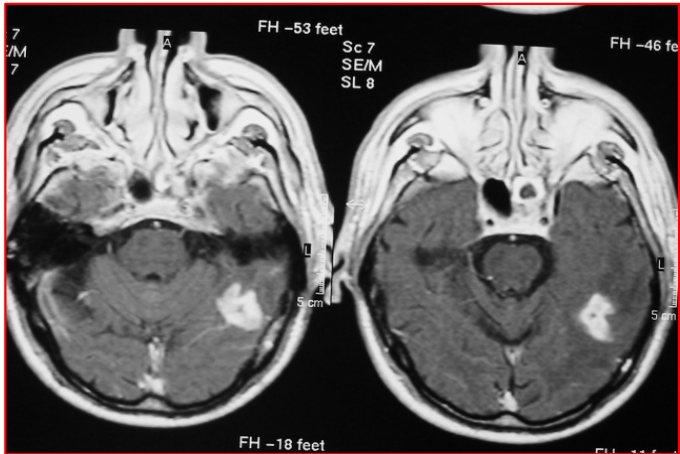
Esame Istologico: necrosi attinica.



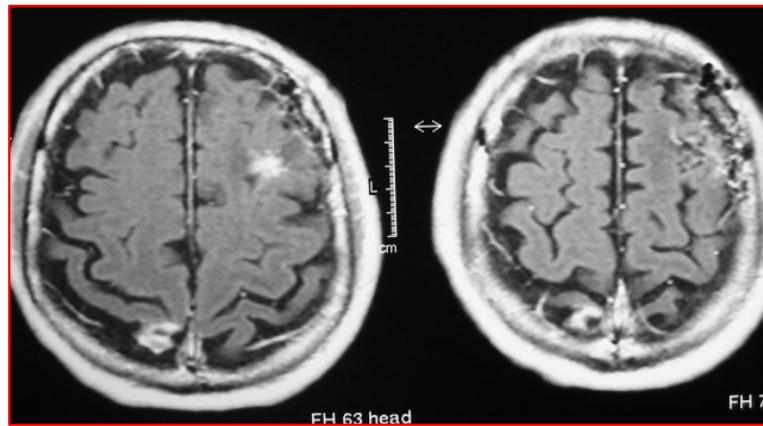
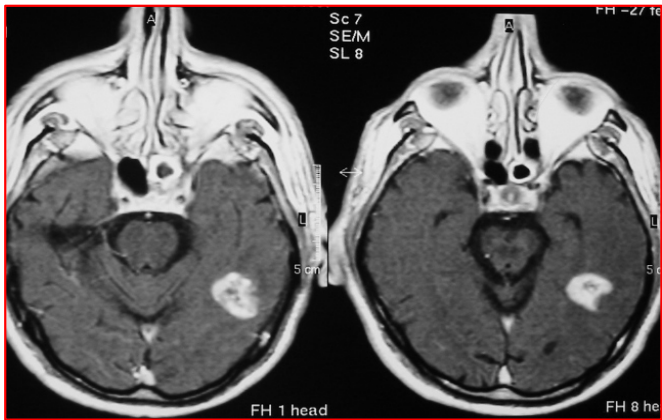
Il controllo RM post-op. e a distanza di 5 mesi, mostra la regressione del processo espansivo frontale sin. Ma la comparsa di nuova lesione parietale post. Dx.



