

# PROCESE INTRACRANIENE ÎNLOCUITOARE DE SPAȚIU

*Colectivul Clinicii de Neurologie, sub redacția Prof. Dr. D. Constantin*

Ghidul a fost elaborat după metodologia de elaborare a ghidurilor de practică medicală, pusă la dispoziție de Colegiul Medicilor.

Capitolele abordate vor fi:

1. Introducere
  - a. importanță,
  - b. date epidemiologice,
  - c. beneficiile potențiale ale aplicării diagnosticului și tratamentului precoce,
  - d. costuri implicate.
2. Criterii de diagnostic clinic și paraclinic
3. Tratament prespital
4. Criterii de internare și secția în care este indicată internarea
5. Tratamentul în spital
6. Durata medie a spitalizării și criteriile de externare
7. Urmărirea pe termen lung și profilaxia secundară
8. Bibliografie

Capitolele 3, 4, 6, 7, nu au fost abordate din lipsa datelor necesare, ele rămânând deschise!

Am încadra în grupa proceselor înlocuitoare de spațiu următoarele:

- A. tumori cerebrale primare,
- B. tumori cerebrale secundare (metastaze),
- C. procese infecțioase cerebrale și spinale,
- D. hematoame cerebrale și spinale,
- E. leziuni ischemice cerebrale și spinale,
- F. malformații vasculare cerebrale și spinale.

Vom aborda primele două entități, următoarele patru fiind dezvoltate în cadrul capitolelor referitoare la infecții ale SNC și respectiv accidente vasculare.

## A. TUMORI CEREBRALE PRIMARE

### I. Introducere

Tumorile cerebrale primare reprezintă un capitol important al neurologiei, fiind foarte diverse ca simptomatologie, mărime, localizare, invazivitate.

Datele epidemiologice sunt în general limitate din mai multe considerente: complexitatea examenului histologic,

lipsa acestuia în unele cazuri, natura retrospectivă a unora dintre studii sau numărul mic de pacienți al altora, accesul inegal la noile tehnologii etc.

Din cauza lipsei unor date epidemiologice în legătură cu neoplasmele cerebrale din țara noastră, vom aminti câteva date din SUA. Aici sunt diagnosticate anual 24.000 de tumori primare cerebrale. Datele privind incidența lor provin dintr-un studiu efectuat în 1973-1974, înaintea erei tomografiei computerizate. Aceasta este de 8,2/100.000 locuitori, în populația generală, frecvența crescând între 55-74 ani la 20,4%, vârstă de la care începe să scadă din nou la 15,4%. Alte surse estimează incidența anuală a tumorilor primare cerebrale din SUA la 15/100.000 locuitori. Numărul deceselor prin cancer, în 1996, a fost estimat la 400.000. Dintre acestea, 18.000 au fost prin tumori cerebrale primare. La copii, neoplasmele primare cerebrale reprezintă 22% din totalul cancerelor, aflându-se pe locul doi după leucemii.

Din punct de vedere histologic, gliomele (60%) cu predominanță masculină și meningioamele (20%) cu predominanță feminină sunt cele mai frecvente la adulți. La copii predomină meduloblastomul și astrocitomul.

Mortalitatea și morbiditatea au cunoscut o ușoară scădere datorită progreselor efectuate în anesteziologie, tehnicile microchirurgicale și stereotaxice, radioterapie, chimioterapie.

Nu există date privind costurile directe și indirecte ale acestei afecțiuni în țara noastră.

## II. Criterii de diagnostic clinic și paraclinic

### 1. Istoric și examen clinic (*necesare și la nivel de medic de familie*)

- deficit neurologic progresiv subacut care se dezvoltă în zile-săptămâni;
- instalare *de novo* a crizelor de tip:
  - focal,
  - cu deficit ictal prelungit (peste 1 oră),
  - status epilepticus,
  - deficit focal interictal asociat.
- pacienți cu cefalee, vărsături și edem papilar;
- pareze de nervi cranieni (diplopie, deficit de câmp vizual, surditate de percepție unilaterală);
- pacienți cu cefalee nemigrenosă, instalată relativ recent (prezentă de cel puțin o lună), însoțită de elemente clinice caracteristice presiunii intracerebrale

crescute (cefalee care trezește pacientul din somn, vărsături, confuzie).

2. Analize de laborator: HLG, VSH, biochimie.
3. Rgr. toraco-pulmonară
4. CT cerebral (cu substanță de contrast):
  - are sensibilitate relativ mare, dar nu are specificitate;
  - nu este util pentru examinarea fosei posterioare.
5. RMN cerebrală (cu substanță de contrast):
  - *costuri crescute, nu este disponibil în teritoriu;*
  - înlocuiește CT datorită sensibilității mai mari, ușurinței în efectuarea imaginilor multiplanare fără a pierde detalii și evaluării în condiții mai bune a răspunsului la tratament;
  - contraindicată în HIC.
6. Biopsia:
  - Biopsia stereotaxică – mortalitate < 1%;
  - Biopsie deschisă.

*Punctele 1-6 reprezintă standard de practică.*
7. Puncția lombară:
  - nu se face de rutină;
  - rar furnizează informații diagnostice;
  - risc de herniere cerebrală;
  - utilă și necesară în carcinomatoza meningiană.
8. Angiografia:
  - va fi cerută de neurochirurg, pre-operator;
  - vizualizează deplasarea vaselor de către tumoră și vascularizația acesteia;
  - diferențiază anevrismele de tumori.
9. PET:
  - nu este disponibil momentan în țară;
  - costuri crescute;
  - ajută în diferențierea necrozei de iradiere de tumoră viabilă;
  - rol în ghidarea tratamentului oncologic.
10. Spectroscopia RM:
  - *metodă disponibilă;*
  - *experiență relativ redusă în centrele de imagistică;*
  - diferențiază necroza de iradiere de tumoră activă, prin evaluare tridimensională cu înregistrarea simultană a RM clasice.
11. EEG:
  - furnizează informații suplimentare despre funcția cerebrală;

- poate arăta o tulburare focală dată de un neoplasm;
- decelează modificări mai difuze, reflectând alterări ale statusului mental.

### III. Tratament prespital

### IV. Criterii de internare și secția în care este indicată internarea

### V. Tratamentul în spital

#### *Principii generale de tratament*

Există mai multe principii importante care ghidează tratamentul pacienților cu tumori cerebrale primare.

- dacă se face abstracție de histologia tumorală, cel mai bun prognostic este oferit în cazul *extirpării cât mai aproape de complet a tumorii*, asociată cu o morbiditate chirurgicală cât mai mică și un diagnostic cât mai corect. Decizia referitoare la gradul de agresivitate chirurgicală pentru o tumoră cerebrală primară este complexă și depinde de:
  - vârstă,
  - starea generală a pacientului,
  - posibilitatea de a scădea eficient efectul de masă al tumorii,
  - rezecabilitatea tumorii (numărul și localizarea leziunilor),
  - la pacienții cu boală recurentă, timpul de la ultima intervenție chirurgicală.
- *metodele chirurgicale* includ: biopsia stereotaxică, biopsia chirurgicală, sau rezecția tumorală majoră, caracterizată în general prin rezecția a mai mult de 80% din tumoră.
- *diagnosticul anatomo-patologic* este de o importanță majoră, dar dificil, de aceea o cât mai mare cantitate de țesut trebuie trimisă pentru analiză.
- este necesară o *evaluare RMN fără și cu substanță de contrast* la 24-72 ore postchirurgical, pentru aprecierea resturilor tumorale după intervenția chirurgicală.
- *radioterapia* include mai multe metode și anume iradierea externă, brahiterapia, radiochirurgia. Cea mai utilizată metodă este iradierea externă. Radioterapia interesează un volum țintă tumoral limitat (definit ca regiunea anormală T2 ponderată pe RMN și 1-2 cm în plus ca marjă de siguranță). Doza totală prescrisă este în general de aproximativ 50-60 Gy. În prezent, indicațiile de iradiere cerebrală „whole-brain“ sunt din ce în ce mai limitate.

- *algoritmul terapeutic* diferă în funcție de tipul tumorii.

Există numeroase clasificări ale tumorilor cerebrale primare în funcție de diverse criterii. Conform clasificării OMS, glioamele reprezintă aproximativ jumătate din totalul tumorilor cerebrale primare. În funcție de tipul celulelor gliale din care se dezvoltă, sunt descrise astrocitoamele, ependimoamele, oligodendroglioamele, meduloblastoamele. Astrocitoamele se împart în 4 grade: gradul 1 și 2, sau de grad mic, bine diferențiate, cu evoluție mai lentă și gradul 3 (anaplastic) și 4 (glioblastom multiform), numite și de grad înalt, cu creștere rapidă și invazivitate mare.

Vom aborda următoarele tipuri de tumori: astrocitomul cu grad înalt de invazivitate, astrocitomul cu grad scăzut de invazivitate, oligodendrogliomul, ependimomul, meningiomul, Limfomul primar al SNC (non-SIDA).

