



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

**L'EPILESSIA NEI PAZIENTI AFFETTI DA
METASTASI CEREBRALE: ANALISI DEI FATTORI DI
RISCHIO ED OUTCOME DEI PAZIENTI
SOTTOPOSTI AD INTERVENTO CHIRURGICO DI
RESEZIONE DEL TUMORE**

Relatore: Chiar.mo
Prof. Mauro Dobran

Tesi di Laurea di:
Elena Mercuri

Correlatore: Chiar.mo
Prof. Mauro Silvestrini

A.A. 2021/2022

Sommario

Introduzione.....	1
Capitolo 1: Metastasi cerebrali	3
Epidemiologia.....	3
Istopatologia delle metastasi.....	3
Sede delle metastasi	4
Presentazione clinica	7
Epilessia.....	8
Capitolo 2: Diagnosi	11
Tomografia Computerizzata (TC).....	11
Risonanza magnetica (RM)	12
RM di diffusione	15
Spettroscopia (MRS).....	15
Positron Emission Tomography (PET).....	15
PET non-FDG.....	16
Prevenzione delle recidive.....	16
Capitolo 3: Fattori prognostici.....	18
Capitolo 4: Trattamento.....	20
Gestione dei sintomi.....	21
Chirurgia.....	21
Radiochirurgia stereotassica e radioterapia stereotassica	24
Radioterapia panencefalica	25
Principi di trattamento in pazienti con più di quattro lesioni	26
Radioterapia stereotassica.....	26
Radioterapia panencefalica	26
Chemioterapia	26
Terapie target	27
Immunoterapia	28
Follow-up e trattamento alla recidiva/progressione	28
Trattamento dell'epilessia.....	29
Capitolo 5: Obiettivi dello studio.....	31
Capitolo 6: Materiali e metodi	32
Criteri di inclusione.....	35
Criteri di esclusione.....	35

Stato funzionale del paziente	36
Capitolo 7: Risultati	37
Capitolo 8: Discussione.....	56
Capitolo 9: Conclusioni.....	60
Bibliografia.....	61

Introduzione

Le metastasi cerebrali rappresentano la percentuale più alta dei tumori cerebrali dell'adulto e complicano il decorso del 20% dei carcinomi. Ogni tipo di carcinoma può produrre delle metastasi cerebrali, primo fra tutti il carcinoma polmonare, seguito dal carcinoma mammario, il carcinoma renale, i carcinomi dell'apparato digerente, dell'urogenitale e i melanomi. In circa il 20% dei pazienti affetti da secondarismo cerebrale il tumore primitivo è sconosciuto all'atto della diagnosi di metastasi cerebrale.

Le metastasi si sviluppano abitualmente nel parenchima cerebrale, a livello degli emisferi o del cervelletto, raramente nel tronco.

L'aspetto macroscopico è quello di un nodulo di volume variabile, spesso ben delimitato, distinguibile dal tessuto nervoso, il che ne facilita l'enucleazione. L'edema tumorale è spesso notevole, talvolta esistono dei rimaneggiamenti intratumorali di tipo necrotico, cistico, o emorragico. In alcuni casi le metastasi sono multiple.

Il quadro clinico è dato dall'associazione con frequenza variabile di crisi epilettiche, segni focali e decadimento cognitivo che dipendono dalla sede ed estensione della massa tumorale.

L'epilessia è un sintomo di esordio frequente nei tumori sopratentoriali. Crisi epilettiche, focali o generalizzate, costituiscono in un buon numero di casi il primo segno del tumore, che talvolta precede di parecchi mesi la comparsa di una massa tumorale evidenziabile con gli esami neuroradiologici. Si deve sospettare l'origine tumorale dell'epilessia quando ci si trova di fronte ad una forma ad insorgenza tardiva con caratteristiche elettriche focali. Oggi grazie alla Tomografia Computerizzata (TC) e alla Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) la diagnosi dei tumori cerebrali anche di piccole dimensioni nei pazienti con esordio critico è più precoce e la diagnosi più accurata. Questo

vantaggio diagnostico riveste molta importanza per l'outcome del paziente permettendo anche un approccio chirurgico precoce al tumore primitivo ed alla metastasi stessa.

L'obiettivo di questo lavoro è studiare l'impatto dell'epilessia sulla prognosi e sull'outcome dei pazienti affetti da metastasi cerebrale.

Capitolo 1: Metastasi cerebrali

Epidemiologia

Le metastasi cerebrali sono la causa più frequente di tumore maligno del sistema nervoso centrale, la loro incidenza è quattro volte maggiore rispetto ai tumori primitivi cerebrali [1].

Negli ultimi anni l'incidenza dei pazienti con metastasi cerebrali è cresciuta come conseguenza dell'aumento della sopravvivenza globale di molti tipi di tumori e del miglioramento e diffusione delle tecniche diagnostiche come la RM (Risonanza Magnetica). Si pensa che questo abbia portato a diagnosi precoci e aumentata sopravvivenza in chi ha un tumore primario.

I tumori primitivi che più frequentemente metastatizzano all'encefalo sono: polmone (> 50%), mammella (15-25%), melanoma (5-20%) e rene, ma in generale qualunque tumore maligno è in grado di metastatizzare all'encefalo. Nel 15% dei casi la sede primitiva è sconosciuta. [2, 3].

Nonostante la piccola percentuale sul totale delle diagnosi di cancro, il melanoma ha la più alta propensione a metastatizzare al cervello di tutti i tumori primari negli adulti. Oltre un terzo dei pazienti con melanoma in stadio avanzato presenta metastasi cerebrali [4, 5].

Istopatologia delle metastasi

Sebbene siano generalmente considerati una singola entità di malattia che è invariabilmente fatale nei pazienti con stadio avanzato di cancro, le metastasi cerebrali rappresentano un notevolmente eterogeneo gruppo di neoplasie con istologie variabili e fattori clinici che influiscono sulla prognosi. Questi ultimi includono lo stato del tumore primitivo, presenza di metastasi extracraniche, condizioni cliniche globali del paziente, posizione, volume e numero di metastasi e risposta terapeutica.

Al microscopio, le metastasi cerebrali sono in genere ben demarcate dal parenchima cerebrale circostante, che è solitamente gliotico e rarefatto. Questa è una caratteristica molto utile nella differenziazione dal glioma cerebrale. Nelle fasi successive, tuttavia, potrebbero infiltrarsi nel tessuto circostante. Nella maggior parte dei casi, studi aggiuntivi non sono necessari in quanto la natura metastatica della lesione è istologicamente evidente. Ci sono eccezioni, tuttavia, in cui la metastasi è meno differenziata e il sito primario è meno ovvio. In tali casi, la storia clinica del paziente e la revisione di qualsiasi materiale chirurgico precedente è molto utile.

Sede delle metastasi

La maggior parte delle metastasi cerebrali si verificano nel cervello (intorno all'80%), seguito dal cervelletto (15%) e dal tronco cerebrale (5%) [6, 7]. Metastasi alla ghiandola pineale, al plesso coroideo e alle regioni parasellare/sellare sono rare.

In generale, si ritiene che le metastasi cerebrali derivino da diffusione ematogena principalmente attraverso le arterie. La distribuzione delle metastasi corrisponde all'incirca al flusso di sangue relativo a ciascuna area del cervello data la natura ematogena della disseminazione.

All'interno del parenchima cerebrale è noto che i focolai metastatici siano più frequentemente ritrovati alla giunzione fra sostanza grigia e sostanza bianca, principalmente nel territorio dell'arteria cerebrale media (ACM), probabilmente a causa di un improvviso restringimento luminale e un avvolgimento dei vasi arteriosi a questo punto, che può fungere da "trappola" per le cellule tumorali che passano attraverso il flusso sanguigno [8]. Spesso le metastasi cerebrali coinvolgono anche le aree terminali "spartiacque" delle circolazioni arteriose (cioè, zone di confine vascolari), soprattutto nel territorio intermedio tra ACM e arteria cerebrale posteriore [9]. Coinvolgimento del cervello a causa dello stato avanzato si può osservare

nella parte centrale o posteriore della fossa cranica, seno cavernoso, orbita o meningi, quest'ultimo con conseguente carcinomatosi leptomeningea [10].

Le singole lesioni si verificano principalmente nel lobo frontale (19–21%), parietale (13–19%), occipitale (5–6%) o temporale (5–10%), ma possono insorgere anche nel cervelletto (10–15%) o nel tronco cerebrale (1–5%). Va notato che sembra esserci una preferenza per le aree di confine fino al 29% delle volte. Si pensa che questo sia secondario alla disseminazione ematogena con microemboli tumorali nei capillari superficiali distali [11].

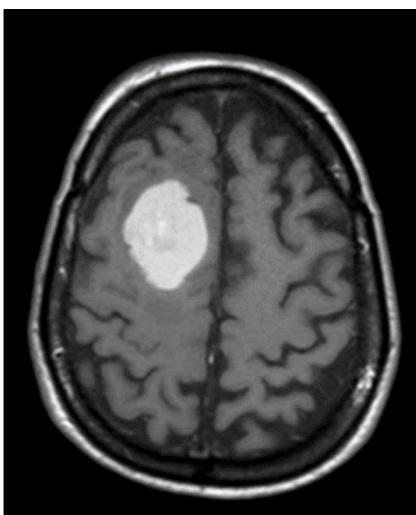


Figura 1: metastasi frontale in sezione assiale

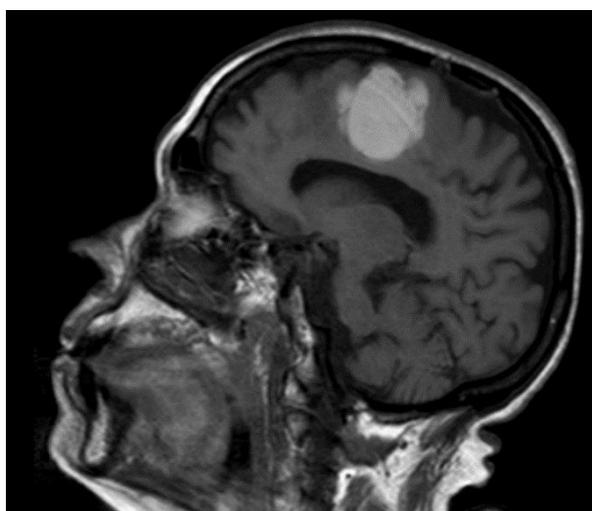


Figura 2: metastasi frontale in sezione sagittale

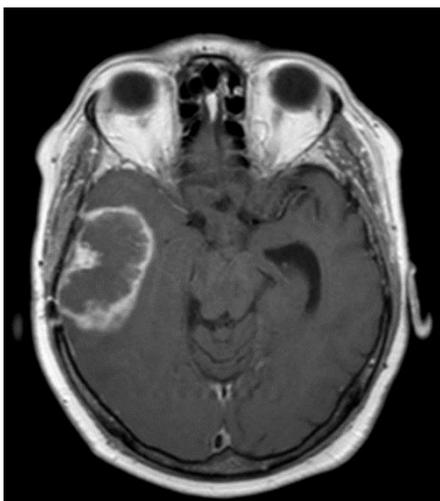


Figura 3: metastasi parietale in sezione assiale

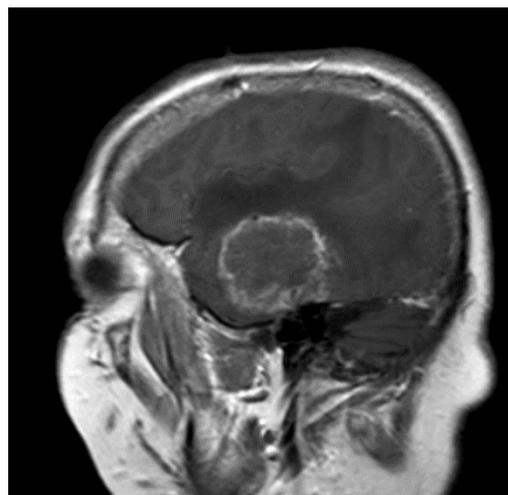


Figura 4: metastasi parietale in sezione sagittale

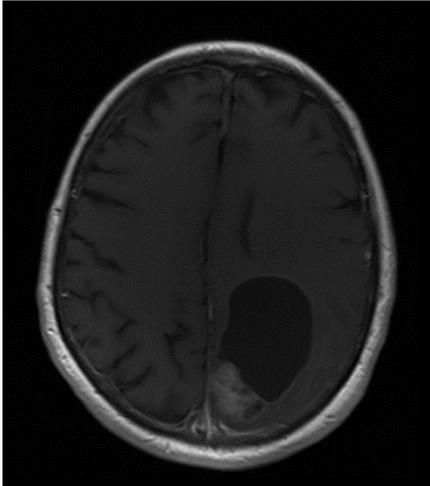


Figura 5: metastasi occipitale in sezione assiale

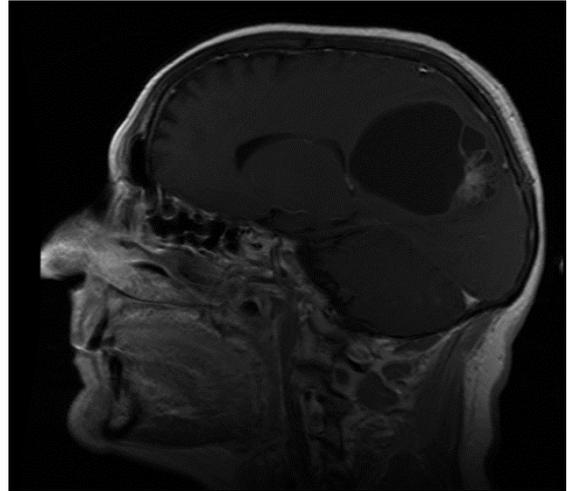


Figura 6: metastasi occipitale in sezione sagittale

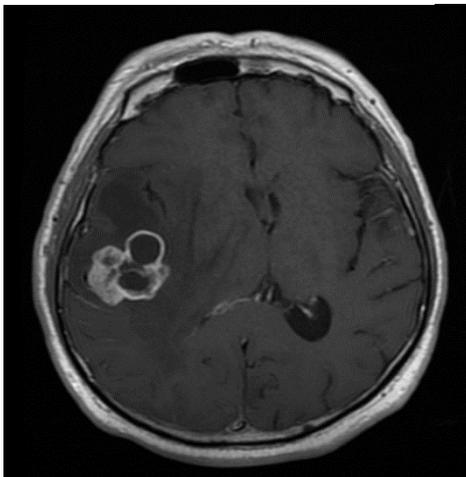


Figura 7: metastasi temporale in sezione assiale



Figura 8: metastasi temporale in sezione sagittale

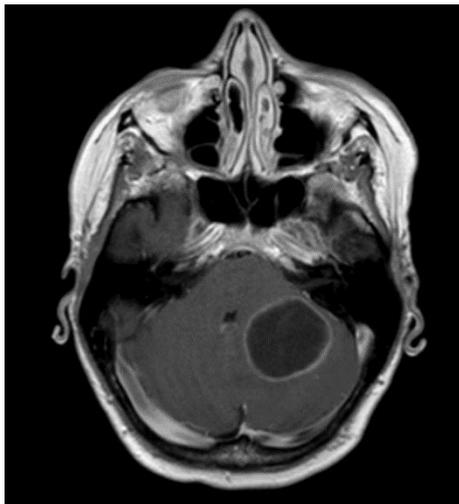


Figura 9: metastasi cerebellare in sezione assiale

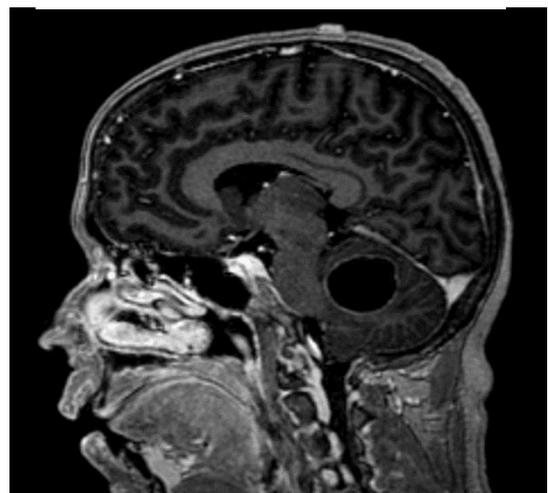


Figura 10: metastasi cerebellare in sezione sagittale

Presentazione clinica

La possibilità di una malattia metastatica cerebrale dovrebbe essere sospettata in pazienti che sviluppino *de novo* sintomi o segni neurologici, a prescindere dalla presenza di un noto tumore primitivo. Difatti le metastasi cerebrali possono presentare sia una complicanza di una neoplasia la cui diagnosi sia già avvenuta, sia la manifestazione d'esordio della suddetta neoplasia.

