



# **METASTASI CEREBRALI**

***RADIOTERAPIA NEL TRATTAMENTO  
MULTIMODALE DELLE METASTASI OSSEE  
E CEREBRALI***

***Presidente: dott. G. Silvano***

***Taranto, 16 - 17 Marzo 2007***



# METASTASI CEREBRALI

## *definizione*

- ◆ Le metastasi cerebrali sono neoplasie che originano in tessuti al di fuori del cervello e solo in un secondo momento si localizzano in tale sede.



# METASTASI CEREBRALI

Tre differenti tipi:

- |   |     |
|---|-----|
| 1. Metastasi cerebrali singole o multiple | 81% |
| 2. Metastasi del midollo spinale          | 5%  |
| 3. Metastasi nel fluido spinale           | 4%  |



# METASTASI CEREBRALI

## Incidenza

- ◆ **Cervello:** 80 %
- ◆ **Cervelletto:** 13-16 %
- ◆ **Tronco encefalico:** 4-7 %



# METASTASI CEREBRALI

## *Incidenza*

- ◆ E' stimata essere circa 170.000 casi/anno negli USA
- ◆ E' un'incidenza 10 volte superiore a quella dei tumori maligni primitivi del cervello



# METASTASI CEREBRALI

**Sede dei tumori primitivi:**

- ❖ **Uomo**: polmone, rene, cute, colon, prostata, linfoma non H., LLA.
- ❖ **Donna**: mammella, rene, cute, polmone, colon, ovaio, LLA, linfoma non H.



# METASTASI CEREBRALI

## *Patobiologia*

- ◆ Il processo metastatico a livello cerebrale non è casuale ma altamente selettivo e consiste in una serie di eventi sequenziali (steps), tra loro intimamente connessi.
- ◆ Per i diversi cambiamenti molecolari e genetici che nel processo neoplastico intervengono, la disseminazione tumorale si realizza a più tappe (multistep).



# METASTASI CEREBRALI

## *Patobiologia - Steps*

**Gli steps includono:**

- ◆ **“Escape” dal tumore primitivo tramite invasione del tessuto circostante.**
- ◆ **Entrata della cellula nel circolo sanguigno facilitata da: neoangiogenesi, elevata pressione interstiziale e vicinanza ai capillari.**



# METASTASI CEREBRALI

## *Patobiologia - Steps*

- ◆ **Sopravvivenza, nella circolazione sanguigna, variabile e dipendente da:**
  - **validità del Sistema Monocitico - Macrofagico**
  - **integrità cellulare (forze meccaniche aspecifiche, come la turbolenza emodinamica)**



# METASTASI CEREBRALI

## *Patobiologia*

- ◆ L'adesione endoteliale ed alla membrana basale sottostante favoriscono il flusso di uscita (extravasation) delle cellule tumorali grazie a molecole eterodimeriche della famiglia delle integrine
- ◆ Scelto l'organo e quindi lì fermatesi, le cellule possono proliferare subito o rimanere in G<sub>0</sub> per un periodo di tempo più o meno lungo



# METASTASI CEREBRALI

## *Patobiologia - Steps*

- ◆ **Realizzandosi la proliferazione e una volta raggiunto il numero di  $10^9$  cellule, può comparire clinicamente la metastasi.**

**Una cellula, per formare con successo metastasi ematogene nel cervello, deve completare ogni passo dei vari steps.**



# METASTASI CEREBRALI

## *Patobiologia*

- ◆ Le neoplasie primitive, come il melanoma, sono costituite da cellule geneticamente eterogenee e tra queste, alcune provviste di potenziale metastatico, di capacità invasiva, adesiva, angiogenica ed affinità per il SNC (homing).



# METASTASI CEREBRALI

## Patobiologia

- ◆ E' noto che il cervello è un organo "*sui generis*" perchè:
  - circondato dalla BEE
  - mancante di drenaggio linfatico
  - provvisto di microambiente tipico e differente da tutti gli altri organi, quali polmone, fegato od ossa.



# METASTASI CEREBRALI

## Patobiologia

- ◆ Il fluido interstiziale cerebrale, ricco in  $Cl^-$ , realizza un “milieu” che può non essere conduttivo a molti cloni di cellule di origine epiteliale, potenzialmente metastatici
- ◆ E' senz'altro il microambiente cerebrale ad attrarre cellule di origine neuroepiteliale (microcitoma polmonare e melanoma)



# METASTASI CEREBRALI

## *Patobiologia*

- ◆ **Il coinvolgimento frequente del SNC nel melanoma metastatico è il risultato di un'influenza di tipo "homing", perchè melanociti e popolazioni neuronali condividono l'origine embriologica comune (cresta neurale).**



# METASTASI CEREBRALI

## *Patobiologia*

- ◆ **Fattori molecolari possono essere organo - specifici ed influenzare le cellule tumorali nei diversi aspetti della:**
  - **espressione genica**
  - **dinamica di crescita**
  - **risposta alla terapia**



# METASTASI CEREBRALI

*Geni  
soppressori*

- ◆ Un aspetto cruciale della proliferazione metastatica è la regolazione della crescita cellulare.
- ◆ Attenzione particolare è stata dedicata ai *geni soppressori delle metastasi (MSGs)*, ben distinti dagli oncogeni e che spontaneamente sopprimono la crescita metastatica nei vari “steps”.