### **a. Astrocitoamele cu grad înalt de invazivitate**

Astrocitoamele gradul III (astrocitomul anaplastic) și gradul IV (glioblastomul multiform) sunt cele mai frecvente tipuri de neoplasm cerebral primar și sunt responsabile de 2,3% dintre decesele datorate neoplasmelor.

Glioblastomul multiform reprezintă 50% din toate cazurile de glioame și incidența maximă se remarcă între 45 și 55 ani.

Astrocitoamele cu grad înalt de invazivitate infiltrază difuz țesuturile înconjurătoare și, de cele mai multe ori, depășesc linia mediană, interesând și emisferul contralateral. Gliomatoza cerebrală este caracterizată de diseminarea astrocitelor neoplazice, deseori implicând un întreg emisfer cerebral.

Factorii de prognostic cei mai importanți țin de diagnosticul histologic, vârstă, tipul și durata simptomelor, extinderea rezecției chirurgicale.

### **Simptomatologia**

Simptomatologia dată de acest tip de neoplasm constă în:

- semne de presiune intracraniană crescută,
- convulsii,
- semne neurologice de focar în funcție de dimensiunile și localizarea tumorii și importanța edemului peritumoral.

### **Explorarea imagistică**

Aceste tumori nu asociază în general hemoragiile sau calcificări, dar determină un edem peritumoral și un efect de masă important. Se intensifică la administrarea substanței de

contrast. Au fost descoperite celule tumorale în edemul peritumoral, ceea ce corespunde anomaliilor descrise de RMN-ul T2 ponderat. Este dificil de evaluat rezultatul terapiei folosind CT sau RMN, deoarece extinderea și distribuirea contrastului, edemul și efectul de masă țin mai degrabă de o funcție a integrității barierei hemato-encefalice decât de modificările dimensionale ale tumorii. Din acest motiv, alți factori care exacerbează disfuncția barierei hemato-encefalice, cum ar fi intervenția chirurgicală, radioterapia, corticoterapia, pot mima progresia tumorală prin accentuarea prizei de contrast, anormalitățile din secvențele T2 ponderate și efectul de masă.

## Principii de tratament

### *Chirurgia*

*Scopurile ei sunt:*

- obținerea unui diagnostic;
- ameliorarea simptomatologiei legate de creșterea presiunii sau compresiei intracraniene;
- reducerea corticoterapiei.

*Rezultatele ei sunt:*

- supraviețuirea mediană doar cu chirurgie este de aproximativ 4 luni.
- valoarea intervenției extinse comparativ cu biopsia este bazată pe studii retrospective; multe dintre ele sugerează că extinderea rezecției prelungeste supraviețuirea în unele subgrupuri de pacienți (peste 50 de ani cu glioblastom multiform și scor Karnofsky peste 70) (recomandare II A).
- îmbunătățește de asemenea rezultatul pentru pacienți cu astrocitoame recurente de grade înalte.

*Iradierea externă face parte din terapia standard pentru pacienții cu astrocitoame de grad înalt, urmând atât exciziei cât și biopsiei (bazat pe un studiu randomizat efectuat în anii '70, comparând tratamentul de susținere postoperator, carmustina (BCNU), iradierea, iradierea + BCNU. Supraviețuirea la 1 an a fost 3% pentru chirurgia singură, 12% la cei cu BCNU postoperator și 24% la cei cu iradiere postoperatorie.*

- în mod curent se folosește radioterapia externă cu fracționare convențională (doza pe fracțiune 1,8-2 Gy, o fracțiune pe zi, iradiere 5 zile pe săptămână cu pauză în week-end).
- rolul tehnicilor de iradiere focală (brahiterapie, radiochirurgie) în această boală difuz-infiltrativă rămâne

neclar, ele fiind folosite deocamdată în cadrul trialurilor clinice.

*Chimioterapia* este de valoare redusă la pacienții cu glioblastom multiform, dar poate fi benefică la pacienții mai tineri și la cei cu astrocitoame anaplazice.

- Studii randomizate folosind BCNU au demonstrat o ușoară îmbunătățire a supraviețuirii la 18 luni, dar fără beneficiu la 12 și 24 de luni. O meta-analiză a demonstrat de asemenea un beneficiu modest asupra supraviețuirii datorate chimioterapiei adjuvante. Un studiu recent al Medical Research Council asupra chimioterapiei adjuvante, care include aproape 700 de pacienți, nu a arătat beneficiu pentru procarbazină, CCNU și vincristină (PCV) la pacienții cu gliome maligne și nici pentru PCV la cei cu astrocitoame anaplazice. Din păcate, chimioterapia disponibilă actual nu oferă beneficii cât de mici acestor pacienți.
- Alte nitrozouree au fost încercate fără beneficiu mai mare decât BCNU. Temozolomid, aprobat de FDA pentru administrarea la pacienții cu astrocitom anaplastic recurent, este studiat în tratamentul adjuvant și la pacienții cu glioblastom multiform.
- Regimurile chimioterapice multiagent nu au arătat a fi superioare BCNU singur la pacienții cu glioblastom multiform. De asemenea, un studiu a sugerat că asocierea procarbazinei, lomustinei (CCNU) și vincristinei (PCV) poate fi superioară BCNU la pacienții cu astrocitom anaplastic; totuși, analize subsecvente arată că este o mică diferență între acest regim și BCNU.
- Studii recente au demonstrat convingător că anticonvulsivantele P450 inductoare, cum ar fi fenitoinul, fenobarbitalul și tegretolul pot afecta în mod dramatic farmacologia multor agenți chimioterapici.
- Au fost încercate alte căi de administrare, dar acestea au fost asociate cu costuri adiționale, toxicitate crescută și nu a fost demonstrată în mod clar o creștere a supraviețuirii. Administrarea locală de BCNU folosind un polimer biodegradabil (buretele Gliadel), plasat intraoperator în cavitatea chirurgicală, a demonstrat o îmbunătățire modestă, dar semnificativă statistic a supraviețuirii cu astrocitom de grad înalt recurent. Studii actuale sugerează că acest polimer BCNU poate de asemenea să prelungească supraviețuirea la pacienții

cu glioblastom multiform diagnosticat *de novo*, care sunt candidați la rezecție optimală.

### Algoritm de tratament

- o dată ce pacientul se prezintă cu un aspect clinic sau imagistic compatibil cu un astrocitom de grad înalt, este necesară evaluarea neurochirurgicală în vederea *rezecției maximele posibile*, care trebuie efectuată ori de câte ori este posibil. Dacă o înlăturare masivă a tumorii este considerată prea riscantă, o biopsie deschisă sau stereotaxică trebuie să fie efectuată pentru stabilirea diagnosticului;
- extinderea înlăturării tumorii trebuie să fie documentată printr-un *RMN imediat postoperator* efectuat fără și cu contrast;
- urmând chirurgiei, *radioterapia* trebuie administrată în funcție de clasa de prognostic. Pacienții se împart, după criteriile clinico-patologice (vârsta, status de performanță, histologie) în următoarele categorii:
  - *cu prognostic favorabil* – pacienți tineri, cu indice de performanță bun, ce au supraviețuire mediană de 12-24 luni;
  - *cu prognostic nefavorabil* – pacienți vârstnici, cu indice de performanță scăzut și supraviețuire mediană 6-9 luni.

Categoria cu prognostic favorabil:

- rezecția maximală (*maximum safe resection*) este urmată de radioterapie adjuvantă, plus sau minus chimioterapie;
- radioterapia adjuvantă îmbunătățește supraviețuirea mediană (nivel I de evidență, grad de recomandare A);
- se utilizează cel mai frecvent *iradierea externă* cu fracționare convențională (1,8-2 Gy/fracțiune, 5 fracțiuni pe săptămână) până la doza totală de 60-64 Gy; există un avantaj modest în supraviețuire dacă se folosesc doze > 50 Gy față de cele < 50 Gy (nivel I de evidență);
- se pot folosi și fracționări neconvenționale (hiperfracționare, fracționare accelerată, hipofracționare); nu s-a demonstrat superioritatea lor față de cea convențională;
- radioterapia pe volume limitate este recomandată în defavoarea celei *whole-brain* (grad de recomandare B); dacă se utilizează iradierea la debut a întregului conținut cranian (datorită caracterelor infiltrative tumorale), cel puțin 25-30% din doza totală trebuie administrată prin iradiere externă pe volume reduse (pentru creșterea dozei

totale și scăderea efectelor secundare ale tratamentului); rolul suplimentării iradierii externe prin *radioterapie stereotaxică* sau *brahiterapie interstițială* nu este complet elucidat; se aplică în cadrul trialurilor clinice.