Le metastasi possono causare danno diretto alle strutture cerebrali nella sede in cui si sviluppano, ma anche un danno indiretto dovuto alla formazione di edema peritumorale che causa un aumento della pressione intracranica.

Sebbene circa il 30% delle metastasi cerebrali risulti asintomatico [12, 13, 14, 15] i più comuni sintomi d'esordio sono: la cefalea (24-53%); il deficit neurologico focale (16-43%); l'alterazione dello stato mentale (24-31%); le crisi epilettiche (15-16%) e l'atassia (9-20%) [12, 13, 14, 15].

In una piccola percentuale di pazienti il riscontro di una massa cerebrale può avvenire in corso di accertamenti strumentali per il follow-up del tumore primitivo o in generale in corso di accertamenti eseguiti per altri motivi.

La semeiologia focale dei tumori dipende in larga parte dalla sede di sviluppo, difatti i tumori frontali hanno spesso un esordio differente rispetto a quelli temporali o parietali.

I tumori sviluppatasi in sede frontale posteriore presentano una sintomatologia motoria (emiparesi/emiplegia) spesso preceduta da manifestazioni parossistiche come una epilessia generalizzata. Nei tumori frontali anteriori i primi a comparire sono i disturbi psichici ma anche le crisi epilettiche sono frequenti.

I tumori temporali sinistri hanno una ricca espressione dominata da disturbi del linguaggio, mentre quelli a destra sono a lungo silenti.

I tumori parietali danno una sintomatologia sensitiva prevalente, il deficit sensitivo riguarda soprattutto gli aspetti discriminativi.

Per quel che riguarda i tumori occipitali il principale sintomo è l'emianopsia laterale omonima.

I tumori della regione sellare oltre ad una sintomatologia endocrina da interessamento ipofisario o ipotalamico possono produrre disturbi visivi (solitamente emianopsia bitemporale) per compressione del chiasma ottico.

Per quel che concerne i tumori della fossa posteriore, la sintomatologia combina segni di ipertensione endocranica con segni cerebellari e segni di lesione dei nervi cranici: i tumori del tronco determinano una sintomatologia complessa dominata da disturbi dell'equilibrio, deficit di nervi cranici e rapido decadimento dello stato di coscienza, i tumori cerebellari danno luogo a sindromi cerebellari con disturbi dell'equilibrio ed ipertensione endocranica con idrocefalo acuto.

Epilessia

La definizione di epilessia è indicata dalla International League Against Epilepsy (ILAE) come:

1. Almeno due crisi non provocate presentatisi a più di 24 ore di distanza;
2. Una crisi non provocata e una aumentata probabilità di ulteriori crisi simile al rischio generale di recidiva dopo due crisi non provocate nei dieci anni successivi.

L'epilessia è uno dei sintomi d'esordio più frequenti dei tumori cerebrali primitivi e secondari, l'incidenza maggiore è osservabile nei gliomi di basso grado.

Nelle metastasi cerebrali l'incidenza è stata stimata fra il 24 e il 34% dei pazienti in studi antecedenti all'era della RM [16] che erano basati su diagnosi eseguite con TC, mentre in studi più attuali, basati su diagnosi

eseguite su immagini RM, sembra attestarsi intorno al 14.6% [17]. Questa riduzione è legata ad un aumento della sensibilità della Risonanza Magnetica nel diagnosticare metastasi cerebrali in stadi precedenti, quando le lesioni sono di dimensioni minori e i pazienti sono asintomatici.

Le più comuni crisi epilettiche sono quelle focali semplici, mentre quelle focali complesse sono meno frequenti. Lo stato epilettico è raro.

Il tipo di tumore e la sede sono i fattori più importanti associati al rischio di crisi nelle metastasi cerebrali [18]. Tra i tipi di tumore più frequenti, il tasso più alto di convulsioni è riportato nel melanoma (15.6%), tumore ovarico (15.3%), carcinoma polmonare (12.5%), tumore del colon-retto (7.7%), epatocellulare (6.2%) e prostatico (4.9%) [17].

Il rischio è maggiore per i pazienti con metastasi che coinvolgono o sono adiacenti a regioni ad alta epilettogenicità, come corteccia motoria e lobo temporale. Altri fattori di rischio sono la molteplicità delle lesioni, cefalea, l'insorgenza di un deficit cognitivo [19].

La patogenesi delle convulsioni nelle metastasi cerebrali è poco conosciuta [18]. Le metastasi intracraniche tendono ad essere ben circoscritte rispetto ai tumori cerebrali primitivi che sono di natura più infiltrativa: questa differenza di pattern di crescita potrebbe probabilmente spiegare perché le convulsioni nelle metastasi cerebrali sono meno frequenti che nei tumori primari.

Dal punto di vista biochimico e istopatologico cambiamenti nel microambiente peritumorale della corteccia, inclusa l'infiammazione, l'ipossia e l'acidosi, inducono gonfiore e danno cellulare insieme alla deregolazione del flusso di sodio e calcio determinando l'insorgenza di crisi epilettiche.

Le metastasi cerebrali possono causare disturbi del metabolismo di amminoacidi neurotrasmettitori nelle aree peritumorali e alterano l'equilibrio

tra mediatori eccitatori e inibitori. Inoltre, le metastasi cerebrali determinano un'alterazione del microcircolo locale, determinando così ischemia con sofferenza cellulare e fenomeni critici.

Infine, sembra che il meccanismo dell'ipersensibilità da denervazione sia associato più all'epilessia cronica di gliomi a crescita lenta che alle metastasi.

Capitolo 2: Diagnosi

La diagnostica per immagini svolge un ruolo fondamentale nella diagnosi, l'orientamento terapeutico ma anche nel follow-up delle lesioni metastatiche cerebrali.

In caso di sospetto di diffusione cerebrale di una neoplasia primaria l'imaging neuroradiologico risulta necessario per individuare la presenza di una o più eventuali lesioni secondarie e per definirne le dimensioni e localizzazione.

Dopo il trattamento è essenziale l'uso di TC e RM per monitorare la risposta alla terapia, intercettare precocemente eventuali complicanze e recidive.

Ad oggi le tecniche di imaging cerebrale utilizzabili per lo studio di lesioni secondarie sono molteplici, tra queste la RM, grazie alla sua alta sensibilità, risulta la tecnica migliore per una diagnosi precoce ed è per questo definita il gold standard. Prima dell'ampia diffusione di questa metodica questo ruolo era svolto dalla TC, che oggi viene invece più frequentemente utilizzata come esame di screening nei pazienti con deficit neurologici acuti, oltre naturalmente ad essere il secondo esame di scelta in caso di impossibilità di esecuzione di RM per presenza di controindicazioni. La tecnica di medicina nucleare PET (Positron Emission Tomography) con l'adozione del tracciante tradizionale 18-fluorodesossiglucosio (FDG) e anche di nuovi traccianti amminoacidici individua l'attività ipermetabolica da malattia metastatica, tuttavia è ancora poco usata.

Tomografia Computerizzata (TC)

La sensibilità per piccoli tumori è abbastanza bassa nella TC, a volte l'unico reperto riscontrabile è una bassa densità indicativa di un edema vasogenico senza una lesione sottostante visibile. La visibilità delle metastasi nella TC è migliorata con l'uso di mezzo di contrasto iodato, rimanendo tuttavia di molto inferiore quella della RM. La TC ha anche lo svantaggio di basarsi

sulle radiazioni ionizzanti e minimizzare l'esposizione dei pazienti alle radiazioni è un evento desiderabile. Nonostante questo, la TC ha un vantaggio sulla RM nel rivelare fini dettagli ossei. Pertanto, l'entità della distruzione ossea da metastasi può essere generalmente valutata meglio con la TC, data la sua capacità di dimostrare anche piccole aree di distruzione ossea.

Risonanza magnetica (RM)

La RM ha rimpiazzato la TC come tecnica di scelta nella diagnosi di metastasi cerebrali negli anni '80. Da quel tempo le capacità diagnostiche dei moderni apparecchi di RMN si sono espanse di molto, grazie a miglioramenti sia dell'*hardware*, compresi gradienti più potenti e campi magnetici maggiori, sia nel *software*, incluso lo sviluppo di sequenze addizionali e una più avanzata tecnica di post-produzione dell'immagine, con analisi quantitativa dei dati. Ora gli scanner RMN possono essere usati per acquisire ricche informazioni sulle metastasi o altre patologie intracraniche che vanno molto oltre l'anatomia per includere sia informazioni metaboliche che fisiologiche grazie alle tecniche di diffusione, perfusione, spettroscopia e altre tecniche recenti.

La RM, essendo più sensibile e specifica della TC, rileva un numero maggiore di metastasi cerebrali, localizza meglio le lesioni nella fossa cranica posteriore e può rilevare le metastasi leptomeningee. Fino a un terzo dei pazienti con una singola lesione rilevata tramite TC con mezzo di contrasto presenta lesioni multiple alla risonanza magnetica, sebbene la scansione TC sia utile per identificare emorragie all'interno delle metastasi e l'eventuale erosione ossea del cranio [20].

Un esempio di una TC che mostra una singola metastasi e una RM dello stesso paziente che identifica un'ulteriore metastasi è mostrato nella Figura 11.

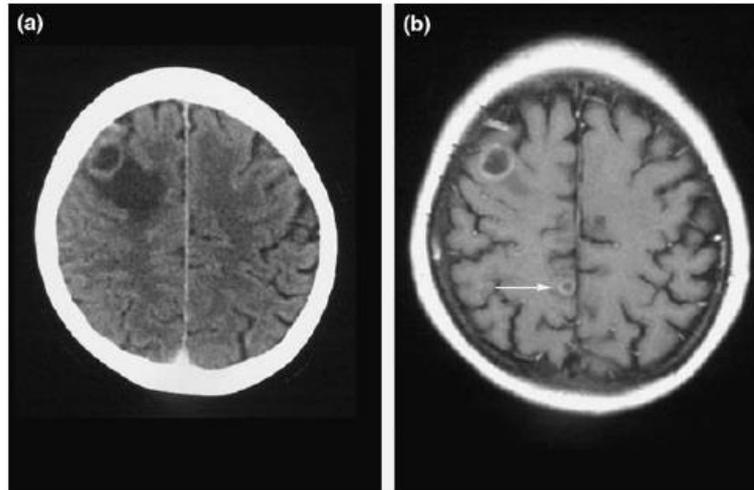


Figura 11: (a) TC con mezzo di contrasto che evidenzia una lesione circondata da edema; (b) RM pesata in T1 che evidenzia una lesione aggiuntiva (freccia)

La RM fornisce fine dettaglio e precisa localizzazione anatomica delle metastasi. Le metastasi parenchimali appaiono tipicamente ipointense o isointense in RM pesata in T1, con intensità variabile in sequenze T2. L'aspetto delle metastasi cerebrali è in gran parte non specifico con l'eccezione della tendenza ad avere confini netti (con assunzione di contrasto alla periferia della lesione) a differenza dei tumori cerebrali primari, la maggior parte dei quali in genere ha margini infiltranti.

Le metastasi sono spesso circondate da edema vasogenico, che dà un segnale alto (iperintenso) in T2 e basso nelle immagini pesate in T2. Il coinvolgimento dell'area circostante la lesione dovuto all'edema è spesso prominente e a volte sproporzionato rispetto alla dimensione della massa neoplastica. L'edema è tipicamente limitato alla sostanza bianca, risparmiando la corteccia. Il rilevamento dell'edema può essere potenziato con una sequenza particolare di impulsi di radiofrequenza chiamata Fluid-Attenuated Inversion Recovery (FLAIR), che sopprime l'iperintensità T2 associata al liquido cefalorachidiano localizzato nei ventricoli e attorno al

cervello. Poiché le metastasi mancano della normale barriera ematoencefalica, di solito l'enhancement migliora in seguito all'impiego di mezzo di contrasto nelle immagini T1. Un pattern di potenziamento periferico è più probabile in quanto le metastasi crescono di dimensioni e superano il loro apporto di sangue disponibile, portando alla necrosi centrale [21].

In generale la maggior parte delle metastasi cerebrali sono visibili come foci di iperintensità nelle sequenze FLAIR. Contrariamente, alcune volte metastasi leptomeningee o durali sono visibili solo in immagini postcontrastografiche e non nelle immagini FLAIR.

La presenza di calcificazioni, emorragia e componenti cistiche impatta sull'aspetto della metastasi in molte sequenze RM. La calcificazione, che è iperdensa (bianca) nella TC, può essere ad alto segnale in T1 o basso in T2 quando studiata con RM.

L'emorragia ha aspetto variabile nella RM ed evolve nel tempo. Versamenti recenti, ma non iperacuti, tendono ad essere iperintensi in T1. La metastasi cerebrale emorragica non è rara e richiede la diagnosi differenziale da tumori cerebrali primitivi emorragici (più comunemente, glioblastoma). I tumori emorragici più comunemente noti sono il melanoma, il carcinoma cellulare renale, il coriocarcinoma, carcinoma della tiroide, della mammella e broncogeno. Si può osservare una massiccia emorragia con piccoli focolai di metastasi, specialmente nel melanoma e nel coriocarcinoma.

Raramente, metastasi del carcinoma a cellule squamose sono cistiche e possono assomigliare a un ascesso. Le metastasi cistiche si dimostrano ipointense in T1 e molto intense in T2, con segnale che si avvicina all'intensità del liquido cefalorachidiano.

Il melanoma metastatico può mostrare scolorimento nero dovuto a pigmento di melanina e l'adenocarcinoma metastatico, produttore di mucina, può mostrare un aspetto mucoide lucido [22].

RM di diffusione

Le immagini pesate in diffusione (Diffusion Weighted Images, DWI) sono diventate di routine per la maggior parte delle acquisizioni RM. Le metastasi tipicamente dimostrano diffusione aumentata, ma non è sempre questo il caso. Tumori mucinosi ed altri tumori (mammario, colico, testicolare, polmonare) possono presentare alcuni gradi di diffusione limitata, e si presenteranno iperintensi in DWI.

Spettroscopia (MRS)

La spettroscopia all'idrogeno (1H-MRS) può migliorare la differenziazione tra i vari tumori [23]. 1H-MRS consente la misurazione quantitativa di metaboliti come N-acetil aspartato (NAA), un marcatore di integrità neuronale, colina, che è associata con turnover della membrana cellulare e può correlare con densità cellulare nei gliomi, lattato o creatina nei tumori cerebrali. Le metastasi cerebrali possono essere distinte da gliomi di alto grado o ascessi cerebrali mediante misurazione del contenuto o dei rapporti dei metaboliti all'interno delle lesioni [24, 25]

Positron Emission Tomography (PET)

La PET è una modalità di imaging che può complementare la RM o la TC, che fornisce informazioni sul metabolismo delle metastasi cerebrali. È stato sviluppato un ampio spettro di traccianti, incluso l'emettitore di positroni 18-fluorodesossiglucosio (FDG), la cui emivita (110 minuti) risulta lunga comparata ad altri. Il tracciante largamente più utilizzato nell'applicazione clinica è il FDG, che è un analogo del glucosio riconosciuto da trasportatori cellulari del glucosio, che va incontro a fosforilazione intracellulare, inibendo il suo ulteriore metabolismo. Il risultato è che c'è un *uptake* aumentato nelle cellule metabolicamente attive che consumano più glucosio.