Aprile 2003



Ottobre 2003

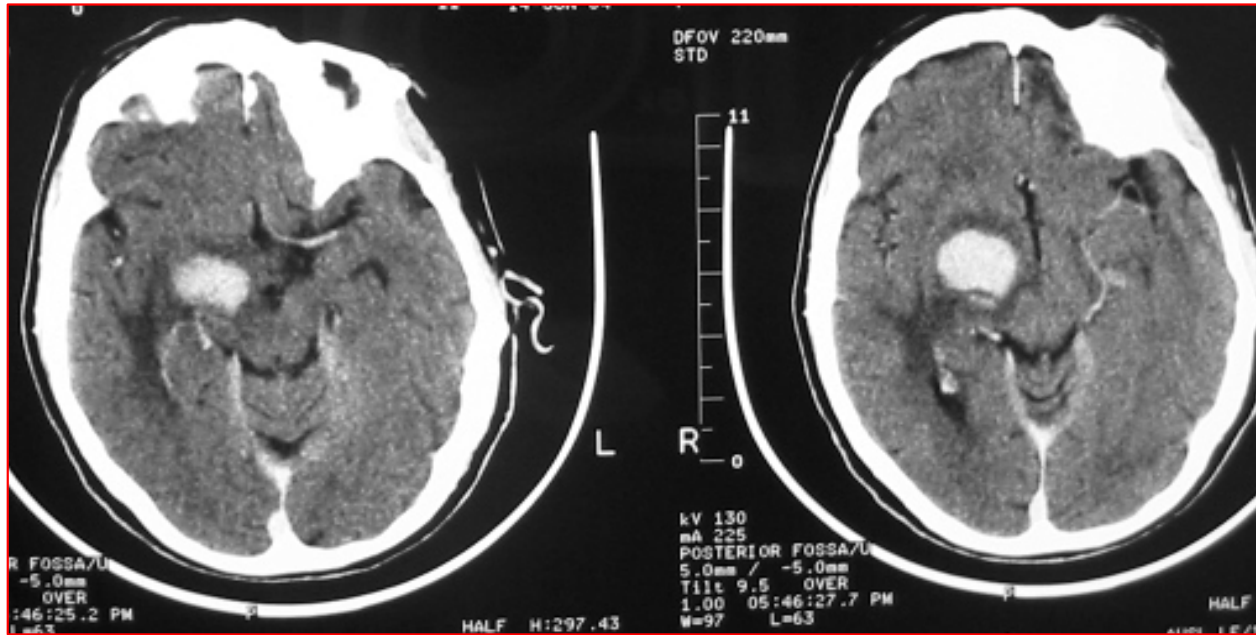


Gennaio 2004

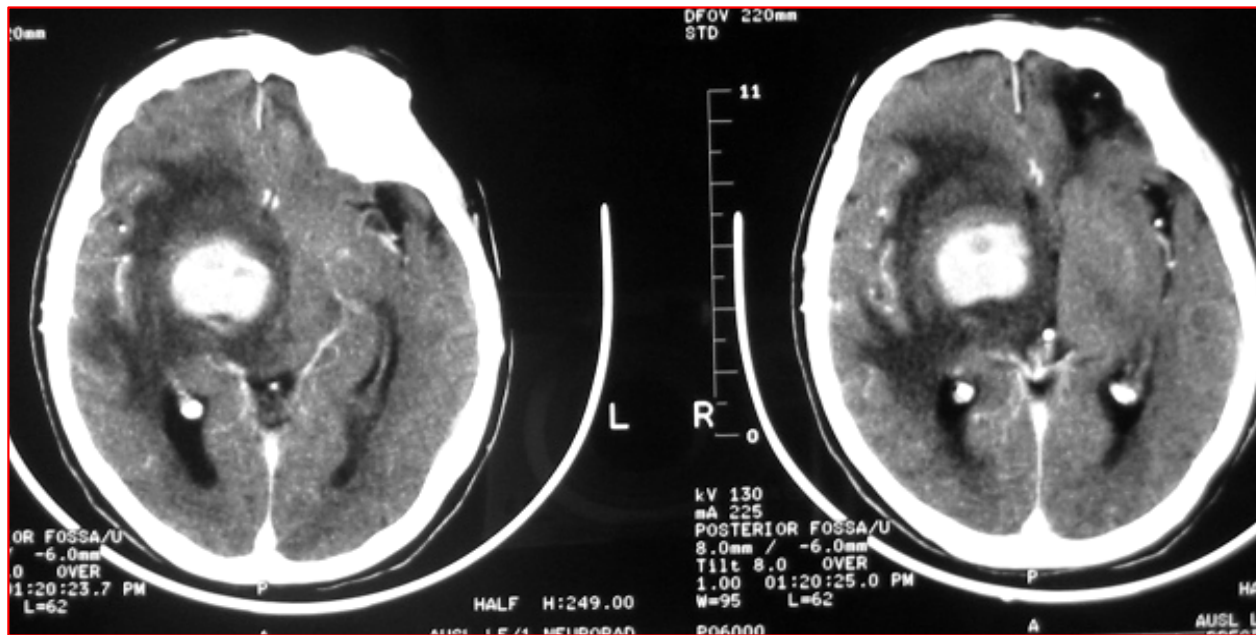
Biopsia stereotassica

Indicazioni

- Lesioni uniche o multiple di origine sconosciuta
- Lesioni inoperabili per sede o estensione
- Paz. anziani e/o con malattie debilitanti

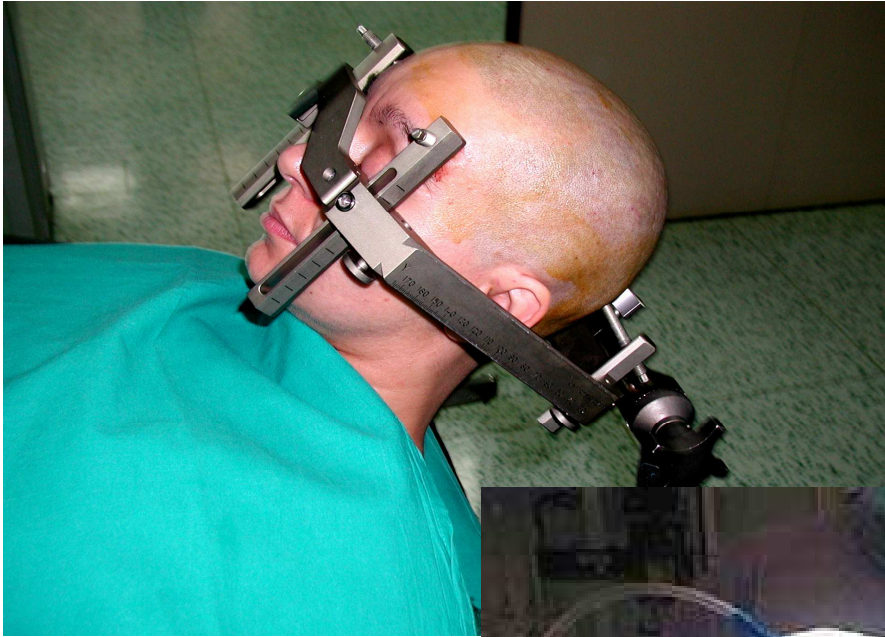


All'ingresso



Controllo
dopo 10 gg

Biopsia stereotassica



CONCLUSIONI

- Pazienti con nuova diagnosi di metastasi cerebrali devono essere sistematicamente ristadiati.
- Sebbene nel complesso la prognosi di queste lesioni rimanga cattiva, tuttavia pazienti selezionati possono giovare in maniera significativa di un trattamento chirurgico aggressivo e di un uso ragionato della chemioterapia.

✦ Il miglioramento nel trattamento del paziente neoplastico ha determinato un aumento del numero dei pazienti che vivono tanto a lungo da sviluppare metastasi cerebrali; è verosimile che questo trend si mantenga nel tempo.

✦ Diventa pertanto molto importante sia la messa a punto di nuove strategie per la prevenzione e il trattamento delle metastasi che un sempre più stretto rapporto multidisciplinare.