Categoria de prognostic nefavorabil:

- tratamentul standard include rezecția maximală (*maximum safe resection*) urmată de radioterapie adjuvantă;
- radioterapia adjuvantă este indicată deoarece îmbunătățește supraviețuirea și statusul neurologic chiar și la pacienții cu prognostic nefavorabil (grad de recomandare A);
- se folosesc scheme scurte de radioterapie externă cu fracționare neconvențională; doza totală de iradiere 28-45 Gy în 4-20 fracțiuni (grad de recomandare B);
- nu există nici un beneficiu al utilizării chimioterapiei la acest grup de pacienți (nivel II de evidență);
- deoarece *chimioterapia* este de beneficiu marginal și nu este curativă, poate fi administrată ca terapie adjuvantă sau la prima recurență. În general, BCNU este administrată la pacienții cu glioblastom multiform și temozolomida sau PCV este dată pacienților cu astrocitom anaplastic. Pacienții tineri cu scoruri de performanță bune și tumori de grad scăzut beneficiază probabil mai mult de chimioterapie decât grupurile cu prognostic prost. O metaanaliză a trialurilor clinice publicată în 1993 (Fine și colab.) a sugerat un posibil avantaj al folosirii chimioterapiei adjuvante adăugate radioterapiei; pe de altă parte, cel mai mare trial MRC (British Medical Research Council), publicat în 2001, nu a putut evidenția avantajele folosirii combinației procarbazona, lomustina și vincristina în terapia astrocitoamelor anaplastice și glioblastoamelor multiforme; Temozolomida (Temodal) administrată concomitent cu radioterapia și apoi ca tratament adjuvant pare să prelungească supraviețuirea la pacienții cu glioblastom; necesită confirmarea trialurilor viitoare.
- pacienții trebuie să fie urmăriți cu atenție prin *RMN seriate* după completarea radioterapiei, deoarece aceasta poate produce disfuncții adiționale ale barierei hematoencefalice, necesitatea de corticoterapie poate crește și imagistica poate arăta mai rău în primele 3 luni după încheierea radioterapiei, chiar dacă nu există o progresie a tumorii. *RMN precoce* permite titrarea potrivită a dozelor de corticoterapie, depinzând de extinderea efectului de masă și edemul cerebral. *Scanări mai*

*tardive* sunt folosite pentru recurența tumorii. Descoperirea precoce a recurențelor este necesară atât timp cât sunt disponibile opțiuni de tratament sistemic pentru pacienți cu boală recurentă.

- când *recurența* este detectată, îngrijirea depinde de vârsta pacientului, statusul de performanță, histologie, răspunsul la terapia inițială, timpul de la diagnosticul inițial și dacă recurența este locală sau mai difuză. Dacă tumora pare să fi *recidivat local*, opțiunile includ repetarea rezecției, cu sau fără burete impregnat cu BCNU plasat în cavitatea chirurgicală, radioterapie, administrarea sistemică a chimioterapiei. Dacă *tumora este nerezecabilă*, sau chirurgia este prea riscantă, radioterapia locală sau administrarea sistemică de chimioterapice poate fi luată în considerare. Dacă *recurența este difuză*, chimioterapia sistemică poate fi cea mai bună opțiune. Chirurgia poate fi luată în considerare pentru o leziune simptomatică.

### **b. Astrocitoame cu grad redus de invazivitate**

Astrocitoamele invazive de grad jos sunt un grup divers de malignități relativ rare și cu evoluție ce depinde de mai mulți factori. *Astrocitoamele difuze* (tipuri fibrilare, protoplasmice, gemistocitice) reprezintă 70% din această grupă, fiind slab circumscrise, invazive și treptat evoluează spre astrocitoame de grad înalt.

Cel mai frecvent *astrocitom neinfiltrativ* este astrocitomul pilocitic, care este circumscris, deseori rezecabil chirurgical și care se transformă rareori. Este mai frecvent la nivelul cerebelului la copii, dar apare și în cortexul adulților. Alte astrocitoame rare de grad jos sunt: xantastrocitomul pleomorfic, astrocitomul subependimal cu celule gigante, subependimomul.

### **Simptomatologia**

Simptomatologia astrocitoamelor infiltrative constă în:

- convulsii (66%),
- cefalee,
- deficite focale.

### **Caracteristici**

- durata mediană de la instalarea simptomelor la diagnostic variază de la 6 la 17 luni.
- vârsta medie a incidenței pentru această tumoră este de 37 ani.
- cel mai puternic predictor al supraviețuirii este vârsta.

Media de supraviețuire la 10 de ani, pentru copii, este de 83%, în timp ce supraviețuirea medie pentru cei de peste 40 de ani este de doar 5 ani.

- tipic sunt leziuni care nu captează contrast la scanările CT/MRI.
- diagnosticul imagistic al astrocitoamelor de grad jos este incorect în 25% dintre cazuri, în majoritatea dintre acestea fiind apreciate ca astrocitoame de grad înalt.
- deși există părerea că astrocitoamele de grad jos sunt benigne, majoritatea acestora se comportă agresiv, în ciuda chirurgiei și radioterapiei.
- intervenția chirurgicală timpurie nu determină vindecarea și poate produce deficite neurologice. Mai mult, deseori acești pacienți nu sunt ținuți sub observație. Ei pot avea o formă stabilă de boală la scanări seriale pentru luni sau ani, după care boala poate evolua.

## Principii de tratament

### *Chirurgia:*

Rămâne o modalitate importantă de diagnostic și tratament pentru acești pacienți.

- obiectivul principal al chirurgiei este de a oferi țesut adecvat pentru diagnosticul histopatologic și grading.
- biopsiile cu ac sunt deseori efectuate când leziunile sunt adânci sau în regiuni critice ale creierului. Rezultatele biopsiei pot fi înșelătoare, glioamele având deseori grade variate de celularitate, mitoze, sau necroze de la o regiune la alta.
- rolul exciziei totale a tumorii rămâne nerezolvat, dar literatura sugerează un beneficiu pentru rezecția chirurgicală agresivă. Deoarece aceste tumori sunt relativ rare, seriile publicate în general includ pacienți tratați de-a lungul unor decade, mijloacele de evaluare nemaifiind actuale (în trecut, rezecția completă a unei tumori era bazată pe raportul chirurgului). Shaw a urmărit 126 de pacienți cu astrocitoame și oligoastrocitoame mixte. Ratele de supraviețuire după excizie totală au fost de 52% la 5 ani și 23% la 10 ani, aceste rate fiind identice cu cele după excizie subtotală sau doar biopsie. Majoritatea pacienților a primit radioterapie, dar cu preponderență cei care au suferit doar o excizie subtotală. Aceasta sugerează că, în cazul aplicării radioterapiei, gradul de excizie chirurgical este mai puțin important. Alte studii (Berger și colab.) au sugerat o prelungire a supraviețuirii la pacienții care au suferit rezecție

totală, comparativ cu cei care au suferit o intervenție mai puțin radicală. Recomandarea generală (II A) pentru tratarea astrocitoamelor este de a încerca în primul rând excizia tumorii cu evitarea compromiterii funcționale.

### *Radioterapia:*

Nu există consens privitor la inițierea radioterapiei post-operatorii. Unii oncologi o recomandă imediat, alții o întârzie până când progresia tumorii este evidentă.

- După Shaw, radioterapia imediată prelungește supraviețuirea. De asemenea, doze mai mari par a fi mai eficiente – ratele de supraviețuire la 5 ani au fost de 68%, 47% și 21% la pacienții ce au primit o doză totală de  $\geq 53$  Gy,  $< 53$  Gy, sau respectiv fără iradiere.
- Alți autori nu au raportat o prelungire a supraviețuirii la pacienții iradiați. Un studiu randomizat inițiat de Organizația Europeană pentru Cercetare și Tratament al Cancerului nu a arătat diferențe în supraviețuire între iradierea timpurie și tardivă, dar s-a observat un timp mai lung până la recurență în cea dintâi. Un studiu similar al Grupului Cooperativ pentru Tumori Cerebrale nu a fost încă raportat.
- Se recomandă radioterapia pe volume limitate, iradierea întregului creier (whole-brain) ducând la creșterea neurotoxicității. Volumul țintă este format din tumora reziduală, edem perilezional și o margine de 2-3 cm.
- Evaluarea extinderii tumorii se face cel mai bine prin secvențe T2 fără agent de contrast (nu captează contrastul).
- Iradierea standard este de 54 Gy dată în ședințe de 1,8 Gy pe zi.

### *Chimioterapie:*

Nu are un rol în tratamentul standard al astrocitoamelor de grad jos, exceptând poate recurențele.