Ci sono molti limiti nell'uso di FDG nel cervello, il principale è che nella corteccia e nei gangli della base c'è un'alta attività basale, dovuta all'alto consumo di glucosio di queste strutture. Questa elevata attività di fondo può mascherare sostanzialmente il rapporto segnale-rumore quando viene impiegato l'FDG [26].

L'uso della PET, in generale, è anche ostacolato dalla bassa risoluzione basata su fattori tecnici. Queste limitazioni influiscono negativamente sulla capacità della PET di rilevare piccole lesioni. Pertanto, la sensibilità e la specificità della PET FDG per il rilevamento di metastasi cerebrali sono notevolmente inferiori rispetto alla risonanza magnetica.

PET non-FDG

Altri traccianti, soprattutto quelli che riflettono il metabolismo degli aminoacidi, sono usati per caratterizzare i tumori cerebrali primari e metastatici. I traccianti PET di aminoacidi non dipendono dalla lacerazione della barriera emato-encefalica per l'assorbimento, poiché subiscono un trasporto attivo da parte del sistema di trasporto di tipo 1 dell'L-amminoacido e quindi possono aggiungere valore alla risonanza magnetica con mezzo di contrasto. I traccianti amminoacidici hanno un'attività cerebrale di fondo notevolmente inferiore rispetto all'FDG, il che è un vantaggio sostanziale, per cui sono ad oggi in studio per potenziali applicazioni nella malattia metastatica cerebrale.

Prevenzione delle recidive

Pazienti che hanno un tumore primitivo noto devono eseguire screening molto accurati per stadiare la malattia primaria e sospettare una diffusione metastatica in presenza di valori dei marcatori tumorali in crescita.

Per pazienti con tumore primitivo mammario è consigliabile il dosaggio di CEA e CA15.3, per i tumori del tratto gastrointestinale è raccomandabile il dosaggio di CEA e del marcatore mucinico più importante CA19.9 nel caso

di carcinoma gastrico (a cui si aggiunge CA72.4) e pancreatico (dove raggiunge alta sensibilità). Il più importante antigene prostatico è il PSA, una serino-proteasi della famiglia delle callicreine tissutali umane. L'AFP aumenta nei pazienti con carcinoma epatocellulare e teratomi maligni. CA125 è invece molto utilizzato nel carcinoma ovarico di tipo sieroso. Per i tumori del testicolo i marcatori tumorali sono LDH (nei seminomi), β HCG (nei coriocarcinomi) e l'AFP.

Capitolo 3: Fattori prognostici

La prognosi dei pazienti con metastasi cerebrali è generalmente scarsa; la definizione di sottogruppi in relazione a fattori prognostici ben riconosciuti è essenziale per la scelta della strategia terapeutica su misura per ciascun paziente. I fattori prognostici favorevoli più importanti sono un buon Karnofsky Performance Status (KPS), la presenza di metastasi singola, l'assenza di metastasi sistemiche, il controllo terapeutico del tumore primitivo e la giovane età (< 60-65 anni).

Dagli studi condotti dal "Radiotherapy Oncology Group" (RTOG) su pazienti con metastasi cerebrali sono stati identificati 3 gruppi derivati dall'analisi dei fattori prognostici indipendenti [27].

Classe 1: pazienti con $KPS \geq 70$, un'età < 65 anni, controllo del tumore primitivo e nessuna metastasi extracranica.

Classe 3: pazienti con un $KPS < 70$.

Classe 2: tutti gli altri pazienti, ovvero con $KPS \geq 70$ e un'età ≥ 65 anni, o con lesioni extracraniche attive.

Nel tentativo di creare uno score prognostico più obiettivo, è stato sviluppato il GPA (Graded Prognostic Assessment) da una analisi di dati di quasi 2000 pazienti con metastasi cerebrali trattati in uno dei cinque consecutivi studi clinici RTOG [28]. Nel GPA sono usati quattro fattori pesati per sviluppare uno score cumulativo, inclusi età, KPS, numero di metastasi cerebrali e presenza di metastasi extra-cerebrali, che è ora comunemente usato per stratificare i pazienti per l'inclusione nei trial clinici.

Data l'aumentata consapevolezza dell'influenza del tipo di tumore primario e dei suoi sottotipi nella prognosi del paziente è stato creato un largo database su cui è stato fatto uno studio. Sono stati investigati cinque tumori: quello

polmonare (sia carcinoma a piccole cellule che non a piccole cellule), mammario, gastrointestinale, carcinoma a cellule renali e melanoma. Questi DS-GPA (Diagnosis Specific - Graded Prognostic Assessment Score) non solo hanno riportato una variazione della sopravvivenza fra i tumori ma hanno anche sottolineato l'importanza di variabili malattia-specifiche. Per esempio, nei pazienti con cancro mammario metastatico il sottotipo del tumore primario (basale, luminale A, HER2 positivo o luminale B) è un determinante chiave della prognosi [29, 30].

Nell'era moderna, criteri prognostici più recenti incorporano dati non solo sull'istologia del tumore primario ma anche su eventuali alterazioni molecolari clinicamente rilevanti. Ad esempio, l'inclusione della mutazione EGFR o dello stato del riarrangiamento di ALK fornisce importanti informazioni prognostiche per la classificazione dei pazienti con metastasi cerebrali da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) [31, 32].

Allo stesso modo, lo stato mutazionale di BRAF in pazienti con melanoma metastatico cerebrale ha implicazioni drammatiche per la prognosi [33, 34, 35].

Tali sistemi sono particolarmente preziosi nel guidare il processo decisionale del gruppo clinico per quanto riguarda la selezione del trattamento (data la crescente varietà di opzioni terapeutiche) [36].

Capitolo 4: Trattamento

Il trattamento più appropriato per le metastasi cerebrali è basato sulla valutazione interdisciplinare ed è personalizzato sul singolo paziente.

I fattori principali si basano sulla valutazione di numero, dimensioni, sede delle metastasi cerebrali, istotipo del tumore primitivo, estensione e controllo della malattia sistemica, e il performance status del paziente.

La chirurgia in pazienti affetti da lesione cerebrale unica con malattia sistemica controllata, o con malattia sintomatica, è una valida opzione terapeutica. In pazienti con basso performance status o in imminente pericolo di vita, la chirurgia può essere utilizzata anche allo scopo di diminuire l'effetto massa e/o dei sintomi a livello del sistema nervoso centrale e migliorare il performance status del paziente.

La radioterapia nelle sue varie forme (Whole brain – WB; radioterapia stereotassica – SRT; radiochirurgia - SRS) è un trattamento cardine nei pazienti con metastasi cerebrali. La modalità da utilizzare è diversa a seconda delle specifiche condizioni del paziente e può essere eventualmente associata ad altri trattamenti.

Due studi randomizzati (RT WB vs chirurgia + RT WB) hanno dimostrato un beneficio in termini di sopravvivenza della chirurgia rispetto alla sola radioterapia WB (3-6 mesi vs 9-10 mesi) e una riduzione del tasso di recidive locali dal 52% al 20%. [37, 38]. Un terzo studio non ha dimostrato un miglioramento della sopravvivenza probabilmente in relazione alla maggiore frequenza di pazienti con malattia sistemica attiva e performance status scadente [39].

Gestione dei sintomi

Corticosteroidi e agenti antiepilettici sono entrambi ampiamente utilizzati per la gestione dei sintomi nei pazienti con metastasi cerebrali. Corticosteroidi, tipicamente desametasone, sono spesso usati per controllare temporaneamente l'edema peritumorale e ridurre gli alti livelli di pressione intracranica [40]. L'uso routinario di corticosteroidi non è necessario per i pazienti che sono neurologicamente asintomatici [41, 42].

Se clinicamente indicato, le dosi di steroidi dovrebbero essere ridotte entro una settimana dall'inizio e interrotte entro due settimane al fine di evitare gli effetti negativi di uso cronico di steroidi [42].

Chirurgia

La chirurgia delle metastasi cerebrali riveste un ruolo di primo piano nel trattamento terapeutico. Nel caso di metastasi singola l'indicazione chirurgica si pone sempre a meno che la massa tumorale non si localizzi in aree critiche o sia di piccole dimensioni. L'asportazione della massa tumorale encefalica permette di inviare il paziente al trattamento chirurgico del tumore primitivo se non già effettuato e comunque di procedere con le terapie adiuvanti rendendo più efficaci le stesse.

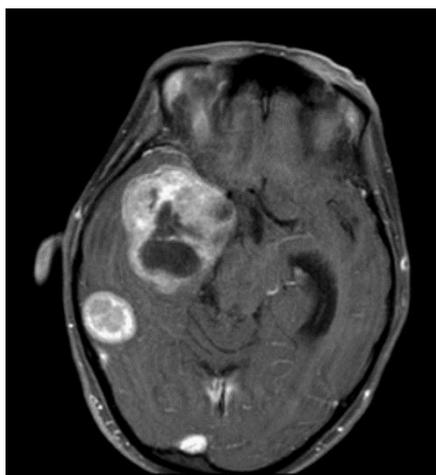


Figura 12: metastasi multiple

Nel caso di lesioni metastatiche multiple la chirurgia può avere un ruolo palliativo e di controllo della ipertensione endocranica asportando la lesione di maggiori dimensioni. Questo è possibile in pazienti con non più di due/tre lesioni metastatiche in aree cerebrali diverse.

Resta inteso che nella programmazione preoperatoria si deve tener conto della possibilità di asportare totalmente il tumore in quanto l'asportazione parziale ha poca efficacia terapeutica. Proprio per le caratteristiche di scarsa infiltrazione del parenchima circostante la metastasi cerebrale permette una asportazione macroscopicamente completa nella maggior parte dei casi.

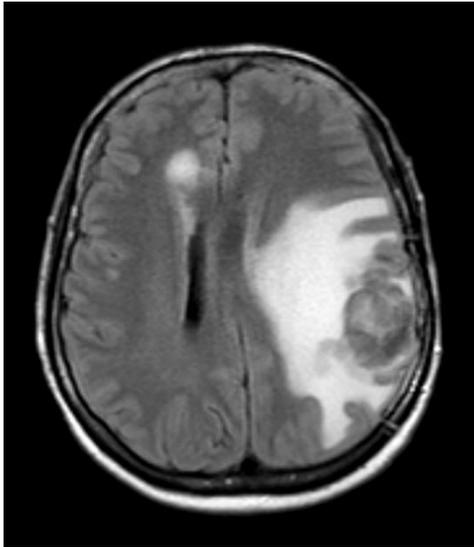


Figura 13: RMN in FLAIR sequence che documenta la metastasi cerebrale circondata da intenso edema



Figura 14: Immagine intraoperatoria dopo rimozione della metastasi

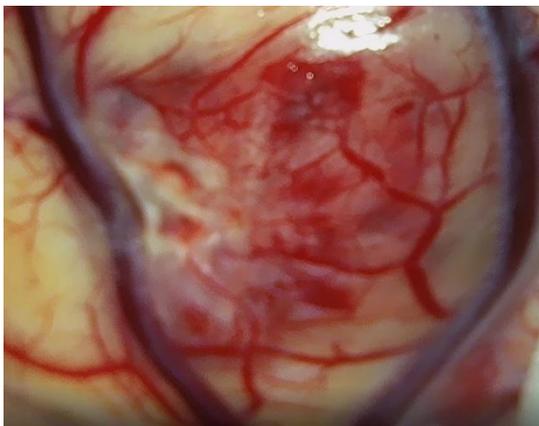


Figura 15: Immagine intraoperatoria che documenta la metastasi a parietale sinistra cortico-sottocorticale

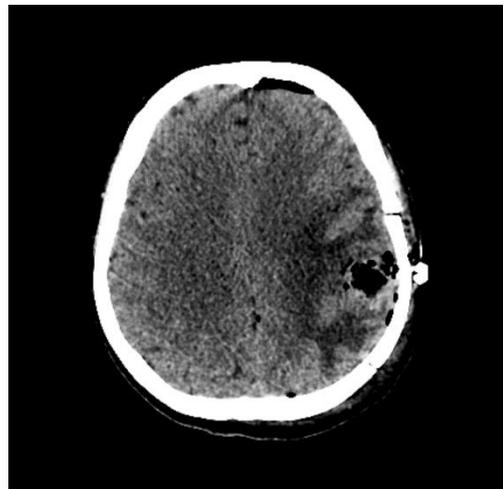


Figura 16: TAC cerebrale postoperatoria che documenta la completa exeresi della massa tumorale

Nel caso di recidiva della metastasi cerebrale la chirurgia di exeresi può avere ancora un ruolo se la lesione è aggredibile e il KPS del paziente è buono. Spesso la recidiva non può essere definita tale in quanto si presenta in aree differenti dal cavo chirurgico pregresso. A volte la progressione di malattia è legata alla comparsa di lesioni multiple non più aggredibili chirurgicamente.

In tutti i casi, sia alla prima diagnosi che nelle recidive, l'intervento chirurgico in pazienti defedati in avanzato stato di malattia e non in grado di essere sottoposti ai trattamenti adiuvanti anche per l'età avanzata non sono candidabili all'intervento neurochirurgico per le gravi ed imprevedibili complicanze post-operatorie. Nel caso poi di metastasi con invasione di segmenti ossei del cranio, seni venosi o aderenti a strutture nobili quali il tronco cerebrale, l'asportazione può essere parziale ma comunque la riduzione della massa tumorale rende più vantaggiosa la terapia adiuvante.

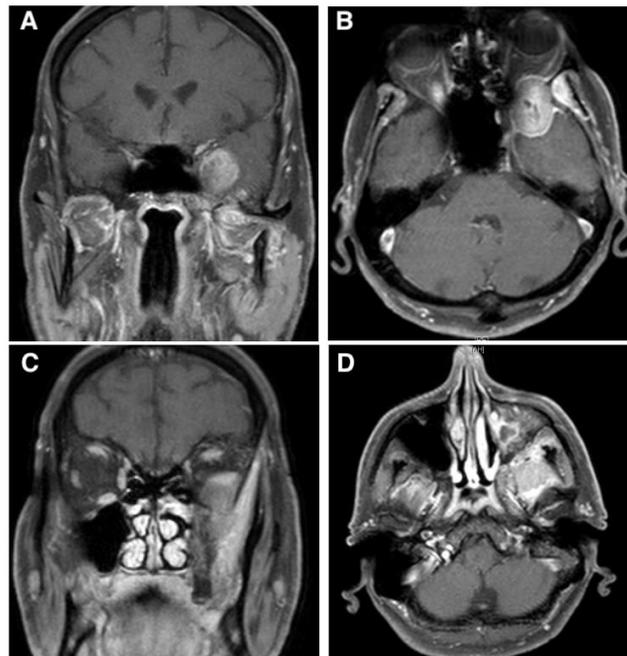


Figura 17: RM di una lesione temporale anteriore sinistra infiltrante le ossa del basicranio

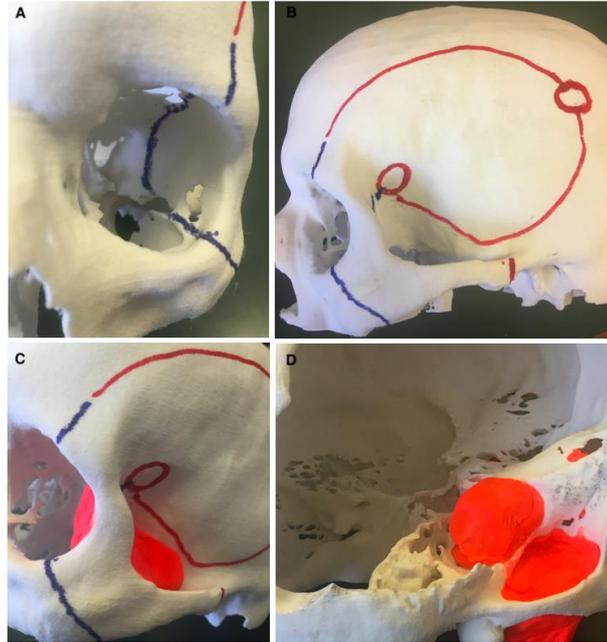


Figura 18: Approccio chirurgico alla lesione temporale anteriore sinistra infiltrante

Radiochirurgia stereotassica e radioterapia stereotassica

La radioterapia con metodiche stereotassiche (mediante gamma-knife, cyberknife, tomoterapia elicoidale o acceleratore lineare) consente di somministrare una dose singola o RT ipofrazionata con dose-frazione elevata su un bersaglio di volume limitato. Nell'ultima decade, la SRS è diventata lo standard di cura di pazienti con buone condizioni cliniche generali e da una a quattro metastasi cerebrali di nuova diagnosi.