# METASTASI CEREBRALI

Tre sono i momenti che intervengono nella patogenesi dei sintomi:

- ◆ **“Effetto massa”** con aumento della pressione intracranica
- ◆ **“Pressione focale e/o dislocamento del parenchima”** dovuto alla crescita tumorale
- ◆ **“Irritazione o distruzione”** di cellule nervose



# METASTASI CEREBRALI

## S I N T O M A T O L O G I A

- 1. Cefalea**
- 2. Debolezza muscolare**
- 3. Cambiamenti comportamentali**
- 4. Segni fisici**
- 5. Sintomi da ipertensione endocranica**



# METASTASI CEREBRALI

## Sintomatologia

- ◆ Triade sintomatologica più frequente:
  - Cefalea
  - Debolezza muscolare
  - Disturbi comportamentali



# METASTASI CEREBRALI

## Sintomatologia

- ◆ **Sintomi propri delle metastasi nel liquido cerebrospinale:**
  - **Dolore a livello nucale e del dorso**
  - **Deficit sensitivi dovuti a coinvolgimento di nervi spinali e cranici.**
  - **Idrocefalo in circa la metà dei pazienti con metastasi nel liquor**



# METASTASI CEREBRALI

## *Sintomatologia*

- ◆ **Sintomi propri delle metastasi nel midollo spinale:**
  - **Dolore: direttamente sull'area delle metastasi o irradiato lungo il nervo. Il dolore di solito precede altri sintomi per giorni o settimane.**



# METASTASI CEREBRALI

## Sintomatologia

- **Sintomi più tardivi:**
  - **Progressiva debolezza muscolare**
  - **Deficit sensitivi**
  - **Perdita del controllo sfinteriale**



# METASTASI CEREBRALI

## Diagnosi

- ◆ La diagnostica differenziale si pone con:
  - Tumori cerebrali primitivi
  - Infezioni
  - Cisti
  - “Stroke”
  - Effetti collaterali o effetti secondari da farmaci
- ◆ Determinazione della localizzazione esatta delle metastasi, tramite TC o RM



# METASTASI CEREBRALI

## Diagnosi

### Elementi diagnostici utili:

- Anamnesi accurata
- Esame neurologico
- Esame del liquido cerebrospinale
- TC
- RM con mdc (come il Gadolinio-DTPA): strumento diagnostico primario per le metastasi cerebrali.
- Rx, esami di routine



# METASTASI CEREBRALI

## Diagnosi

### Caratteristiche delle metastasi:

- ◆ **Margini ben definiti, a consistenza solida ed aspetto sferico. Cellule in necrosi al centro e cellule in attiva proliferazione in periferia (immagine ad anello alla RM)**
- ◆ **Sede di sviluppo: giunzione tra la sostanza bianca e la sostanza grigia (ricca di vasi sanguigni)**



# METASTASI CEREBRALI

## Trattamento

- ◆ Nel 15% dei casi, metastasi multiple, tipiche del ca polmonare non a piccole cellule, ca mammario e melanoma
- ◆ Tumori renali e del colon generano metastasi singole.



# METASTASI CEREBRALI

## Trattamento

- **Istotipo della neoplasia primitiva**

**Le metastasi da microcitoma polmonare o da linfoma sono molto radiosensibili e spesso la chirurgia non viene nemmeno considerata come scelta terapeutica.**

**Altri tipi di tumori rispondono meglio alla chemioterapia sistemica**

- **Età del paziente e “performance status”**



# METASTASI CEREBRALI

## Trattamento

- **Tempo intercorso tra diagnosi del tumore primitivo e riscontro delle metastasi**
- **Presenza o assenza di cellule cancerose nel liquido cerebrospinale**



# METASTASI CEREBRALI

## Trattamento

### Approccio terapeutico:

- ◆ Steroidi efficaci nel 60%-80% dei casi
- ◆ Terapia osmotica (mannitolo e glicerolo)
- ◆ Terapia antiepilettica
- ◆ Radioterapia convenzionale
- ◆ Radioterapia stereotassica se  $< 3$  cm
- ◆ Radioterapia interstiziale, specie nei tumori radioresistenti e per neoplasie  $< 5$  cm
- ◆ Chirurgia



# METASTASI CEREBRALI

## Trattamento Medico

Farmaci impiegati, sia singolarmente che in associazione alla radioterapia:

- ❖ Thalidomide
- ❖ Temozolomide
- ❖ Fotemustina

Hanno tutti la capacità di penetrare attraverso la BEE nel SNC grazie alla loro elevata lipofilia



# METASTASI CEREBRALI

## *Talidomide*

- ◆ Immunomodulatore con attività anti-angiogenetica
- ◆ Somministrata sia per via endovenosa che per via orale
- ◆ Dosaggio: singola dose di sera prima di coricarsi



# METASTASI CEREBRALI

## *Temozolomide*

- ◆ Ha la caratteristica di essere somministrata per via orale
- ◆ Utilizzata anche in associazione al Docetaxel e al Cisplatino, oltre che singolarmente
- ◆ E' un profarmaco, analogo strutturale della Dacarbazina
- ◆ Nel fegato viene subito metabolizzato



# METASTASI CEREBRALI

## *Fotemustina*

- ◆ **Non distrugge le cellule tumorali, ma inibisce la loro moltiplicazione**
- ◆ **Non ha effetti avversi sulla funzionalità epatica e polmonare**
- ◆ **Svolge azione sinergizzante con la radioterapia**
- ◆ **Oltre che nel melanoma, è stata usata in associazione con altri farmaci o singolarmente nella disseminazione cerebrale**



# METASTASI CEREBRALI

## *Fotemustina*

- ◆ Sin dalla prima somministrazione endovenosa, attraversa la BEE
- ◆ La dose successiva alla prima viene effettuata dopo un intervallo di 8 settimane, quella di mantenimento è somministrata ogni 3 settimane
- ◆ Dopo 2 ore dalla somministrazione è possibile riscontrare nausea e vomito.