### *Algoritm de tratament:*

- se recomandă rezecția maximală;
- extinderea rezecției va fi documentată cu RMN imediat postoperator;
- pacienții tineri vor fi ținuți sub observație;
- pacienții care au avut excizie parțială sau biopsie diagnostică trebuie tratați cu radioterapie imediat, mai ales dacă sunt simptomatici sau au semne de boală progresivă cu 50-55 Gy în 25-30 fracțiuni (fracționare convențională, 1,8-2 Gy pe fracțiune, 5 fracțiuni pe săptămână);

- pacienții cu tumoră asimptomatică reziduală trebuie urmăriți până apar semne de progresie a bolii, înaintea inițierii radioterapiei;
- această atitudine este de asemenea rațională la pacienții cu astrocitom de grad mic difuz, neurotoxicitatea crescând cu mărimea portului pentru radioterapie necesar pentru a cuprinde întreaga tumoră;
- în momentul recurenței se va practica chirurgia pentru leziunile rezecabile. Aceasta va fi urmată de radioterapie sau reiradiere dacă pacientul a avut un răspuns pozitiv anterior la radioterapie;
- recurența locală poate fi tratată cu iradiere locală și/sau chimioterapie.

### c. *Oligodendrogliomul*

#### *Caracteristici:*

- din punct de vedere radiologic, oligodendroglioamele cu grad mic apar cu limite clare de demarcație, uneori conțin calcificări și nu prind bine substanța de contrast.
- aspectul tipic de „ou ochi“ a acestor tumori este evident la parafină, dar nu apare la examenul extemporaneu.
- oligodendroglioamele anaplastice sunt caracterizate prin celularitate mare, pleomorfism celular, mitoze frecvente, proliferări endoteliale și necroză.
- aceste tumori pot fi confundate anatomopatologic cu glioblastomul multiform, dar au un prognostic și un răspuns la radioterapie mai bune.
- durata medie de supraviețuire la pacienții cu oligodendroglioame cu grad scăzut este de aproximativ 10 ani, iar la cei cu oligodendroglioame anaplastice de aproximativ 3 până la 5 ani. Pacienții cu oligoastrocitoame mixte tind să aibă un prognostic similar cu cei cu oligodendroglioame pure.

#### *Principii de tratament:*

- este preferată rezecția cât mai aproape de complet a tumorii, aceasta depinzând de starea generală a pacientului.
- extirparea totală a acestor tumori este deseori posibilă deoarece în 50% dintre cazuri sunt localizate în lobii frontali.
- date retrospective au sugerat că radioterapia ameliorează controlul local și supraviețuirea, iar studii încă neconfirmate definitiv au arătat că oligodendroglioamele răspund la chimioterapia tip PCV sau la alți agenți.

### *Algoritm de tratament*

- algoritmul este asemănător cu cel pentru astrocitoame cu grad jos.
- dovezile sunt destul de puternice în privința creșterii supraviețuirii după îndepărtarea totală a tumorii și creșterea supraviețuirii.
- radioterapia adjuvantă are rol important în tratamentul acestor tumori;
- în caz de rezecție completă a oligodendrogliomelor de grad jos, consensul este că ne putem abține de la radioterapie dacă pacientul este urmărit cu atenție. Acest lucru este indicat în special la pacienții tineri. Pentru pacienții cu tumori de grad jos parțial excizate, sunt aceleași indicații ca pentru pacienții cu astrocitoame de grad jos.
- valoarea menținerii sub observație a pacientului sau a iradierii tardive va fi cunoscută doar după ce rezultatele studiilor EORTC, BTCG vor fi cunoscute.
- radioterapia este indicată în cazul rezecțiilor incomplete sau tumorilor simptomatice; se folosește iradierea externă cu fracționare convențională, doza totală 50-55 Gy în 25-30 fracțiuni; studii de faza II au comparat scheme de hiperfracționare (două fracțiuni pe zi de 1,1 Gy până la doza totală de 72,6 Gy, cu micșorarea volumelor iradiate după 55 Gy) cu iradierea convențională, fără a se demonstra beneficii suplimentare din punct de vedere al supraviețuirii; tendința ocazională a oligodendrogliomelor de a disemina prin LCR nu justifică iradierea cranio-spinală. Oligodendrogliomul anaplastic este mai agresiv decât cel low-grade; rezecția maximală este urmată de iradiere adjuvantă, doza totală 60 Gy în 30-33 fracțiuni; volumul țintă include patul tumoral, eventuala masă tumorală reziduală și o margine de 2-3 cm;
- rapoarte preliminare încurajatoare referitoare la răspunsul oligodendrogliomelor la chimioterapie au fost publicate în ultimii ani. Totuși, rolul acesteia administrată înainte sau după radioterapie pentru oligodendrogliome de grad jos rămâne necunoscut. Studiile randomizate care să se adreseze acestei probleme sunt la nivel de planificare; folosirea chimioterapiei la pacienții cu oligodendrogliom de grad jos nou diagnosticat nu este recomandată ca standard; algoritmul de tratament pentru pacienții cu oligodendrogliom anaplastic este similar cu

cel pentru astrocitoamele de grad înalt. S-a demonstrat o rată mare de răspuns al recidivelor locale la combinația PCV (procarbazină, CCNU și vincristină); chimioterapia PCV adjuvantă poate crește supraviețuirea pacienților cu oligodendroglioame; se așteaptă rezultatele trialului RTOG 94-02 care compară, pentru oligodendroglioamele anaplastice, iradierea adjuvantă (59,4 Gy în 33 fracțiuni) cu combinația PCV 4 serii, urmate de aceeași radioterapie adjuvantă.

#### **d. Ependimoamele și ependimoamele anaplastice**

- Ependimoamele apar atât la copii cât și la adulți. La copii, aproximativ 2/3 dintre ependimoame apar infratentorial și 1/3 supratentorial, fiind exact opusul adulților.

##### *Simptomatologie:*

- semne de HIC,
- mimează leziuni de trunchi cerebral,
- leziuni multiple de nervi cranieni,
- deficite cerebeloase,
- rigiditate a cefei, dacă infiltrază porțiunea superioară a măduvei cervicale.

##### *Principii terapeutice:*

- rezultatul este strâns legat de extensia rezecției chirurgicale. Pacienții cu tumori rezecate total tind să aibă cel mai bun prognostic, pe când chiar și ependimoamele benigne sau de grad jos, dacă nu sunt complet rezecate, au un prognostic nefavorabil.
- radioterapia îmbunătățește semnificativ controlul tumorii și supraviețuirea. Supraviețuirea la 5 ani variază între 33 și 80% la pacienții iradiați.
- ependimoamele supratentoriale au în general un prognostic mai prost decât cele infratentoriale, deoarece o proporție mai ridicată a leziunilor supratentoriale este de grad înalt și lasă volume mai mari reziduale după rezecția chirurgicală.
- doza de iradiere este de 50-55 Gy. Rata ridicată de recurență după rezecția incompletă a stimulat cercetarea în privința creșterii dozei totale, folosirii fracționărilor neconvenționale (hiperfracționare) și utilizării radioterapiei stereotactice la nivelul leziunilor reziduale.
- pentru ependimoamele anaplastice (care au tendința de a metastaza prin intermediul LCR), se recomandă

iradierea întregului ax craniospinal, sau a întregului creier, cu o suplimentare a dozei.

- recurența locală este principalul model de eșec.
- însămânțarea spinală este rară în absența eșecului local.
- recurența este similară la endimoamele cu grad înalt de diferențiere tratate cu câmpuri locale sau iradiere a axului craniospinal.
- iradierea profilactică craniospinală sau a întregului creier nu duce la îmbunătățirea supraviețuirii.
- metastazele spinale nu pot fi prevenite prin tratament profilactic.
- rolul chimioterapiei în tratamentul endimoamelor este slab definit. S-a încercat un mare număr de medicamente, dar fără rezultate. Nici un studiu nu a arătat un avantaj de supraviețuire cu chimioterapia asociată iradierii, comparativ cu iradierea singură, la copii sau adulți cu endimoame nou diagnosticate.
- chimioterapia este considerată ca o ultimă opțiune „de salvare“ în unele cazuri.

#### *Algoritm de tratament:*

- tratamentul depinde de histologie, extensia rezecției chirurgicale și diseminarea bolii la axul craniospinal.
- pentru pacienții cu endimom bine diferențiat la care s-a efectuat o rezecție totală și au un RMN de screening negativ al axului spinal, atât menținerea sub observație cât și iradierea cu câmp limitat sunt acceptabile.
- dacă este evidențiată extinderea bolii la nivel spinal, trebuie administrată iradiere craniospinală.
- pacienții cu endimom anaplastic ar trebui evaluați și printr-un RMN spinal după biopsie sau rezecție subtotală. Dacă RMN este negativ, trebuie efectuată radioterapie limitată, iar dacă este pozitiv, se indică iradierea craniospinală.
- urmărirea pacienților cu endimom depinde de extinderea și localizarea bolii. Când boala este localizată, trebuie evaluat sediul interesat prin RMN efectuat la 1-2 luni postoperator, apoi la fiecare 3-4 luni în primul an. În al doilea an, se va repeta RMN la fiecare 6 luni în funcție și de riscul recidivei locale, a extinderii acesteia, de date histopatologice sau alți factori relevanți. Dacă recurența este observată la nivelul creierului și măduvei cu ocazia uneia dintre aceste scanări, trebuie

considerată chirurgia ca tratament simptomatic. Dacă iradierea nu s-a efectuat inițial, chirurgia trebuie urmată de radioterapie. Dacă chirurgia nu poate oferi ameliorare, radioterapia este o opțiune.