Uno studio randomizzato ha dimostrato come l'aggiunta della radioterapia stereotassica alla radioterapia panencefalica aumenta la sopravvivenza dei pazienti con metastasi singola non resecabile alla diagnosi [43]. Inoltre, la radioterapia stereotassica può essere efficace nelle recidive dopo radioterapia panencefalica convenzionale [44].

Per quanto non esistano studi randomizzati che confrontino direttamente la RT stereotassica esclusiva e la chirurgia, esse sono considerate un trattamento sovrapponibile in termini di efficacia per pazienti con lesioni di piccole dimensioni in numero inferiore a tre.

Radioterapia panencefalica

La radioterapia panencefalica (**Whole-brain radiotherapy, WBRT**) dopo resezione chirurgica o radioterapia stereotassica migliora la sopravvivenza libera da recidiva intracranica (locale o a distanza) e riduce le morti per malattia encefalica ma non modifica la durata dell'indipendenza funzionale dei pazienti né la sopravvivenza, in pazienti sottoposti a stretto follow-up e a ritrattamento in caso di recidiva intracranica di malattia [37, 45, 46].

La radioterapia WB esclusiva consente di ottenere una sopravvivenza mediana di 3-6 mesi e può costituire il trattamento di scelta per i pazienti non suscettibili di trattamento locale (chirurgia o SRS/SRT), per esempio, coloro che hanno malattia leptomeningeale, metastasi numerose o basso punteggio nello score DS-GPA o controindicazioni mediche. L'analisi del sottogruppo di pazienti con Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) a prognosi favorevole (una metastasi, malattia a distanza controllata, giovane età), incluso nello studio di confronto tra SRS/SRT con o senza WB, ha dimostrato un vantaggio in termini anche di sopravvivenza globale oltre che di sopravvivenza libera da recidiva intracranica, con l'aggiunta della WB [47].

Nonostante il decadimento neuro cognitivo riportato in alcuni vecchi studi nei lungo-sopravvissuti dopo radioterapia WB e negli studi randomizzati sopra riportati continui a influenzare le scelte terapeutiche e nonostante altri studi sulle funzioni cognitive dopo radioterapia WB abbiano suggerito che lo stato neuro cognitivo è fortemente influenzato anche dal controllo del tumore a livello cerebrale, la scelta terapeutica dovrebbe essere condivisa con il paziente anche rispetto alla possibilità del follow-up neuro-radiologico più intenso [48].

I potenziali benefici di WBRT devono essere bilanciati con potenziali rischi di tossicità. Gli eventi avversi acuti della WBRT includono eritema cutaneo, alopecia, affaticamento, otite sierosa e alterazione dell'olfatto e del gusto.

Effetti avversi a esordio tardivo, tra cui perdita di memoria, confusione e leucoencefalopatia, sono spesso i più temuti da pazienti e medici.

Principi di trattamento in pazienti con più di quattro lesioni

Radioterapia stereotassica

Uno studio retrospettivo ha dimostrato, in una serie di più di 700 pazienti, la fattibilità di RT stereotassica per pazienti con più di quattro lesioni cerebrali, in pazienti accuratamente selezionati, anche per imaging diagnostico (RMN multistrato) [49].

Le dimensioni complessive della malattia si sono confermate essere un fattore importante in termini di efficacia del trattamento stereotassico, ponendo l'accento sulla possibilità che in pazienti con elevato carico di malattia la RT WB possa essere ancora il trattamento di elezione [50].

Radioterapia panencefalica

La radioterapia panencefalica rappresenta un trattamento ancora possibile per i pazienti che si presentano con un numero di metastasi maggiore a quattro ed è in grado di prolungare la sopravvivenza mediana da 3 a 6 mesi e di fornire un buon controllo della sintomatologia nei pazienti con adeguato performance status. Non esistono studi randomizzati che dimostrino che la radioterapia stereotassica su metastasi multiple sia da preferire alla panencefalica.

Chemioterapia

La terapia sistemica è utilizzata raramente come terapia di prima scelta nei pazienti con metastasi cerebrali, soprattutto come trattamento esclusivo.

I farmaci citotossici tradizionali hanno avuto un ruolo limitato nella gestione delle metastasi cerebrali a causa della loro mancanza di penetrazione della barriera ematoencefalica e la presenza di pompe di efflusso [51, 52]. La barriera emato-tumorale pone anche una sfida alla distribuzione del

chemioterapico sistemico e somministrate, sebbene questa struttura sia spesso compromessa nei pazienti con metastasi cerebrali.

Le metastasi cerebrali presentano spesso la stessa chemio responsività del tumore primitivo o delle metastasi extracraniche [53].

Tradizionalmente, la maggior parte delle chemioterapie sono utilizzate in pazienti con malattia refrattaria esaurite le altre opzioni terapeutiche.

In pazienti con malattia sistemica sintomatica e piccole asintomatiche metastasi cerebrali, iniziare con una terapia sistemica può rappresentare una opzione valida [54]. Fra i farmaci chemioterapici la fotemustina ha dimostrato di essere efficace nel trattamento del melanoma metastatico dimostrando in uno studio di fase III rispetto alla dacarbazina un aumento del tasso di risposta e del tempo mediano alla comparsa delle metastasi cerebrali [55]. Oltre a fotemustina, l'impiego di temozolomide nei pazienti con metastasi cerebrali da melanoma non pre-trattati ha dimostrato una certa efficacia [56].

Il trattamento combinato con radio e chemioterapia non ha dimostrato un beneficio in termini di sopravvivenza globale [57, 58, 59].

Terapie target

L'identificazione dei driver molecolari di vari tumori, in particolare nel NSCLC, cancro al seno e melanoma, ha portato alla disponibilità di diverse novità terapeutiche. Nello specifico, piccole molecole e/o anticorpi sono in grado di inibire selettivamente vie di segnalazione attivate e conferiscono significativi miglioramenti nella sopravvivenza in sottogruppi di pazienti con NSCLC (come quelli con mutazioni EGFR o traslocazioni ALK), cancro al seno (quelli con HER2-positivo) e melanoma (in pazienti con BRAFV600E mutato). È stato investito un notevole sforzo nello sviluppo di nuovi agenti mirati che hanno miglior penetrazione della barriera emato-encefalica rispetto alle precedenti generazioni di questi terapie mirate. Le metastasi

rimangono una sfida importante nella gestione di questi tumori maligni. Tuttavia, il limite maggiore degli studi sui nuovi agenti rimane la scarsità di dati disponibili di studi randomizzati di fase III sull'efficacia degli agenti sistemici in particolare nei pazienti con metastasi cerebrali.

Immunoterapia

Gli inibitori del checkpoint immunitario (ICI) hanno cambiato il panorama terapeutico di forme in stadio avanzato o metastatico di melanoma, cancro ai polmoni, reni e cancro alla vescica, tra gli altri. Gli agenti hanno anche mostrato prove preliminari di esiti promettenti in pazienti con metastasi cerebrali da cancro ai polmoni e melanoma e ulteriori indagini che coinvolgono pazienti con forme metastatiche cerebrali di questi e altri tipi di tumore sono attualmente in corso.

In sottogruppi di pazienti identificati da alterazioni biomolecolari specifiche l'utilizzo di farmaci ad azione mirata (erlotinib, gefitib, lapatinib, dabrafenib) ha mostrato uno spettro di efficacia intracranica simile alla controparte extracranica [60, 61, 62]

Dato l'uso più frequente di SRS nel trattamento di pazienti con metastasi cerebrali, oltre all'emergente ruolo degli ICI in questo contesto, la combinazione di ICI con SRS è immensamente importante nel definire l'approccio gestionale ottimale per i pazienti con metastasi cerebrali.

Follow-up e trattamento alla recidiva/progressione

Il follow-up con RMN (ogni tre mesi), di pazienti trattati per metastasi cerebrali, è indispensabile in pazienti sottoposti a trattamento locale (chirurgia o SRS/SRT) per consentire il trattamento alla recidiva. Dopo SRS/SRT è ancora possibile sia eseguire nuove SRS/SRT sia WB a seconda dei trattamenti eseguiti in precedenza, delle dimensioni della malattia e della dose totale precedentemente erogata. Il trattamento della ripresa di malattia è comunque direttamente correlato ai precedenti trattamenti eseguiti,

all'istotipo, al controllo delle metastasi extra-cerebrali ed alle condizioni generali del paziente.

Trattamento dell'epilessia

Sono disponibili limitati dati sull'efficacia e la sicurezza di vecchi e nuovi farmaci antiepilettici (Anti Epileptic Drugs, AEDs) nei pazienti con metastasi cerebrali e crisi comiziali. Non c'è evidenza che un farmaco specifico sia più efficace degli altri e mancano sufficienti studi. La disponibilità di nuovi classi di farmaci, che sono meglio tollerati e risultano in una migliore compliance del paziente ha aumentato lo spettro della farmacoterapia. Mettendo a confronti i più recenti studi si evince che l'assenza di crisi ha un range ampio che va dal 20 al 100% e dal 27 al 77%.

In generale, vista la mancanza di specifiche linee guida, la scelta dei farmaci antiepilettici è basata sul tipo di epilessia, l'età, le comorbidità e il concomitante trattamento (c'è infatti interazione con i farmaci chemioterapici).

L'epilessia nei pazienti con tumori cerebrali è in genere focale. Per questo tipo di crisi la ILAE suggerisce come AED più appropriati: levetiracetam, carbamazepina, fenitoina, e zonisamide (livello A), mentre il valproato è l'unico livello B [63].

Carbamazepina e fenitoina, in quanto induttori enzimatici, possono accelerare il metabolismo di molti agenti chemioterapici o terapie target e comprometterne l'efficacia antitumorale.

Per queste ragioni, nel management delle crisi correlate a metastasi cerebrali, il levetiracetam seguito da acido valproico è considerato l'AED più appropriato [64, 65].

Comunque, circa uno un terzo dei pazienti è refrattario al trattamento con farmaci antiepilettici. Ci sono una serie di possibili ragioni per la resistenza

ai farmaci. In primo luogo, i farmaci antiepilettici (AED) potrebbero essere influenzati dall'ambiente biochimico dello spazio peritumorale. In secondo luogo, significative interazioni farmaco-farmaco tra AED e i chemioterapici possono influenzare l'efficacia antiepilettica e peggiorare gli effetti collaterali influenzando il sistema del citocromo epatico P450. In terzo luogo, la resistenza al trattamento può derivare anche dalla sovraespressione di proteine correlate alla resistenza ai farmaci (MRP) nei tumori, che limitano la penetrazione di sostanze lipofile il cervello. Gli MRP sono stati trovati a livelli elevati nelle cellule endoteliali capillari tumorali e negli astrociti [66].

Basandoci sul presupposto che i neuroni che circondano il tumore costituiscono la zona epilettogena, rimuovere solo il tumore può non garantire un buon controllo delle crisi. Comunque, si può sostenere che se la lesione irritante viene rimossa, il microambiente può tornare normale e i neuroni circostanti possono cessare di scaricare in maniera anomala. Studi su pazienti adulti hanno dimostrato che la resezione totale o la resezione allargata possono migliorare la prognosi [67].

Capitolo 5: Obiettivi dello studio

In letteratura esistono molti dati, spesso contrastanti, sulla rilevanza di alcuni fattori prognostici nel definire l'outcome clinico dei pazienti e la scelta del trattamento più appropriato.

Lo scopo di questo studio è valutare la sopravvivenza dei pazienti affetti da metastasi cerebrali sottoposti ad intervento neurochirurgico di asportazione delle metastasi cerebrali con o senza trattamenti aggiuntivi in relazione alla comparsa di crisi epilettiche come esordio clinico.

Ulteriore obiettivo è quello di identificare i fattori prognostici in grado di influenzare l'esito dell'intervento e la sopravvivenza globale.

Inoltre, un altro obiettivo è quello di identificare le variabili correlate all'insorgenza dell'epilessia secondaria alla presenza di metastasi.

Il fine ultimo è quello di ottenere, attraverso l'analisi dell'epilessia e degli altri fattori prognostici, la definizione di quelli con una significatività statistica, confrontando i risultati ottenuti con quelli degli studi scientifici presenti in letteratura. Sarà in questo modo possibile valutare la rilevanza prognostica dell'epilessia sulla sopravvivenza nei pazienti con metastasi cerebrali e la sua relazione con altri fattori clinici, radiologici e chirurgici.

Capitolo 6: Materiali e metodi

Questo studio osservazionale retrospettivo ha preso in considerazione 72 pazienti con diagnosi di metastasi cerebrali, trattati con intervento neurochirurgico di asportazione della lesione presso la Clinica di Neurochirurgia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria – Ospedali Riuniti di Ancona tra Dicembre 2010 e Febbraio 2021.

Sono stati valutati alcuni fattori prognostici della patologia metastatica, analizzati dalla recente letteratura scientifica, al fine di valutare la significatività degli stessi.

Per ogni paziente sono stati raccolti età al momento dell'intervento e genere.

Sulla base dell'imaging pre-operatorio (RMN e TC) per ogni paziente sono stati valutati:

- numero di metastasi;
- sede del tumore;
- diametro massimo;
- shift della linea mediana;
- volume del tumore;
- volume dell'edema perilesionale.

Il volume dei tumori è stato calcolato sfruttando la formula del volume dello sferoide: $V=4/3\pi \times AP/2 \times LL/2 \times CC/2$, con AP, LL e CC i diametri massimi nelle sezioni assiali (latero-laterale), coronali (cranio-caudale) e sagittali (antero-posteriore). Le misurazioni sono state effettuate tramite sistema PACS web (Picture archiving and communication system) in immagini di Risonanza Magnetica in pesatura T1 previa somministrazione di acido gadopentetico (Gd-DTPA).

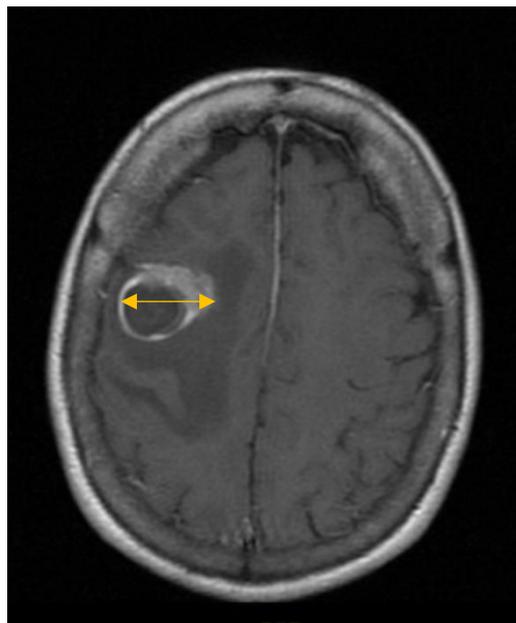


Figura 19: LL

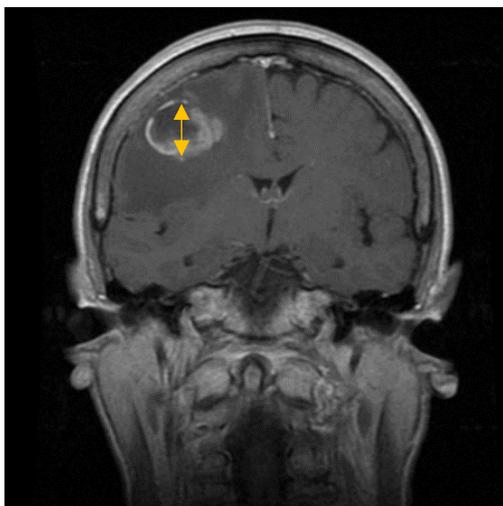


Figura 20: CC

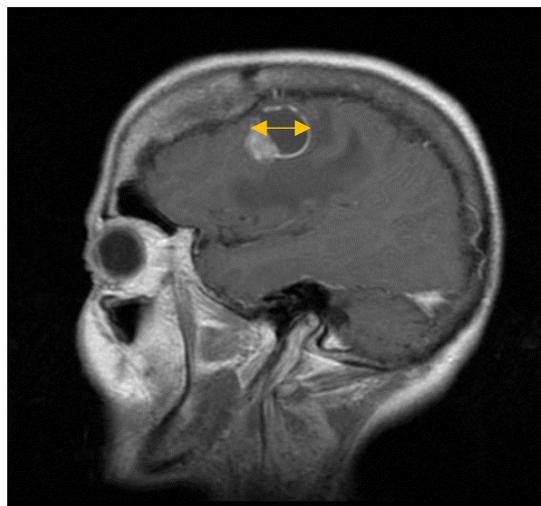


Figura 21: AP

La stessa formula è stata utilizzata nel calcolo del volume totale del tumore + quello dell'edema peritumorale.