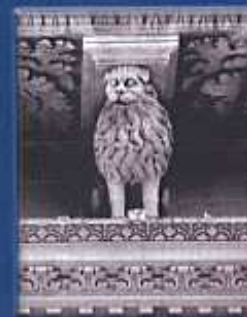
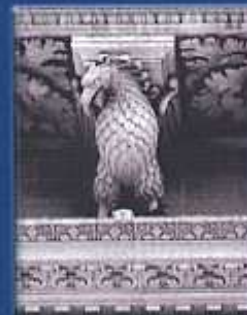
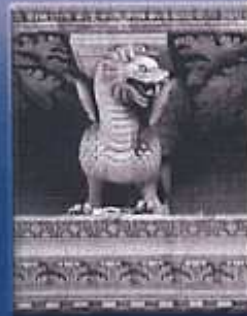


Associazione Italiana di Neuro-Oncologia

XII CONGRESSO NAZIONALE

e CORSO RESIDENZIALE della ASSOCIAZIONE ITALIANA DI NEURO-ONCOLOGIA

Lecce
30 settembre
3 ottobre 2007



Presidente del Congresso

Antonio Montinaro
U.O. di Neurochirurgia
Ospedale "Vito Fazzi", Lecce
Tel e Fax 0832/661496 - 98
a.montinaro@libero.it

Segreteria Scientifica

Piero Cantisani, Neurochirurgia
Franco Punzi, Neurochirurgia
Antonio D'Agostino, Neurochirurgia
Marilena Rolli, Neurochirurgia
Salvatore Zilli, Neurochirurgia
Vito Lorusso, Oncologia
Fernando Lupo, Neuroradiologia
Mario Santantonio, Radioterapia
Ospedale "Vito Fazzi", Lecce

Sede Segreteria A.I.N.O.

Divisione di Neurochirurgia
Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena"
Via E. Chianesi, 53 - 00144 Roma
Tel 06 52662721 - Fax 06 52666144

Consiglio Direttivo A.I.N.O.

Presidente

Ugo De Paula, Roma

Past-President

Riccardo Soffietti, Torino

Segretario

Carmine M. Carapella, Roma

Tesoriere

Amerigo Boiardi, Milano

Consiglieri

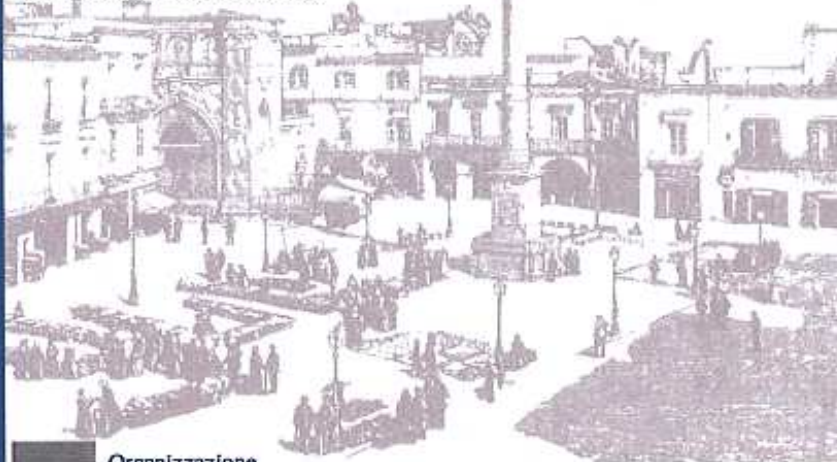
Domenico d'Avella, Padova

Laura Fariselli, Milano

Felice Giangaspero, Roma

Francesco Maiuri, Napoli

Giustino Tomei, Varese



Organizzazione

CSR Congressi - Via G. Matteotti, 35 - 40057 Granarolo E. BO
Tel. 051 765357 - Fax 051 765195 - info@csrcongressi.com - www.csrcongressi.com
Azienda Certificata CERMET LINI EN ISO 9001-2000 - No. 1036-A

cod. 01

L'aggiornamento del programma
scientifico è disponibile sul sito: www.csrcongressi.com

Lecce 2007



Grazie