### e. *Meningiomul*

- meningioamele reprezintă 20% dintre toate tumorile intracraniene la bărbați și 38% la femei.
- incidența este de 2 la 100.000, fiind maximă în decada 6 și 7.
- meningioamele multiple apar în 5-15% dintre cazuri.
- OMS împarte meningioamele în tipice sau benigne și atipice sau maligne (12%), acestea dând metastaze sistemice în 24% dintre cazuri.
- recurența apare la 3% dintre cele benigne și la 78% din cele maligne.
- radiografia craniană poate arăta calcificări, hiperostoze; tomografia evidențiază o leziune izointensă sau ușor hiperintensă, uneori lobulată, sau calcificată, bine delimitată, ce pare desprinsă din dură, cu edem în jur, care prinde bine și omogen contrastul.
- la RM, tumora poate fi izointensă (65%), sau hipointensă (35%) comparativ cu substanța cenușie în T1, ca și în T2. Prinde contrast intens și omogen. Se evidențiază raporturile ei cu structurile vecine, precum și vascularizația.
- în 15% dintre cazuri, aspectul imagistic mimează un gliom (hemoragii, necroze, chisturi).
- se estimează o rată de creștere de 0,24 cm/an.

### *Simptomatologie*

- crize epileptice,
- deficite vizuale,
- deficite motorii,
- afectări de nervi cranieni,
- sd. de hipertensiune intracraniană.

### *Algoritm terapeutic*

#### *Chirurgia:*

- excizia totală este de dorit, ea depinzând de factori precum localizarea, existența deficitelor de nervi cranieni, vascularizația, invazia sinusurilor venoase, prinderea vaselor.

- excizia parțială va fi efectuată pentru meningioamele de sfenoid, orbitale, de sinus sagital, ventriculare, cerebelopontine și de nerv optic.
- abținerea chirurgicală se are în vedere pentru meningioamele de sinus cavernos, din cauza riscului de lezare a arterei carotide interne sau a nervilor cranieni.
- morbiditatea postoperatorie este de 1-4%.
- recurența la 10 ani este de 9% pentru rezecțiile complete și de 40% pentru cele parțiale.
- supraviețuirea la 10 ani este de 43-77% după rezecția completă.
- folosirea realităților virtuale permite chirurgilor să facă reconstrucția tridimensională a creierului, alegând cea mai bună tehnică, iar RM intraoperator evidențiază imagini în timp real, pe durata operației.
- embolizarea preoperatorie permite reducerea vascularizației tumorii, ușurând excizia și reducând sângerea.

#### *Radioterapia:*

Este indicată în mai multe situații:

- tumori reziduale după chirurgie;
- tumori recurente;
- tumori cu histologie malignă;
- localizări dificile pentru chirurgie;
- contraindicații pentru chirurgie;
- rata de control local la 10 ani a fost de 18% pentru rezecția parțială, crescând la 82%, când a fost urmată de iradiere;
- recurența pentru meningioamele maligne este de 90% în rezecția parțială și 41% când se adaugă iradierea;
- iradierea externă folosește fracționarea convențională, doza totală fiind de 50-54 Gy;
- pentru meningioamele localizate la baza craniului, și pentru meningioamele maligne, marginea de siguranță este mai generoasă (3-4 cm), iar doza totală crește la 60 Gy;

#### *Terapia hormonală:*

- terapia antiestrogenică este ineficace;
- terapia antiandrogenică este în studiu (Mifepristone-RU 486).

#### *Chimioterapie:*

Se recurge la ea în ultimă instanță, pentru cei cu recurențe, rezecții multiple, iradiere maximă. Experiența este limitată și nici un agent nu s-a dovedit eficient.

### f. *Limfomul primar al SNC*

(Acest algoritm este schițat pentru pacienții cu LP al SNC fără imunosupresie.)

- este o formă agresivă de limfom non-Hodgkinian care se dezvoltă la nivelul creierului, măduvei spinării, ochiului și uneori leptomeningelui, fără dovezi de implicare sistemică.
- reprezintă 0,52% dintre toate tumorile primare ale creierului. Incidența sa a crescut dramatic în ultimii 20 de ani la pacienții imunocompetenți și imunocompromiși.
- la pacienții imunocompetenți cu LP al SNC, media de vârstă este de 55 de ani, la cei imunocompromiși este frecvent mai scăzută (31 de ani la cei cu SIDA).
- tumora este infiltrativă și tipic se extinde dincolo de leziunea primară, după cum este evidențiat de CT sau RMN.
- suferința poate fi multifocală în peste 50% dintre cazuri.
- tumorile sunt frecvent periventriculare și pot implica celulele ependimale, sau, dacă sunt localizate mai periferic, se pot extinde la leptomeninge.

#### *Simptomatologie:*

- deficit focal neurologic (hemipareză, disfazie) la > 50% din cazuri;
- modificări ale statusului mental (pierdere de memorie, confuzie etc);
- simptome de HIC (cefalee, greață) la 1/3 dintre pacienți;
- convulsiile sunt mai puțin frecvente, apărând la 10% din cazuri.

#### *Evaluarea paraclinică:*

- are scop diagnostic și terapeutic.
- CT – tumora izodensă sau hiperdensă comparativ cu creierul ce prinde substanța de contrast în majoritatea cazurilor.
- RMN – tumora este izodensă sau hipodensă pe imaginile T1 și T2 și densitatea crește la administrarea de substanță de contrast. Totuși, există cazuri când tumora nu prinde contrast atât la CT cât și la RMN, determinând confuzie și făcând dificil diagnosticul.
- vizualizarea limfomului primar al SNC este afectată de administrarea anterioară de steroizi (dexametazonă). Creșterea densității la administrarea de substanță de contrast se atenuează. iar volumul tumorii poate scădea mult.
- există semne imagistice caracteristice: distribuție periventriculară, accentuare inelară, leziuni multiple și un

grad de edem mai mic decât în cazul unei metastaze sau al unui gliom de dimensiuni similare.

- dacă după examenul RMN există o suspiciune importantă de limfom primar de SNC, este preferabil să nu se înceapă tratamentul cu steroizi empiric, ci să se efectueze o puncție lombară cu examinarea LCR (dacă aceasta se poate efectua în siguranță, fără risc de herniere datorită unei presiuni intracraniene crescute).
- LCR prezintă limfocitoză, dar foarte rar se pot vizualiza celulele maligne limfoide. Se poate crește sensibilitatea testului prin utilizarea markerilor moleculari monoclonali.
- evaluare oftalmologică cu lampă cu fantă pentru a exclude o uveită malignă.
- teste de imunohistochimie pentru a evidenția monoclonalitatea cu lanțuri ușoare gamma sau kappa și utilizarea markerilor moleculari utili în diagnosticul diferențial între o leziune inflamatoare și limfomul malign.
- pentru un diagnostic cert este necesară o biopsie a leziunilor intracraniene, ea putând fi uneori fals negativă, mai ales dacă pacientul a primit anterior steroizi.
- dacă biopsia nu a permis diagnosticul, steroizii vor fi întreruși treptat și pacientul va fi urmărit îndeaproape atât clinic cât și radiologic. Dacă leziunile recidivează trebuie repede efectuată o nouă biopsie, înainte de administrarea de steroizi. Dacă însă biopsia leziunii nu a permis un diagnostic pozitiv cert de limfom și pacientul nu a primit anterior tratament cu steroizi, trebuie considerate alte diagnostice (proces inflamator).

## Principii terapeutice

### *Steroizi:*

- modifică semnificativ aspectul CT sau RMN.
- modifică aspectul histologic al țesutului, nepermițând un diagnostic de certitudine.
- se recomandă utilizarea lor judicioasă sau temporizarea administrării lor până la obținerea de țesut pentru biopsie.
- se vor administra steroizi numai dacă pacientul prezintă risc crescut de herniere datorită unei presiuni intracraniene crescute.

### *Biopsia stereotaxică:*

- obiectivele terapiei chirurgicale sunt modeste și limitate la obținerea unei bucăți mici de țesut pentru diagnostic, cu risc de morbiditate minim și fără a se încerca rezecția chirurgicală.

- majoritatea autorilor recomandă ca metodă chirurgicală biopsia stereotaxică. Această recomandare a rezultat din studii care demonstrează un beneficiu similar la pacienții la care s-a efectuat rezecția completă sau rezecția extensivă subtotală comparativ cu cei la care s-a făcut numai biopsie stereotaxică. În plus, rezecția agresivă a fost asociată frecvent cu risc crescut de apariție a deficitelor neurologice postoperatorii.