In questo caso le misurazioni sono state effettuate in immagini di Risonanza Magnetica nelle pesature FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) o in alternativa T2: vista la non routinaria esecuzione di sezioni sagittali con

queste pesature, il diametro AP è stato misurato insieme al LL prendendo i due massimi diametri perpendicolari nelle sezioni trasversali.

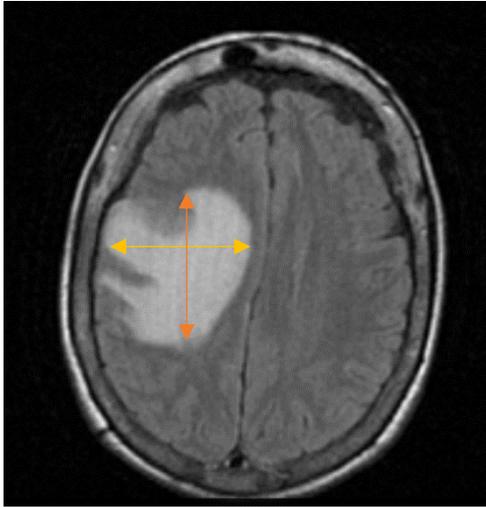


Figura 22: LL in giallo e AP in arancione

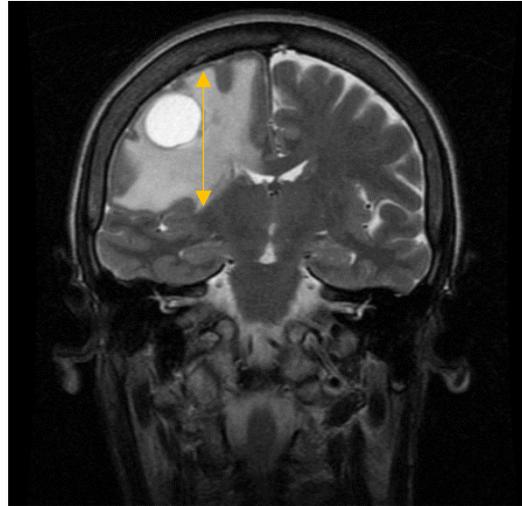


Figura 23: CC

Quindi i volumi sono stati messi a rapporto per ricavare l'Edema Index: $EI = (V_{\text{tumore} + \text{edema}}) / (V_{\text{tumore}})$; se non c'è edema, $EI=1$. Con la differenza tra i due volumi si è calcolato il volume del solo edema.

Si è provveduto allo studio della cartella clinica che ha reso possibile valutare:

- i sintomi d'esordio di malattia;
- la presenza o assenza di crisi epilettiche come sintomo d'esordio;
- la localizzazione del tumore primitivo;
- l'eventuale presenza di secondarismi extracranici;
- il tempo di latenza di presentazione della metastasi rispetto al tumore primitivo;

- lo stadio funzionale pre-operatorio sulla base principalmente dell'Esame Obiettivo Neurologico (EON), in riferimento alla scala del Performance Status di Karnofsky (KPS);
- il tempo intercorso fra insorgenza dei sintomi e trattamento chirurgico
- lo stadio funzionale post-operatorio sulla base principalmente dell'EON, in riferimento alla scala del KPS;
- l'eventuale insorgenza di complicanze post-operatorie;
- il trattamento post-operatorio (chemioterapia, radioterapia, etc.).

Tramite il sistema Dedalus, in uso presso la nostra azienda, per ogni paziente è stata valutata la completezza della resezione.

Infine, i pazienti sono stati contattati telefonicamente per raccogliere dati sull'overall survival.

Criteri di inclusione

Tutti i pazienti coinvolti hanno subito un intervento neurochirurgico di rimozione di metastasi intracerebrale.

Tutti i pazienti hanno eseguito almeno una Risonanza Magnetica prima dell'intervento chirurgico.

Criteri di esclusione

I pazienti di cui non si disponeva di una cartella clinica completa e di un follow-up completo sono stati esclusi da questo studio.

Il follow up di cui si dispone, ad oggi, varia da un minimo di un mese, per coloro che sono deceduti nel periodo immediatamente successivo all'intervento, ad un massimo di 75 mesi per i lungo-sopravvivenenti.

Stato funzionale del paziente

La scala del Performance Status di Karnofsky è uno strumento standardizzato per misurare l'abilità di pazienti con cancro di completare delle attività ordinarie. Il KPS ha un punteggio che va da 0 a 100: un punteggio più alto identifica uno stato funzionale migliore.

Il punteggio può essere utilizzato per determinare la prognosi di un paziente, per misurare cambiamenti nel suo funzionamento o per decidere la sua inclusione in un work up diagnostico-terapeutico.

Karnofsky Performance Scale		
General category	%	Specific criteria
<ul style="list-style-type: none"> Able to carry on normal activity No special care needed 	100	Normal general status - No complaint - No evidence of disease
	90	Able to carry on normal activity - Minor sign of symptoms of disease.
	80	Normal activity with effort, some signs or symptoms of disease.
<ul style="list-style-type: none"> Unable to work Able to live at home and care for most personal needs Various amount of assistance needed 	70	Able to care for self, unable to carry on normal activity or do work
	60	Requires occasional assistance from others, frequent medical care
	50	Requires considerable assistance from others; frequent medical care.
<ul style="list-style-type: none"> Unable to care for self Requires institutional or hospital care or equivalent Disease may be rapidly progressing 	40	Disabled, requires special care and assistance
	30	Severely disabled, hospitalization indicated, death not imminent
	20	Very sick, hospitalization necessary, active supportive treatment necessary
<ul style="list-style-type: none"> Terminal states 	10	Moribund
	0	Dead

Tabella 1

Capitolo 7: Risultati

Mediante l'applicazione dei criteri di inclusione ed esclusione, è stato selezionato un campione finale di 51 pazienti, le cui caratteristiche di base sono riassunte nella Tabella 2.

Le proporzioni tra uomo e donna sono risultate così suddivise: 33,3% il sesso maschile e il 66,7% il sesso femminile. L'età media dei pazienti è stata di 60.33 anni, all'interno della quale è stata effettuata un'ulteriore categorizzazione: il 66% dei pazienti di età inferiore o uguale ai 65 anni e il 33% di età superiore ai 65 anni.

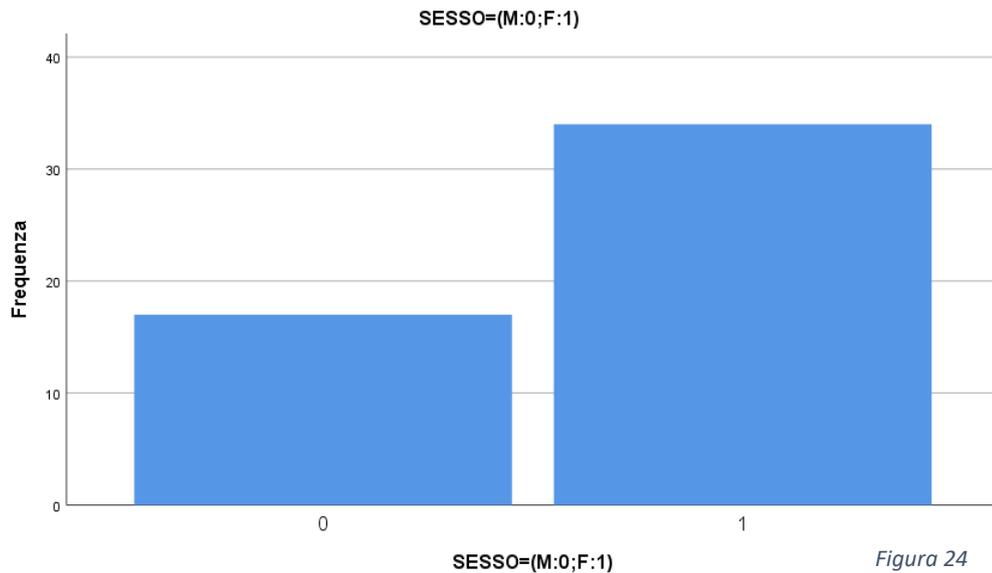


Tabella 2

VARIABILE	N° pazienti	Percentuale (%)
ETA'		
<65 aa	34	67
>65 aa	17	33
KPS pre-operatorio		
80-100	27	52,9
50-70	18	35,3
10-40	6	11,8
CRISI EPILETTICHE		
Presenti	17	33,3
Assenti	34	66,7
SEDE		
Frontale	18	34,6
Parietale	10	19,2
Temporale	15	30,8
Occipitale	8	15,4
GRADO DI RESEZIONE		
Totale	40	78,4
Subtotale	6	11,8
Parziale	5	9,8
COMPLICANZE POST-OP		
Presenti	6	11,8
Assenti	45	88,2
KPS post-operatorio		
80-100	27	52,9
50-70	19	37,3
10-40	5	9,8
Trattamento post-operatorio		
Sì	37	72,5
No	14	27,5

Al fine dell'indagine statistica i valori del performance status pre-operatorio (KPS pre) sono stati raggruppati in 3 categorie, essendo la prima quella dei pazienti con KPS più alto (compreso fra 80 e 100) e l'ultima quella con KPS inferiore a 40. Il range di valori riscontrato più frequentemente è stato quello compreso fra 80 e 100, con il 52,9% dei pazienti compresi in questa categoria. Per 18 pazienti il KPS calcolato è risultato compreso fra 50 e 70, mentre per 8 pazienti il KPS è risultato inferiore.

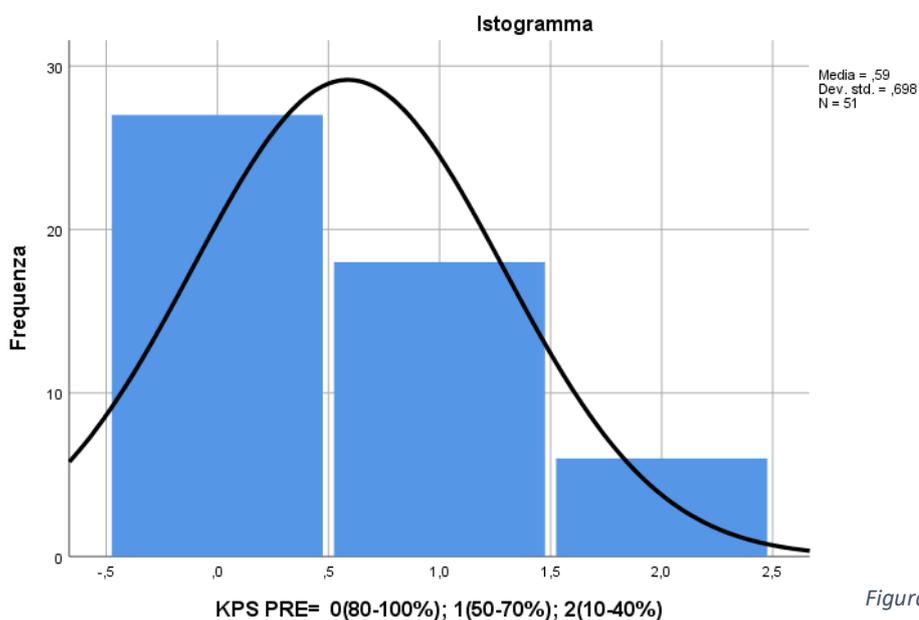


Figura 25

È stata presa in considerazione la localizzazione del tumore primitivo che è per il 29,4% polmonare, per il 25,5% mammario, nel 13,7% dei casi colico; infine, da melanomi e tumori renali derivano rispettivamente il 9,8% delle metastasi. Il 51% dei pazienti al momento della diagnosi presentava localizzazioni extracraniche di malattia.

tumore primitivo= (1:polmone ;2:mammella; 3:prostata;4:rene;5:colon;6:melanoma;7:altri)

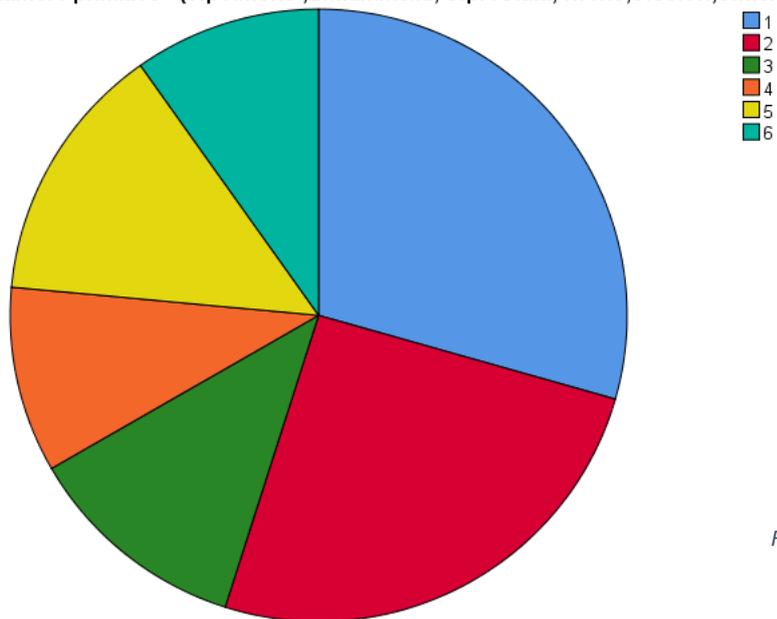


Figura 26

La distribuzione dei tumori nelle varie aree cerebrali è risultata la seguente: il 34,6% a livello del lobo frontale, il 30,8% a livello temporale, il 15,4% a livello occipitale e il 19,2% in sede parietale.

POSIZIONE= 0:frontale; 1:parietale; 2:temporale; 3:occipitale

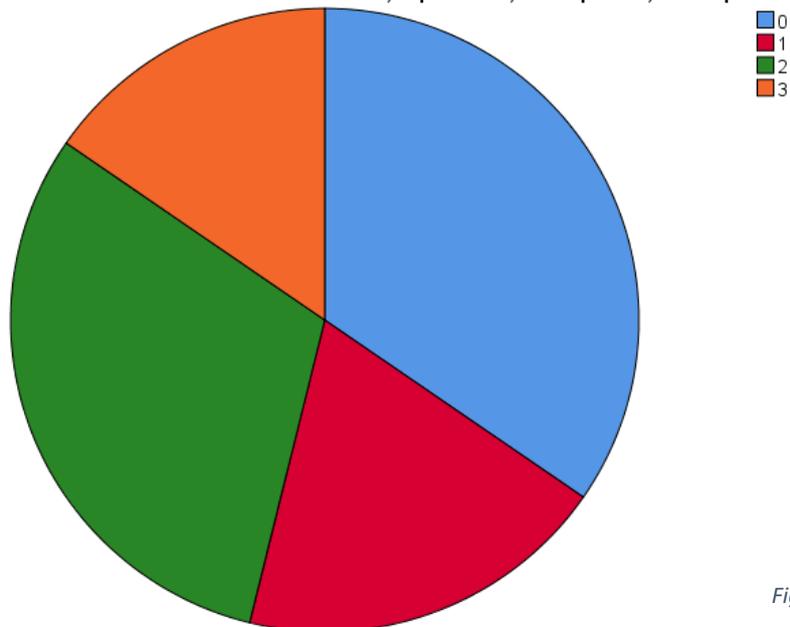


Figura 27

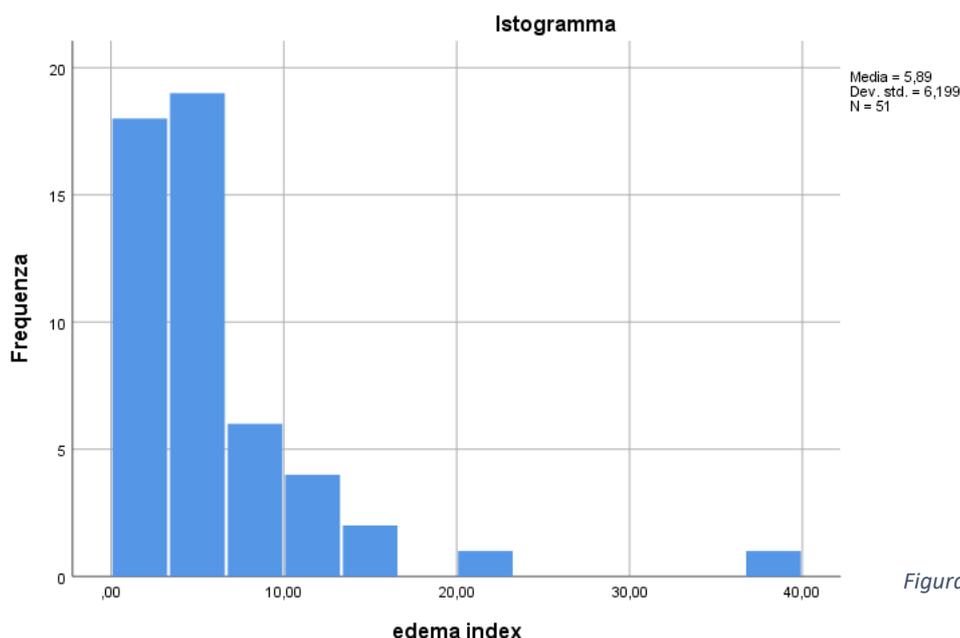
Per quanto riguarda i sintomi d'esordio, l'82,4% dei pazienti li presentava alla diagnosi. La presenza delle crisi epilettiche come esordio clinico di malattia è stata registrata in circa il 33% dei pazienti. Nei restanti pazienti i sintomi di presentazione sono stati: cefalea, ipostenia, amnesia, e altri.

Per quanto riguarda la focalità del tumore, la gran parte delle metastasi esaminate si presenta monofocale (80,4%), con la restante percentuale ad espressione multifocale.

Sono state analizzate varie caratteristiche radiologiche del tumore: il diametro massimo, lo shift della linea mediana e il volume della metastasi e dell'edema. I pazienti sono stati divisi in tre gruppi sulla base del diametro massimo della lesione intracerebrale, coloro con un diametro tumorale inferiore a 4 centimetri sono risultati il 49% del totale, il 45,1% aveva una lesione con diametro compreso fra 4 e 6 centimetri mentre il restante 6,1% aveva una metastasi con diametro superiore ai 6 centimetri. Il 60,2% delle masse intracerebrali ha causato uno shift della linea mediana, il restante 39,2% non lo ha causato.

Il volume medio della lesione metastatica intracerebrale, calcolato con la formula dello sferoide, è risultato 22,68 mm². Il volume medio dell'edema perilesionale, calcolato secondo lo stesso metodo, è risultato 96,58 mm².

A partire da questi dati sono stati inoltre calcolati il volume esclusivo dell'edema e l'Edema Index.



Il 43% dei pazienti è stato sottoposto ad una resezione chirurgica completa (GTR), mentre nella restante percentuale di pazienti allo scopo di preservare l'integrità di strutture neuro-vascolari vitali o aree eloquenti, la resezione è stata parziale (9,8%) o subtotale (11,8%). Dall'analisi dei dati è emerso che solo il 11,8% dei pazienti è andato incontro ad una complicanza post-operatoria, sia legata strettamente alla procedura chirurgica (ematomi epi/sotto-durali, infarcimenti emorragico del cavo chirurgico, infezioni di ferita/fistola liquorale, trombosi dei seni venosi intra-cranici), sia relativi ad alterazioni sistemiche comunemente associate al periodo post-operatorio quali embolia polmonare, infezione sistemica, scompenso cardiaco/emodinamico.

Il range di valori più diffuso del performance status nel periodo post-operatorio (KPS post) è risultato ancora quello compreso tra 80 e 100. C'è stato un incremento di soli 2 punti percentuali (da 35,3% a 37,3%) dei pazienti con KPS compreso fra 50 e 70 e un decremento di 2 punti (da 11,8% a 9,8%) dei pazienti con KPS inferiore. Questo dato può essere interpretato alla luce della complessa situazione clinica dei pazienti con tumori cerebrali metastatici, i quali soffrono non solo delle complicanze del secondarismo e della chirurgia, ma soprattutto soffrono dell'effetto della patologia primitiva.

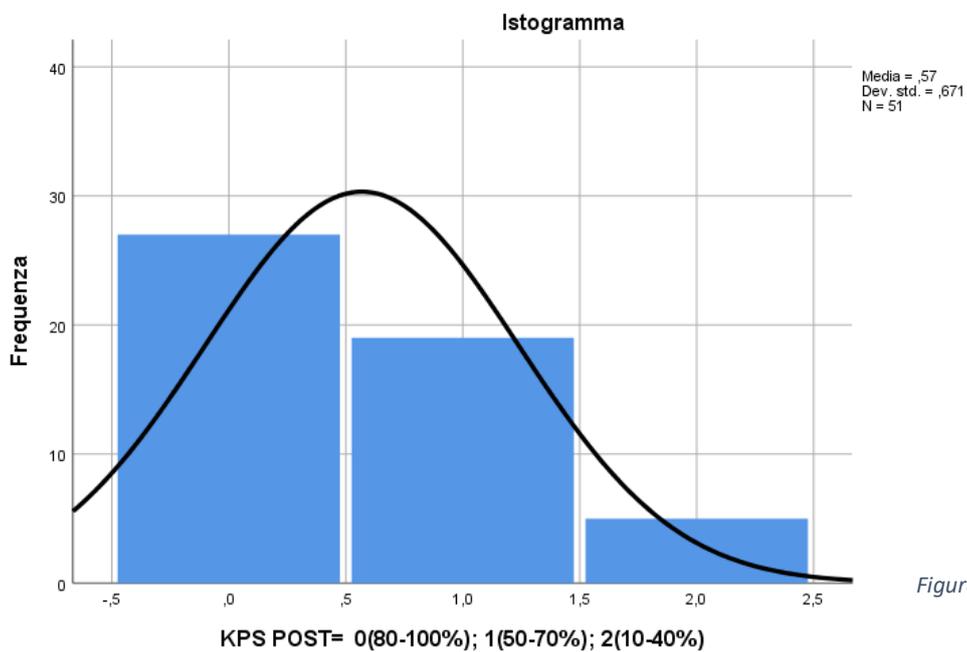


Figura 29

Per quanto riguarda il trattamento post-operatorio, il 72,5% dei pazienti ne ha ricevuto uno, mentre il restante 27,5% dei pazienti non lo ha ricevuto.

L'OS (overall survival) medio è risultato di 25.98 mesi, distribuito con la frequenza illustrata in Fig.30.

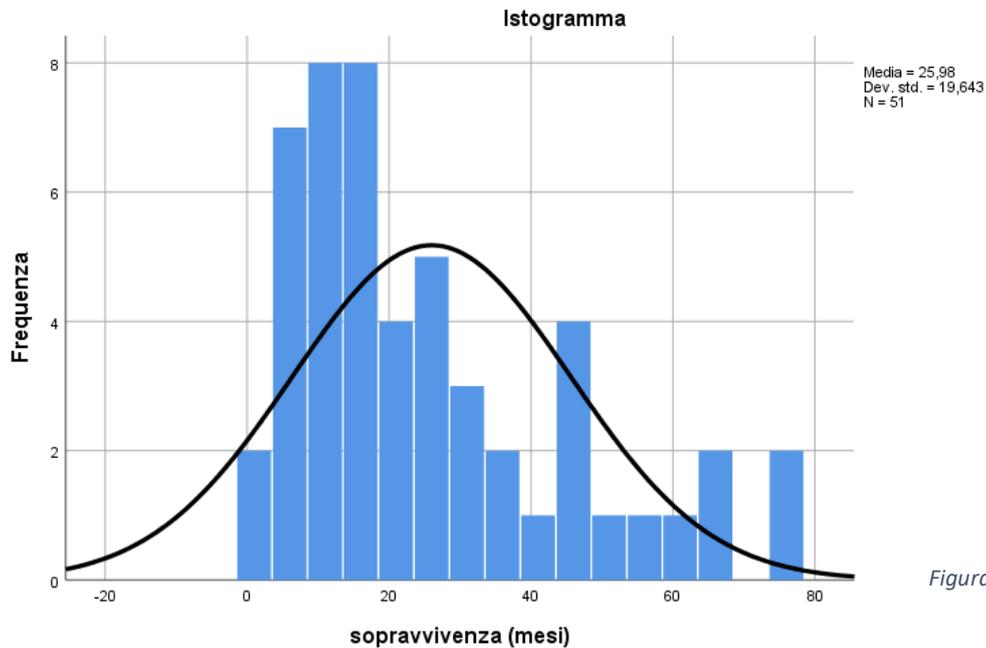


Figura 30

È stato suddiviso il campione dello studio secondo l'istologia del tumore primitivo ed è emerso che la sopravvivenza media è differente per i diversi istotipi. Pazienti affetti da metastasi cerebrali derivanti da tumore polmonare hanno mostrato una sopravvivenza variabile da 1 a 45 mesi con una media di 16,9 mesi, risultando di fatto la più breve. Per le metastasi derivanti da carcinomi mammari la media è risultata 28,2 mesi. I pazienti con tumore prostatico metastatico hanno presentato il range di sopravvivenza più ampio, essendo esso compreso tra 15 e 75 mesi, con sopravvivenza media di 35,8 mesi. Analizzando i pazienti con tumore primitivo renale è risultata una sopravvivenza media di 30,6 mesi, con estremi 2 e 67 mesi. I pazienti con metastasi intracerebrale da carcinoma colico sono quelli che hanno dimostrato migliore overall survival medio, pari a 51,1 mesi. Infine, le metastasi da melanoma hanno determinato una sopravvivenza media bassa pari a 19,2 mesi, con andamento variabile da 7 a 35 mesi.

All'analisi della sopravvivenza con curve di Kaplan-Meier la localizzazione del tumore primario ha mostrato una significatività statistica nell'impatto sull'OS (p value= 0,026).

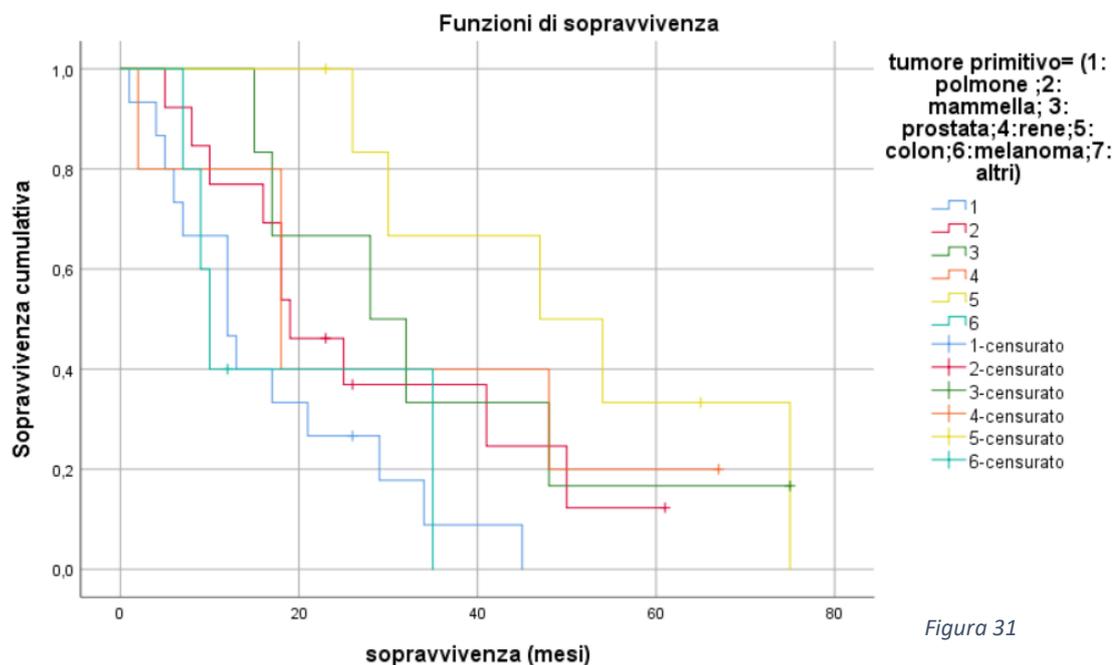


Figura 31

Anche la presenza di localizzazioni extracraniche di metastasi ha riportato una significatività statistica (p value=0,004) nell'impatto sull'OS, in quanto la sopravvivenza media di chi ne aveva era 19,6 mesi, mentre chi non ne aveva mediamente viveva 37,2 mesi.

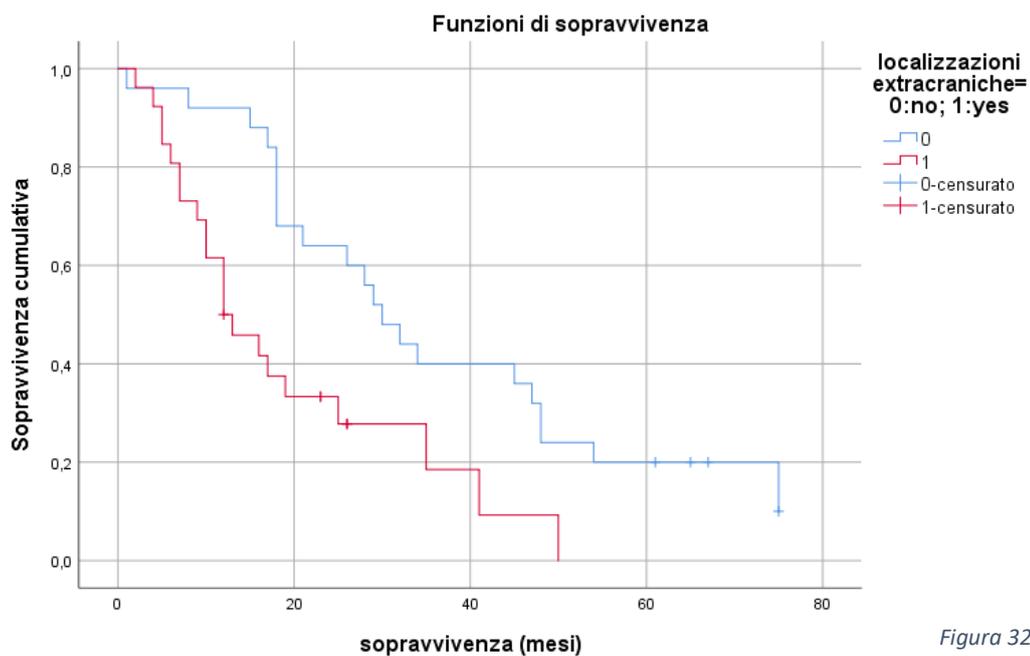


Figura 32

Per quanto riguarda la sede del tumore, è stata analizzata la sopravvivenza dei vari gruppi, ed è risultata maggiore nei pazienti con metastasi occipitali, rispetto alle altre sedi. Questo dato non è tuttavia risultato essere statisticamente significativo (p value=0,581).