### *Radioterapie*

- controversa majoră privind radioterapia în limfomul primar al SNC este momentul optim al administrării acesteia.
- trebuie utilizată ca terapie de primă intenție, în combinație cu chimioterapia sau trebuie utilizată numai la anumiți pacienți sau numai în cazul unei recurențe?
- deși această problemă nu a fost încă definitiv rezolvată, majoritatea autorilor recomandă iradierea după chimioterapie.
- unii autori sugerează utilizarea radioterapiei numai în caz de recurență sau progresie a bolii, pentru a reduce riscul sechelelor neurofiziologice determinate de aceasta. De Angelis & co au recomandări similare, dar numai dacă pacienții cu limfom primar de SNC au > 50 de ani, deoarece experiența lor a arătat un risc mic de apariție a neurotoxicității radioterapiei la pacienți cu vârste < 50 de ani.
- rolul radioterapiei la pacienții cu limfom primar de SNC este în continuă cercetare.
- studii anterioare au demonstrat că aceste tumori sunt radiosensibile și că se pot obține remisiuni complete sau parțiale utilizând doze între 20 și 50 Gy. Remisiunile sunt de scurtă durată, recidivele apărând rapid, în interval de luni.
- RTOG a efectuat un studiu cu doze intensificate în care 41 de pacienți cu limfom primar al SNC non-SIDA au primit 40 Gy radioterapie a întregului creier, urmată apoi de 20 Gy doză suplimentară în regiunile afectate. Supraviețuirea medie a fost de 12,2 luni cu recidive tumorale frecvente în zonele în care se administraseră dozele de amplificare. Limitări similare au fost menționate și de DeAngelis & co, ca și de alți investigatori.
- dozele recomandate actual sunt între 40 și 50 Gy (întregul creier) fără doze de amplificare.
- în limfomul ocular, iradierea ambilor ochi cu 36 Gy este tratamentul de elecție.

- urmărirea neurofiziologică la pacienții cu remisiune care nu au fost tratați prin radioterapie: a demonstrat status cognitiv stabil.

### *Chimioterapie:*

- crește semnificativ perioadele de remisiune și supraviețuirea generală.
- supraviețuirea medie numai după radioterapie este de aproximativ 12 luni. Când este asociată o formă oarecare de chimioterapie, supraviețuirea medie crește la 30-41 de luni.
- în majoritatea cazurilor studiate, chimioterapia a fost administrată înainte de radioterapie și a avut ca rezultat remisiuni complete sau parțiale.
- Methotrexatul se pare că este cel mai eficient drog și poate fi administrat atât intravenos cât și intraarterial. DeAngelis & co au utilizat de asemenea methotrexat (i.v. și intratecal) înainte de radioterapie plus cytarabină la 31 de pacienți. Supraviețuirea medie globală a fost de 42,5 luni cu remisiuni parțiale la 17 pacienți și stabilizarea bolii la 5 pacienți.
- regimurile fără methotrexat nu sunt eficiente. Ele au ca model CHOP și includ ciclofosamidă în combinație cu alte droguri, în general doxorubicina, vincristina și prednisonul. Rata de supraviețuire și durata remisiunilor sunt mult mai mici decât în cazul regimurilor bazate pe methotrexat și sunt deseori asociate cu o creștere a incidenței toxicității neurologice (ciclofosfamida și doxorubicina penetrează slab bariera hematoencefalică intactă).

### *Evaluare de stadializare:*

- include o evaluare completă a SNC,
- examen al FO,
- puncție lombară,
- RMN, în special dacă LCR este pozitiv și/sau pacientul are simptome de suferință medulară.
- test HIV,
- radiografie pulmonară,
- un examen fizic complet,
- analize de sânge complete (în special HLG și teste hepatice) sunt suficiente pentru a exclude o implicare sistemică.

### **Algoritm de tratament**

*Chimioterapia pre-iradiere vs. post-iradiere* – tratamentul trebuie inițiat cât mai repede.

- pentru metotrexat și cisplatin, unele date, mai ales din literatura pediatrică, indică faptul că administrarea chimioterapiei pre-iradiere este mai puțin neurotoxică decât chimioterapia post-iradiere.
- chimioterapia pre-iradiere permite evaluarea eficienței acestei terapii fără o variabilă suplimentară care este iradierea.
- un număr de regimuri diferite de chimioterapie și agenți a fost folosit fără un consens asupra regimului optimal.
- singurul agent pentru care există un răspuns semnificativ este metotrexatul în doze mari ( $3 \text{ g/m}^2$ ) („regimul standard“).
- există o serie de studii de faza I și II care au sugerat că administrarea chimioterapiei pre-iradiere poate prelungi timpul până la progresia tumorii și crește media de viață comparativ cu iradierea singură.
- mare parte dintre studii folosind chimioterapia pre-iradiere a demonstrat oricum că bătrânii sau pacienții care au un scor de performanță Karnofsky slab nu răspund bine la chimioterapie.
- pentru pacienți tineri și mai sănătoși (ex. cei până la 60 de ani cu scor Karnofsky de 40 sau mai mult și cei peste 60 de ani cu KPS în jur de 50), sunt indicate unele forme de chimioterapie pre-iradiere, în mod curent, cu doze mari de metotrexat ca cel mai frecvent regim.
- în uveita malignă, se face iradiere orbitală, atât timp cât penetranța metotrexatului și a altor medicamente la acest nivel este slabă. Dacă are și pleiocitoza malignă în LCR, se va lua în considerare chimioterapia directă intratecală.
- pentru pacienții vârstnici și cei cu un scor Karnofski mic, este indicată în primul rând iradierea globală a creierului, în ideea de a induce rapid un răspuns favorabil, de a reduce morbiditatea și de a optimiza calitatea vieții. Pentru pacienții care răspund bine la această terapie se poate considera chimioterapia când boala revine. Pentru cei care nu răspund bine la iradiere și la cei la care boala evoluează, este sugerată îngrijirea paliativă.

#### *Recurența:*

- pentru pacienții mai tineri cu un bun scor de performanță și care au primit chimioterapie preiradiere și totuși în final au recăderi, decizia de tratament este de regulă între continuarea chimioterapiei și/sau iradiere externă.

- pentru cei care au fost iradiați anterior rămâne doar opțiunea continuării chimioterapiei sistemice și/sau intratecale. Poate exista un rol al iradierii focalizate mai ales la nivelul axului spinal, pentru pacienții care suferă de morbiditate neurologică de la o leziune focală.
- pentru pacienții care au fost inițial tratați cu chimioterapie, dar nu au primit iradiere externă, decizia între a continua chimioterapia sau a se proceda la iradiere la momentul recăderii depinde de o serie de factori. Cel mai important constă în durata de răspuns la chimioterapia inițială. Dacă a fost un răspuns relativ lung ca durată (mai mare de 1 an), atunci tratamentul cu același regim sau cu alt regim bazat pe doze mari de metotrexat este rezonabilă. Pacienții care au recăderi la scurt timp după chimioterapie trebuie să primească radioterapie, cu sau fără chimioterapie intratecală, cu sau fără iradiere spinală. Regimuri chimioterapeutice alternative trebuie considerate pentru cei la care radioterapia întregului creier nu poate fi efectuată.

## **B. TUMORI CEREBRALE SECUNDARE (METASTAZE CEREBRALE)**

### **Introducere**

- metastazele cerebrale sunt cele mai comune tumori intracraniene la adulți și apar de 10 ori mai frecvent decât tumorile cerebrale primare. Ca un rezultat al progreselor în diagnosticul și tratamentul leziunilor metastatice cerebrale, mulți pacienți sunt ajutați de tratament și nu mor prin metastazele cerebrale.
- survin la 20%-40% dintre adulți și la 6-10% dintre copiii cu cancer. La adulți sunt comune în cancerele de plămâni (36-64%), sân (15-25%), tegument (melanom) (5-20%), iar la copii neuroblastoame și unele tipuri de sarcoame. Orice cancer sistemic poate metastaza cerebral. Un procent mai mic de metastaze cerebrale este dat de colon, rect, rinichi, prostată, testicul, ovar și sarcoame. Peste 60% dintre pacienții cu metastaze cerebrale au leziuni pulmonare.
- numai 60-75% sunt simptomatice, restul descoperindu-se la examinarea imagistică sau autopsie.
- aceste leziuni iau naștere în general prin diseminare hematogenă și sunt mai comune la joncțiunea între substanța albă și cenușie, unde calibrul relativ îngust al vaselor tinde să capteze embolii tumorali.