In riferimento al numero di metastasi intracerebrali i pazienti sono stati divisi in due gruppi: nel primo gruppo i pazienti presentavano una singola metastasi, nel secondo le metastasi erano multifocali. All'analisi statistica i pazienti con singola metastasi hanno dimostrato una sopravvivenza superiore e il dato è risultata statisticamente significativo con p value pari a 0,022.

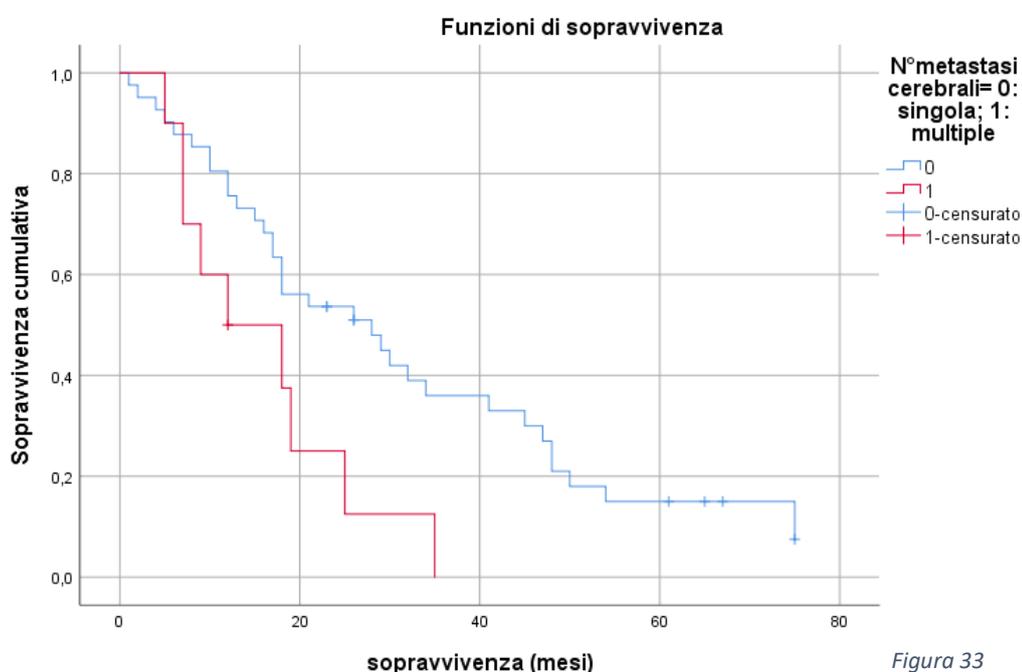


Figura 33

È stata poi analizzata la sopravvivenza, sempre mediante l'elaborazione delle curve di Kaplan-Meier, in rapporto al KPS. Essa non ha confermato un impatto statisticamente significativo del KPS pre-operatorio (p value=0.420), mentre il KPS post-operatorio ha avuto un effetto sull'aumento della sopravvivenza (p value=0,015). Difatti i pazienti con KPS superiore a 50 hanno avuto una sopravvivenza media superiore a 30 mesi, quelli con KPS inferiore invece hanno raggiunto 11 mesi di sopravvivenza media.

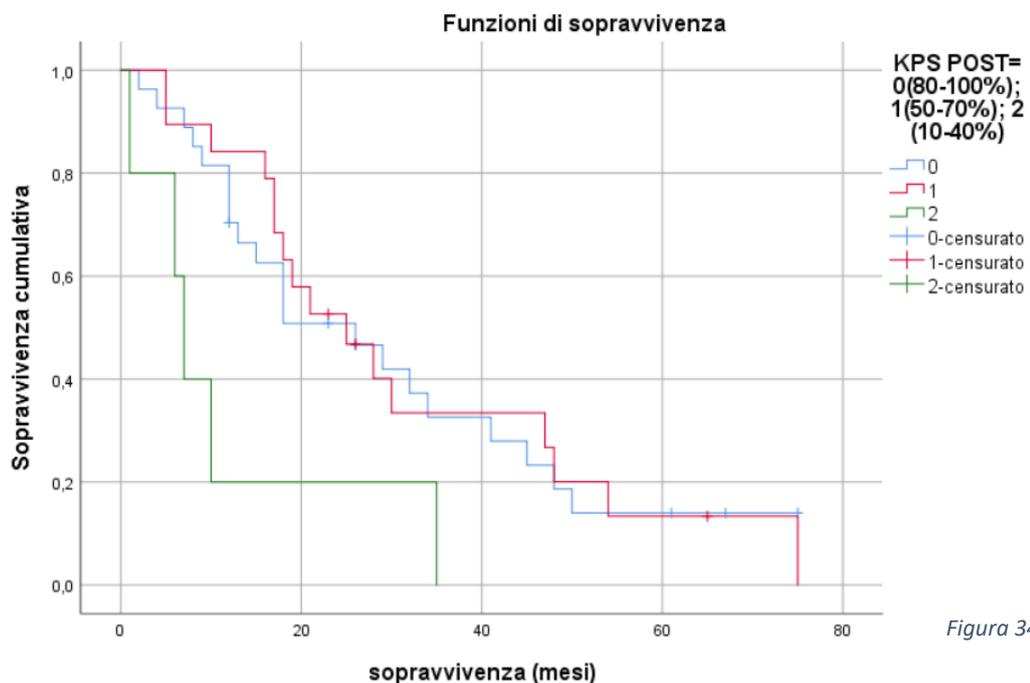


Figura 34

Un impatto significativo (p value=0,02) lo hanno avuto anche l'assenza delle complicanze post-operatorie. La sopravvivenza media è risultata doppia (30 mesi contro 15 mesi) nei pazienti in cui non sono insorte complicanze in seguito al trattamento chirurgico.

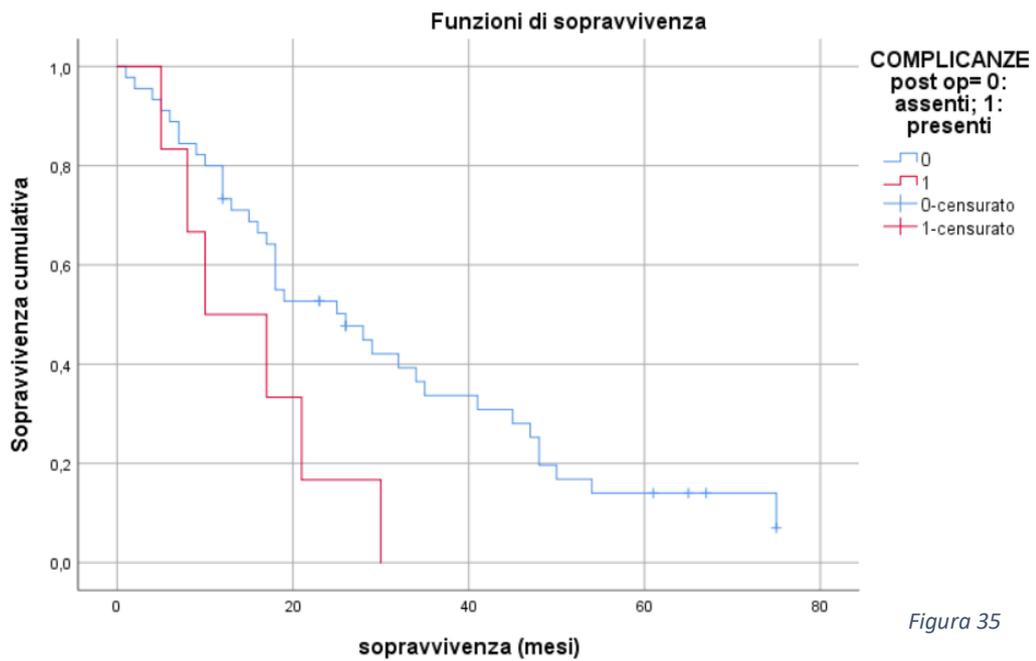


Figura 35

La somministrazione di un trattamento post-operatorio è stata valutata in relazione alla sopravvivenza e la sua influenza è risultata statisticamente significativa (p value=0,001). La sopravvivenza media dei pazienti che affrontavano un terapia in seguito all'intervento era infatti di 34 mesi, contro i 15 mesi di chi non riceveva trattamento.

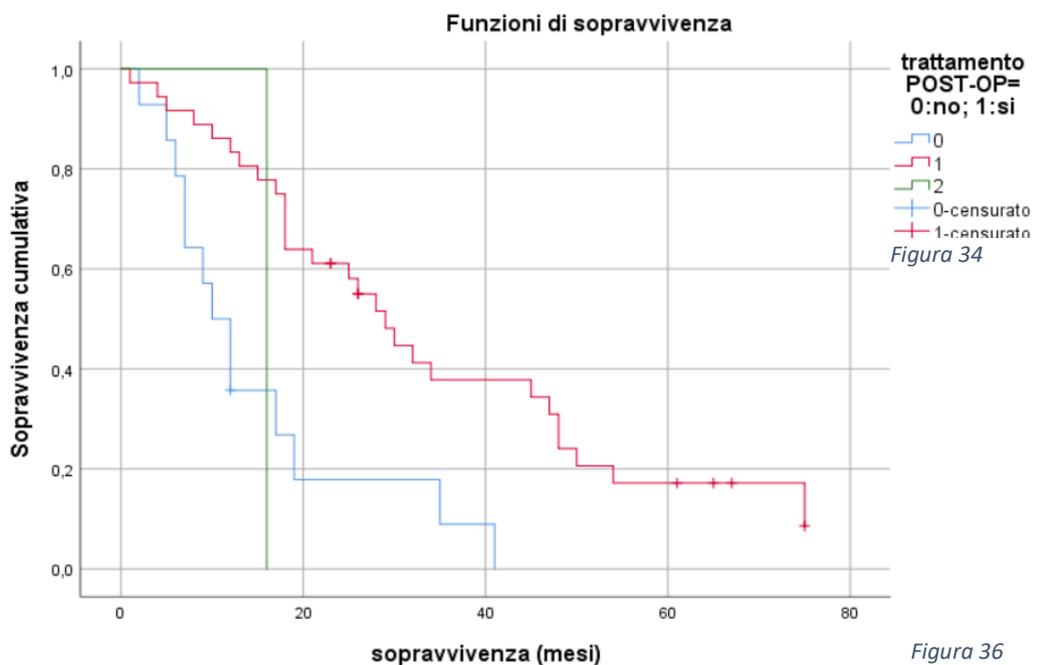


Figura 36

Il ruolo delle crisi epilettiche nella sopravvivenza globale è stato indagato con curva di Kaplan-Meier, mostrando un miglioramento dell'OS nei pazienti ad esordio clinico con epilessia, con una concreta significatività statistica (p value= 0,001), come illustrato in figura 37.

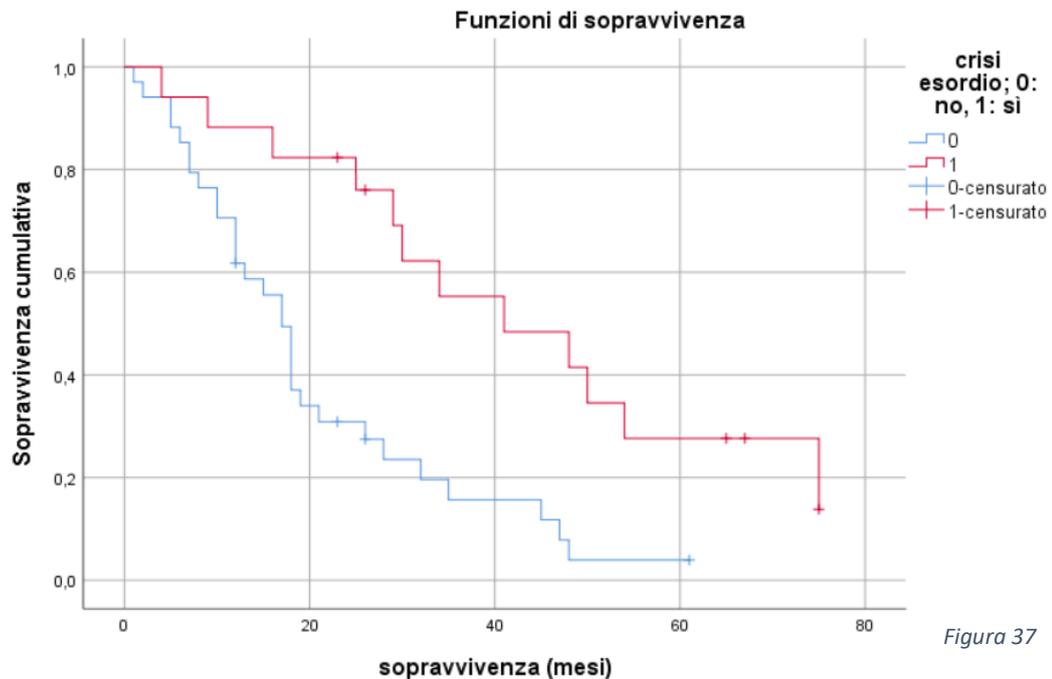


Figura 37

Non sono risultati statisticamente significativi nel loro impatto sulla sopravvivenza il sesso (p value=0,587), l'età (p=0,899), il tempo di latenza, il diametro massimo della lesione (p=0,780), lo shift della linea mediana (0,080), la resezione, la presenza di sintomi d'esordio, tempo intercorso fra la diagnosi e la chirurgia.

L'analisi multivariata, eseguita mediante modello semi-parametrico di Cox, ha confermato il ruolo migliorativo sull'OS del trattamento post-operatorio e dell'assenza di complicanze. Anche la presenza di crisi come sintomo d'esordio si è dimostrata avere un ruolo migliorativo importante. Infine, anche in un contesto multiparametrico la sede del tumore primitivo ha raggiunto valori vicini alla significatività (p value=0,062). I risultati di tale analisi sono illustrati nella tabella n.3.

Tabella 3

Variabili nell'equazione								
	B	SE	Wald	gl	Sign.	Exp(B)	95,0% CI per Exp(B)	
							Inferiore	Superiore
crisi esordio; 0: no, 1: sì	-,955	,403	5,607	1	,018	,385	,175	,848
COMPLICANZE post op= 0:assenti; 1:presenti	1,513	,609	6,171	1	,013	4,539	1,376	14,973
trattamento POST-OP= 0: no; 1:sì	-1,206	,460	6,867	1	,009	,299	,121	,738
KPS PRE= 0(80-100%); 1(50-70%); 2(10-40%)	,438	,342	1,638	1	,201	1,550	,792	3,032
KPS POST= 0(80-100%); 1(50-70%); 2(10-40%)	-,167	,447	,140	1	,709	,846	,352	2,033
POSIZIONE= 0:frontale; 1: parietale; 2:temporale; 3: occipitale	-,035	,175	,040	1	,841	,965	,685	1,361
tumore primitivo= (1: polmone ;2:mammella; 3: prostata;4:rene;5:colon;6: melanoma;7:altri)	-,213	,114	3,493	1	,062	,809	,647	1,010

Per valutare l'impatto della sede della metastasi tumorale sull'insorgenza di crisi epilettiche i dati sono stati inseriti in una tabella di contingenza. Dall'analisi è riscontrabile che la sede occipitale sembra predisporre all'insorgenza di crisi d'esordio; tuttavia, più del 20% dei valori del conteggio previsto sono inferiori a 5 quindi l'assunto è violato. Possiamo prendere allora il p value del rapporto di verosimiglianza ma è maggiore di 0,05 dunque questo dato non è statisticamente significativo. Questo quadro è conseguente all'esiguo numero campionario, per cui essendo di fatto pochi i pazienti con lesioni in certe aree cerebrali e crisi epilettiche non è possibile rilevare una differenza sostanziale fra il dato atteso e il dato reale ottenuto.