- localizarea este în 80% dintre cazuri emisferică, alte sedii anatomice fiind mai rar implicate: cerebel (15%), trunchi cerebral (5%). Ganglionii bazali, glanda pineală și hipofiza sunt foarte rar implicate.
- aproximativ 80% dintre pacienții cu metastaze cerebrale au un istoric de cancer sistemic anterior și 70% au metastaze cerebrale multiple evidente la RMN. Tumorile abdominale și renale dau metastaze unice, de obicei, în timp ce neoplasmul pulmonar și melanomul dau leziuni multiple.
- semnele de prezentare și simptomele leziunilor metastatice cerebrale sunt similare cu cele ale altor leziuni ocupatoare de spațiu.
- cel mai bun test diagnostic este RMN cu contrast (gold standard). CT-ul identifică leziunile multiple numai la 50% dintre pacienți în timp ce RM la aceiași pacienți ridică procentul la 75%. Totuși, nu toate leziunile cerebrale la pacienții cu cancer sunt metastaze cerebrale. Pentru aceste leziuni, nu există caracteristici imagistice patognomonice, ci doar sugestive: localizare periferică, formă sferică, captare periferică de substanță de contrast, edem perilezional și leziuni multiple.
- factori de prognostic favorabil sunt:
  - indice Karnofsky mare (tabelul 1),
  - metastază unică,
  - absența metastazelor sistemice,

**Tabelul 1**

Status-ul de performanță Karnofsky

KPS 100	Normal, fără acuze, fără boală evidentă
KPS 90	Capabil de activități normale, semne și simptome minore de boală
KPS 80	Activitate normală cu efort, unele semne și simptome de boală
KPS 70	Are grijă de sine, nu poate efectua activitate normală sau muncă fizică
KPS 60	Necesită asistență ocazională, dar poate îndeplini nevoile personale în mare măsură
KPS 50	Necesită asistență considerabilă și asistență medicală frecvent
KPS 40	Neputincios, necesită îngrijiri speciale și asistență
KPS 30	Foarte afectat, necesită spitalizare deși decesul nu este iminent
KPS 20	Foarte bolnav, spitalizare și tratament activ suportiv necesare
KPS 10	Muribund

- vârsta <60-65 ani,
- tumoră primară controlată,
- supraviețuirea mediană în luni, în funcție de cele trei clase de prognostic, este ilustrată în tabelul 2.

*Simptomatologie:*

- cefalee (40-50%);
- deficite neurologice focale (40%);
- crize epileptice (15-20%);
- debut brusc ca în AVC (5-10%), când se produce hemoragie în tumoră (carcinoame renale, melanoame, coriocarcinoame);
- alterarea statusului mental;
- deficit cognitiv.

*Principii de tratament:*

- pacienții cu un cancer primar necunoscut, care prezintă una sau două leziuni cerebrale, necesită o evaluare sistemică atentă.
- printre pacienții cu un cancer cunoscut, rezecția este indicată la cei cu tumoră accesibilă și boală sistemică limitată.
- pentru leziuni rezecabile trebuie considerată chirurgia, pentru cele nerezecabile radiochirurgia sau alte forme de terapie cu doze înalte localizate.
- extensia chirurgiei depinde de accesibilitate și de condiția generală a pacientului. Înlăturarea totală este preferată, studiile demonstrând un beneficiu de supraviețuire la acești pacienți.

**Tabelul 2**

Supraviețuirea pacienților cu metastaze cerebrale în funcție de clasa de prognostic

Clasa prognostică	Criterii	Timpul median de supraviețuire (în luni)
I	KPS 70 Vârsta < 65 ani Tumoră primară controlată Fără metastaze sistemice	7,1
II	KPS 70 și cel puțin una dintre următoarele: Vârsta > 65 ani Tumoră primară necontrolabilă Metastaze sistemice	4,2
III	KPS < 70	2,3

- pacienții cu boală sistemică progresivă trebuie să fie tratați doar cu radioterapie paliativă „whole-brain“ (a întregului creier).
- tumorile radiosensibile, cum ar fi cancerul pulmonar cu celule mici și limfomul, trebuie tratate prin iradierea paliativă mai degrabă decât prin chirurgie.
- pentru pacienți cu boala recurentă, terapia anterioară influențează în mod clar terapiile ulterioare; ei trebuie să fie evaluați pentru statusul bolii sistemice.
- două studii randomizate prospective au comparat chirurgia plus radioterapia „whole-brain“ cu radioterapia exclusivă, la pacienți cu tumori relativ radiorezistente și au găsit o diferență semnificativă la primul lot în privința ratei de supraviețuire la pacienții cu o singură metastază cerebrală accesibilă chirurgical, cu status bun neurologic și fără boală sistemică activă. În plus, la aceeași categorie, s-a observat și reducerea recurențelor.
- radioterapia externă exclusivă „whole-brain“ este indicată la pacienții cu metastaze unice care nu sunt candidați pentru chirurgie sau radiochirurgie, la cei cu boală sistemică activă, sau în cazurile cu metastaze cerebrale multiple.
- iradierea stereotaxică (radiochirurgia), singură sau asociată radioterapiei externe, dă rezultate comparabile chirurgiei urmate de radioterapie, pentru leziuni  $\leq 3-3,5$  cm diametru. Poate fi utilă în îngrijirea leziunilor nerezecabile.
- dacă boala la nivel SNC survine la instalarea progresiei sistemice, iradierea întregului creier (cu o doză totală de 30-40 Gy în 10-20 fracțiuni) este indicată dacă pacienții nu au fost iradiați anterior. Pentru pacienții care au fost iradiați, reiradierea trebuie considerată numai dacă au avut un răspuns pozitiv la tratamentul precedent. Această nouă radioterapie poate include iradiere a întregului creier (20-30 Gy în 10-15 fracțiuni) sau iradiere pe volume reduse.
- răspunsul la chimioterapie este asemănător cu al tumorilor primare. Rareori trebuie folosită ca terapie primară. Multe tumori metastatice nu sunt foarte chimiosensibile (cele provenite de la cancerul pulmonar cu celule non-mici, cancer primare necunoscute, melanom), în timp ce altele sunt chimiosensibile (cancerul pulmonar cu celule mici, cancerul de sân).
- la fiecare 3 luni postiradierea întregului creier trebuie efectuat un RMN cu substanță de contrast. În cazul descope-

ririi unei recidive locale, dacă răspunsul la primul ciclu a fost pozitiv, trebuie repetată radioterapia. Dacă evaluarea imagistică (CT) demonstrează prezența a una sau 2 leziuni recurente și pacientul este stabil și cu boală sistemică ce răspunde la tratament, se pot include între opțiunile terapeutice chirurgia, radioterapia sau radiochirurgia.

## Algoritm de tratament

### a. metastază unică (evidențiată prin RMN cu contrast)

- *chirurgia* – trebuie considerată la oricare pacient cu leziune unică, accesibilă din punct de vedere al localizării, mai ales când este de dimensiuni mari, produce efect de masă și/sau hidrocefalie obstructivă. Tehnicile moderne precum stereotaxia, ghidajul ultrasonic, mapping-ul, neuroanestezia, au redus mortalitatea sub 3%, iar morbiditatea sub 10%.
- alți pacienți care beneficiază de chirurgie sunt cei cu diseminare sistemică în vederea ameliorării calității vieții, dacă boala este controlabilă (metastaze osoase de la un cancer de sân) sau dacă neoplasmul primar este radiorezistent (renal, melanom).
- *radiochirurgia stereotaxică* – eliberarea unei doze unice, înalte de radiații, utilizând surse multiple de cobalt (gamma-knife) sau acceleratorul liniar, pentru o țintă tumorală cu diametru maxim de 3-3,5 cm – protejează țesutul nervos indemn perilezional.
- este o metodă cost-eficiență superioară chirurgiei, care se practică cu anestezie locală, în ambulator, sau necesitând o noapte de spitalizare.
- este benefică pentru pacienții care, din diverse motive, nu pot fi operați.
- trialuri comparative între chirurgie și radiochirurgie sunt de dorit, dar greu de organizat.
- rata de control local este de 80-90%.
- metastazele provenind din tumori radiorezistente (melanom, carcinom renal) răspund la fel de bine ca și cele provenite de la cancere radiosensibile.
- radiochirurgia singură sau asociată iradierii externe a creierului este superioară celei din urmă utilizată singură, în privința controlului local, supraviețuirii și calității vieții.
- complicațiile precoce ale metodei constau în: edem (7-10%) mai ales în primele 2 săptămâni, cu cefalee, greață,

vărsături, accentuarea deficitelor neurologice, convulsii, reversibile în general cu steroizi.

- complicațiile tardive constau în radionecroză (5-11%), care necesită reintervenție la 4% dintre pacienți.
  - *iradierea întregului creier* (whole-brain), după chirurgie sau radiochirurgie are rolul de a distruge celulele tumorale restante locale sau la distanță.
  - recăderile locale sau la distanță sunt reduse (18% după chirurgie și radioterapie, față de 70% după chirurgie singură) ( $P < 0,001$ ), dar fără o diferență de supraviețuire la cele 2 grupuri.
  - radiochirurgia urmată de iradiere externă a creierului ameliorează supraviețuirea numai la cei fără semne de boală sistemică activă.
  - complicații precoce constau în fatigabilitate, alopecie, disfuncții ale trompei lui Eustachio, iar cele tardive în neurotoxicitate.
  - la cei iradiați pot apărea frecvent modificări imagistice precum atrofie corticală, ventriculomegalie, hiperintensitate periventriculară T2 a substanței albe, modificări care la 11% dintre pacienți au și expresie clinică (deficit mnezic, demență, tulburări de mers, incontinență urinară).
  - pentru a se evita astfel de complicații, se administrează o doză totală de maxim 40-50 Gy în fracțiuni de 1,8-2 Gy.
  - iradierea întregului creier ca metodă terapeutică singulară se folosește pentru cei cu leziune unică neabordabilă chirurgical sau radiochirurgical, mai ales la cei cu boală sistemică diseminată, activă. Un studiu randomizat a arătat că rezecția chirurgicală a unei singure leziuni, urmată de iradierea întregului creier la pacienții cu boală sistemică progresivă, nu îmbunătățește supraviețuirea comparativ cu radioterapia exclusivă a întregului creier.
  - supraviețuirea este de 3-6 luni.
  - se administrează 30 Gy în 10 fracțiuni.
- b. *Metastaze multiple*
- *chirurgie* – pentru cei cu max. 3 leziuni, care sunt accesibile, relativ tineri, cu status neurologic bun și boală sistemică controlată, rezultatele chirurgiei sunt comparabile cu metastazele unice.
    - dacă una dintre leziuni cauzează un efect de masă ce amenință supraviețuirea.

- iradierea întregului creier – supraviețuire 2-6 luni.
- iradierea întregului creier (30-40 Gy în 10-20 de fracțiuni) cu sau fără radiocirurgie stereotaxică în anumite cazuri.
- la pacienții cu stare neurologică severă o radioterapie mai rapidă se poate încerca (20 Gy în 5 fracțiuni).
- chemoterapia – la pacienții cu leziuni metastatice de la un carcinom cu celule mici, cu celule germinale sau carcinom de sân.

### *Carcinomatoza meningee*

- metastazele leptomeningee apar la 4-15% dintre pacienții cu cancer.
- creșterea incidenței este atribuită creșterii supraviețuirii pacienților cu cancer.
- în general, tumorile solide invadează meningele: cancerul de sân (12-34%), de plămân (10-26%), melanomul (17-25%), gastrointestinal (4-14%), limfomul non-Hodgkinian și leucemia limfocitară acută.
- în 7% dintre cazuri, punctul de plecare rămâne necunoscut.
- media de supraviețuire este de 6 luni, tratamentul ameliorând calitatea vieții.

#### Diagnostic:

- simptomatologie:
  - cefalee 75%;
  - afectarea statusului mental 65%;
  - deficite ale mersului 27%;
  - greață, vărsături 22%;
  - crize 11%;
  - pareze de nervi cranieni;
  - afectare medulară;

#### Explorări paraclinice:

- LCR – presiune crescută;
- pleiocitoză;
- proteinorahie;
- scăderea glucozei;
- celule neoplazice – patognomonic; ele apar în 55% dintre cazuri la prima puncționare, procentul crescând la 80% după a doua.

Absența lor nu exclude diagnosticul. 41% dintre pacienții cu carcinomatoză meningee confirmată la autopsie au avut LCR normal.

- CT cerebral și spinal cu contrast evidențiază *captarea șanțurilor intergirale*, a *ependimului*, a *spațiului subarahnoidian*, hidrocefalie. Uneori coexistă metastaze

intraparenchimotoase (25-46%), durale (16-37%), spinale epidurale (1-5%).

- Mielo-CT – îngroșarea rădăcinilor nervoase, defecte de umplere, blocaje în scurgerea LCR, noduli subarahnoidieni
- RMN cu contrast, spinal și cerebral, detectează tumorile meningee la 50% dintre pacienții cu LCR negativ și la 92% din cei cu LCR pozitiv. Detectează nodulii subarahnoidieni, tumorile intraspinale, compresiile spinale epidurale. Rezultatele fals negative sunt de 30% pentru RMN și de 58% pentru CT.

#### *Tratamentul:*

- Este paliativ.

#### *Radioterapia:*

- nu este de rutină din cauza posibilității mielosupresiei.
- se administrează la locurile de obstrucție a LCR pentru a asigura dezobstrucția lui și aplicarea chimioterapiei intratecale.
- se mai încearcă când punctul de plecare este pulmonar, mamar, sau în limfom.
- după chimioterapie, pe zonele cu tumoră vizibilă imagistic, care se asociază cu simptomatologie corespunzătoare zonei respective.
- doza totală: 24-30 Gy în 2 săptămâni.

#### *Chimioterapia:*

- Sistemică – nu este indicată din cauza pasajului limitat al agenților la nivelul barierei hematoencefalice.
- se încearcă în cancerul pulmonar, mamar sau limfom.
- administrare intratecală prin cateter intraventricular cu metotrexat – 10-12 mg de 2 ori pe săptămână, cytozine arabinozide 50 mg de 2 ori pe săptămână și thiotepa 10 mg de 2 ori/săpt (asociere optimă).
- răspunsul apare la 60% dintre pacienți la prima cură, la 29% la a doua și la 13% la a 3-a.
- calea intraventriculară asigură o distribuție mai uniformă decât prin puncții lombare.
- complicațiile sunt trecătoare și constau în meningite aseptice (43%).

#### *Chirurgia:*

- În hidrocefalie neresponsivă la radioterapie, pentru instalarea șuntului.

---

**BIBLIOGRAFIE**

1. **Arnold SM, Patchell RA** – Diagnosis and management of brain metastases. *J Hematol Oncol Clin North Am*, 2001, 15, 1085-1107.
2. **Berger MS, Dleiganis AVK, Dobbins J et al** – The effect of extent of resection on recurrence in patients with low grade cerebral hemisphere gliomas.
3. **Brada M, Foord T** – Radiosurgery for brain metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2002, 14, 28-30.
4. **Buatti JM, Friedman WA, Meeks SL, Bova FJ** – RTOG 90-05: the real conclusion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 47, 269-271.
5. **Chao CKS, Perez CA, Brady LW** – Radiation Oncology, Management decisions, 2nd ed, Lippincott Williams & Wilkins, 2002, 129-156.
6. **Chougule PB, Burton-Williams M, Saris S** – Randomized treatment of brain metastases with gamma knife radiosurgery, whole brain radiotherapy or both. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 48 (suppl), 114.
7. **DeAngelis LM, Yahalom J, Heinemann MH et al** – Primary CNS lymphoma: Combined Treatment with chemotherapy and radiotherapy. *Neurology*, 40, 80-86, 1990.
8. **Fine HA, Mayer RJ** – Primary central nervous system lymphoma. *Ann Intern Med*, 119, 1093-1104, 1993.
9. **Fine HA, Dear KB, Loeffler JS** – Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer*, 1993, 71, 2585-2597.
10. **Gaspar L, Scott C, Murray K, Curran W** – Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 47:1001-1006.
11. **Gupta T, Sarin R** – Poor-prognosis high-grade: evolving an evidence-based standard of care. *The Lancet Oncology*, 3, 9, 2002.
12. **Karim AB, Maat B, Hatlevoll R et al** – A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) study 22844. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996; 36, 549-556.
13. **Lesser GJ, Grossman SA** – Chemotherapy of high grade astrocytomas. *Semin Oncol*, 1994, 21, 220-235.
14. **Levin VA, Gutin PH, Leibel S** – Neoplasms of the central nervous system. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 4 th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1993, 1679-1737.
15. **Medical Research Council Brain Tumour Working Party** – Randomised trial of procarbazine, lomustine and vincristine in the adjuvant treatment of high-grade astrocytomas: a Medical Research Council trial. *J Clin Oncol*, 2001, 19, 509-518.
16. **National Comprehensive Cancer Network** – Practice Guidelines in Oncology. V.1. 2002, Central nervous system cancers.
17. **Philippon JH, Clemenceau SH, Fauchon FH et al** – Supratentorial low-grade astrocytomas in adults. *Neurosurgery*, 1993, 32, 554-559.
18. **Principles of Neurology** – Seventh edition, McGraw-Hill, 2001, *Intracranial neoplasms and paraneoplastic disorders*, 676-733.
19. **Schiff D** – Single brain metastasis. *Curr Treat Options Neurol*, 2001, 3, 89-99.
20. **Shafroon DH, Friedman WA, Buatti JM et al** – Linac radiosurgery for benign meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 43, 321-327, 1999.
21. **Shaw EG, Dumas-Duport C, Scheithauer BW et al** – Radiation therapy in the management of low-grade supratentorial astrocytomas. *J Neurosurg*, 1989, 70, 853-861.

22. **Soffietti R, Ruda R, Mutani R** – Management of brain metastases. *J Neurol*, 2002, 249, 1357-1369.
23. **Stupp R, Dietrich PY et al** – Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus Temozolomide followed by adjuvant Temozolomide. *J Clin Oncol*, 2002, 20, 5, 1375-1381.
24. **Subach BR, Lunsford LD, Kondziolka D et al** – Management of petroclival meningiomas by stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery*, 1998, 42, 437-445.
25. **Van den Bent MJ** – The diagnosis and management of brain metastases. *Curr Opin Neurol*, 2001, 14, 717-723.