Tavola di contingenza crisi esordio; 0: no, 1: sì * POSIZIONE= 0:frontale; 1:parietale; 2:temporale; 3:occipitale

		POSIZIONE= 0:frontale; 1:parietale; 2:temporale; 3:occipitale;					
		0	1	2	3	Totale	
crisi esordio; 0: no, 1: sì	0	Conteggio	14	8	9	3	34
		Conteggio previsto	12,0	6,7	10,0	5,3	34,0
		% in crisi esordio; 0: no, 1: sì	41,2%	23,5%	26,5%	8,8%	100,0%
		% in POSIZIONE= 0: frontale; 1:parietale; 2: temporale; 3:occipitale	77,8%	80,0%	60,0%	37,5%	66,7%
		% del totale	27,5%	15,7%	17,6%	5,9%	66,7%
	1	Conteggio	4	2	6	5	17
		Conteggio previsto	6,0	3,3	5,0	2,7	17,0
		% in crisi esordio; 0: no, 1: sì	23,5%	11,8%	35,3%	29,4%	100,0%
		% in POSIZIONE= 0: frontale; 1:parietale; 2: temporale; 3:occipitale	22,2%	20,0%	40,0%	62,5%	33,3%
		% del totale	7,8%	3,9%	11,8%	9,8%	33,3%
Totale	Conteggio	18	10	15	8	51	
	Conteggio previsto	18,0	10,0	15,0	8,0	51,0	
	% in crisi esordio; 0: no, 1: sì	35,3%	19,6%	29,4%	15,7%	100,0%	
	% in POSIZIONE= 0: frontale; 1:parietale; 2: temporale; 3:occipitale	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del totale	35,3%	19,6%	29,4%	15,7%	100,0%	

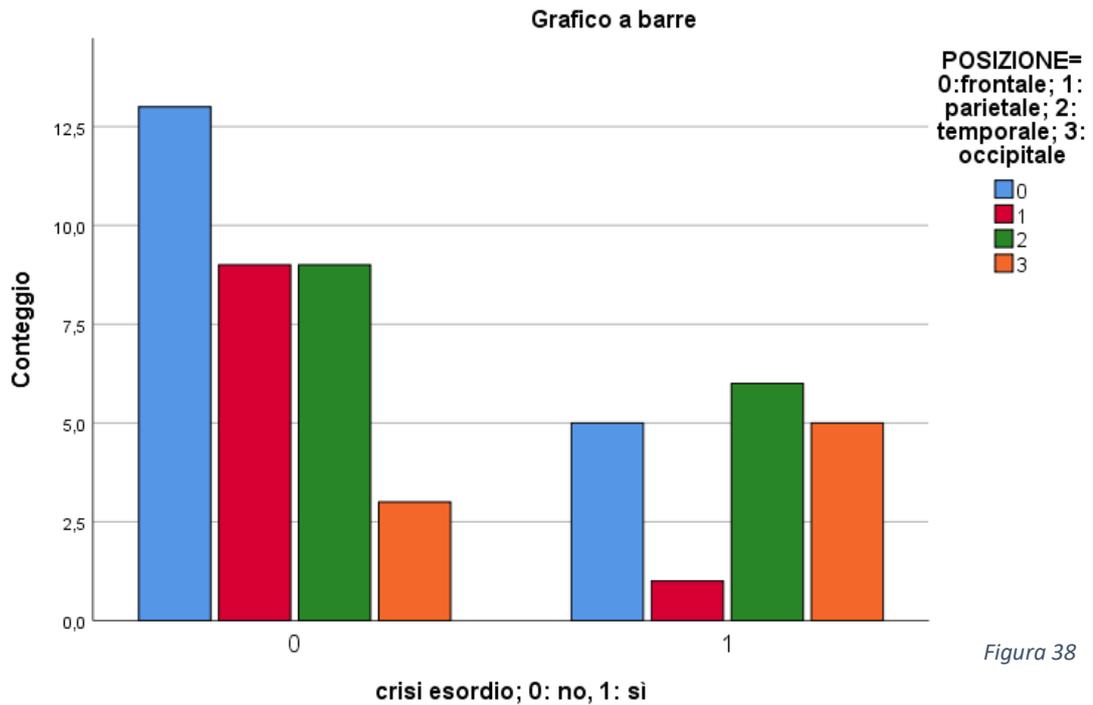
Tabella 4

Test del chi-quadrato

	Valore	gl	Significatività asintotica (bilaterale)
Chi-quadrato di Pearson	5,163 ^a	3	,160
Rapporto di verosimiglianza	5,072	3	,167
Associazione lineare per lineare	4,204	1	,040
N di casi validi	51		

a. 2 celle (25,0%) hanno un conteggio previsto inferiore a 5. Il conteggio previsto minimo è 2,67.

Tabella 5



Per studiare meglio l'entità della correlazione fra posizione della metastasi intracerebrale e insorgenza di epilessia è stato calcolato il coefficiente di Spearman. Il test si è rivelato statisticamente significativo, con p value pari a 0,043. La forza della correlazione si è rivelata modesta.

		POSIZIONE= 0:frontale; 1:parietale; 2:temporale; 3:occipitale:	crisi esordio; 0: no, 1: sì
Rho di Spearman POSIZIONE=0:frontale; 1:parietale; 2:temporale; 3:occipitale;	Coefficiente di correlazione	1,000	,284*
	Sign. (a due code)	.	,043
	N	52	51
crisi esordio; 0: no, 1: sì	Coefficiente di correlazione	,284*	1,000
	Sign. (a due code)	,043	.
	N	51	51

*. La correlazione è significativa a livello 0,05 (a due code).

Tabella 6

Allo stesso modo la relazione fra crisi e KPS pre-operatorio è stata valutata tramite il test del chi-quadrato, più del 20% dei valori attesi erano minori di 5 quindi è stata considerata la significatività del rapporto di verosimiglianza che si è rivelata valida. La forza dell'associazione, tramite V di Cramer è risultata 0,350 dunque moderata. In particolare, più pazienti del previsto non hanno presentato crisi fra quelli con KPS maggiore di 80 e più dei previsti hanno presentato crisi tra i pazienti con KPS compreso fra 70 e 50.

Tavola di contingenza crisi esordio; 0: no, 1: sì * KPS PRE= 0(80-100%); 1(50-70%); 2(10-40%)

		KPS PRE= 0(80-100%); 1(50-70%); 2(10-40%)			Totale	
		0	1	2		
crisi esordio; 0: no, 1: sì	0	Conteggio	21	8	5	34
		Conteggio previsto	18,0	12,0	4,0	34,0
		% in crisi esordio; 0: no, 1: sì	61,8%	23,5%	14,7%	100,0%
		% in KPS PRE= 0(80-100%); 1(50-70%); 2(10-40%)	77,8%	44,4%	83,3%	66,7%
		% del totale	41,2%	15,7%	9,8%	66,7%
	1	Conteggio	6	10	1	17
		Conteggio previsto	9,0	6,0	2,0	17,0
		% in crisi esordio; 0: no, 1: sì	35,3%	58,8%	5,9%	100,0%
		% in KPS PRE= 0(80-100%); 1(50-70%); 2(10-40%)	22,2%	55,6%	16,7%	33,3%
		% del totale	11,8%	19,6%	2,0%	33,3%
Totale	Conteggio	27	18	6	51	
	Conteggio previsto	27,0	18,0	6,0	51,0	
	% in crisi esordio; 0: no, 1: sì	52,9%	35,3%	11,8%	100,0%	
	% in KPS PRE= 0(80-100%); 1(50-70%); 2(10-40%)	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del totale	52,9%	35,3%	11,8%	100,0%	

Tabella 7

Test del chi-quadrato

	Valore	gl	Significatività asintotica (bilaterale)
Chi-quadrato di Pearson	6,250 ^a	2	,044
Rapporto di verosimiglianza	6,183	2	,045
Associazione lineare per lineare	,725	1	,395
N di casi validi	51		

a. 2 celle (33,3%) hanno un conteggio previsto inferiore a 5. Il conteggio previsto minimo è 2,00.

Misure simmetriche

Tabella 8

Nominale per nominale	Phi		
		,350	,044
	V di Cramer	,350	,044
N di casi validi		51	

Tabella 9

Dati interessanti possono essere ricavati dal grafico in figura n.39; esso riporta la suddivisione dei pazienti in due gruppi in base alla presenza dell'epilessia. Nel primo gruppo, quello dei pazienti senza crisi, il tumore primitivo più frequente è quello al polmone, mentre nel secondo gruppo i tumori primari più ritrovati sono quello alla mammella e quello al colon, che è invece piuttosto infrequente fra i pazienti senza crisi.

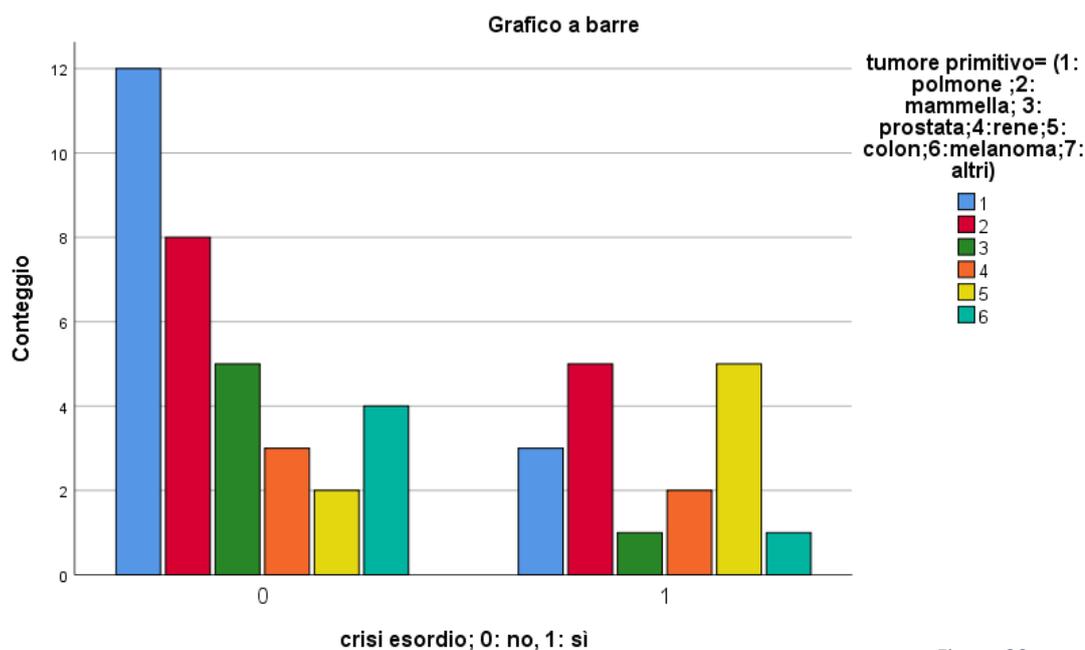


Figura 39

Infine, è stato preso in considerazione anche il ruolo dell'edema peritumorale, valutato come Edema Index, nella determinazione delle crisi epilettiche. Per analizzare la potenziale differenza fra chi ha avuto crisi e chi non le ha avute è stato usato il test T di Student come confronto. Il test è risultato quasi statisticamente significativo con p value 0,05 dunque è ragionevole affermare che l'edema sia differente fra i due gruppi considerati e che sia maggiore nelle persone con crisi.

Test t

Statistiche gruppo					
	crisi esordio; 0: no, 1: si	N	Media	Deviazione std.	Media errore standard
EI	0	34	7,0873	7,17759	1,23095
	1	17	3,4954	2,16640	,52543

Test campioni indipendenti											
		Test di Levene per l'eguaglianza delle varianze			Test t per l'eguaglianza delle medie					Intervallo di confidenza della differenza di 95%	
		F	Sign.	t	gl	Sign. (a due code)	Differenza della media	Differenza errore standard	Inferiore	Superiore	
EI	Varianze uguali presunte	5,444	024	2,009	49	,050	3,59187	1,78790	-,00105	7,18480	
	Varianze uguali non presunte			2,684	43,165	,010	3,59187	1,33840	,89304	6,29071	

Tabelle 10 e 11

Capitolo 8: Discussione

In questo studio sono stati presi in considerazione i fattori che correlano con l'overall survival nei pazienti con metastasi cerebrali, in particolare modo quelli clinici e radiologici che hanno mostrato un impatto favorevole: l'assenza di metastasi extracraniche ($p=0,004$), il minor numero di metastasi intracerebrali ($p=0,022$), i fattori legati alle condizioni generali del paziente come un alto KPS post-operatorio ($p=0,015$), l'assenza di complicanze post-operatorie ($p=0,02$) e la somministrazione di un trattamento adiuvante ($p=0,001$). L'importanza di un valore alto di KPS, dell'assenza di metastasi extracraniche e di un minor numero di metastasi cerebrali nell'influenzare positivamente la prognosi sono in accordo con quanto descritto in letteratura [28, 68, 69]. Questo indica che è molto importante per l'outcome di un paziente raggiungere una situazione clinica stabile dopo l'intervento chirurgico, è inoltre rilevante il ricorso ad una terapia mirata al tumore primario, così come il controllo dei sintomi e la rimozione del tumore secondario.

Un'altra variabile ad essersi dimostrata statisticamente significativa, nell'analisi univariata, è stata l'istologia del tumore primitivo. Difatti i pazienti con sopravvivenza maggiore si sono rivelati essere quelli affetti da metastasi da carcinoma del colon retto e da tumore prostatico. Mentre quelli con sopravvivenza inferiore alla media sono stati quelli con tumore primitivo polmonare e melanoma. Questo dato non trova pieno supporto nella letteratura in quanto, a seconda delle casistiche esaminate, il carcinoma del colon retto sembra essere quello con prognosi poco favorevole. Invece, in accordo con i nostri dati, melanoma e tumore polmonare si confermano neoplasie metastatiche con pessima prognosi [28, 70].

All'analisi multivariata l'assenza di complicanze post-operatorie e il trattamento chemio e radioterapico post-chirurgico, insieme all'istologia del

tumore primitivo, così come nell' analisi univariata, si sono confermati statisticamente significativi.

Il focus della nostra ricerca è indagare il ruolo delle crisi epilettiche come fattore prognostico dipendente e indipendente sull'overall survival; dunque, i pazienti sono stati divisi in due gruppi in base alla presenza o meno delle crisi epilettiche come sintomo d'esordio.

La percentuale dei pazienti con crisi all'esordio è risultata del 33,3%, dunque superiore ai dati presenti in letteratura, che riportano una percentuale attorno al 15% [17, 53]. Questa discordanza può essere spiegata dalla selezione dei pazienti nel nostro studio: difatti tutti quelli inclusi sono stati trattati chirurgicamente, trattamento di norma riservato a pazienti sintomatici con metastasi singola o, in casi selezionati, anche a pazienti con metastasi multiple. Dunque, è ragionevole ritenere che nelle casistiche di ambito prevalentemente oncologico e di ricerca clinica, sia stato reclutato un campione comprendente un maggior numero di pazienti in stato di benessere clinico, che hanno ricevuto una diagnosi di metastasi cerebrale in corso di follow-up.

È stato dunque analizzato il ruolo delle crisi epilettiche come fattore prognostico sull'overall survival, e il risultato ottenuto si è rivelato statisticamente significativo ($p=0,001$), mostrando che i pazienti con crisi epilettica all'esordio clinico presentano un aumento della sopravvivenza globale all'analisi univariata, come anche nella multivariata. A causa della scarsità di studi reperibili in letteratura su campioni di soli pazienti con metastasi, ai fini di ampliare la comprensione di tale fenomeno, sono stati consultati studi relativi all'epilessia in altri tumori cerebrali maligni, come gliomi e glioblastomi: anche in questo caso l'epilessia è risultata un fattore prognostico positivo [71, 72, 73]. Questo dato può essere spiegato dal fatto che alla comparsa delle crisi epilettiche come esordio di malattia, il paziente si rivolgerà con maggior sollecitudine ad un medico, facilitando una diagnosi

tempestiva. Le metastasi cerebrali, infatti possono esordire con molteplici sintomi e segni aspecifici, tra cui cefalea, disturbi della memoria, confusione mentale, che rischiano di essere sottovalutati ritardando la diagnosi. Dal confronto con la letteratura, è emerso che in una popolazione di pazienti con tumori cerebrali maligni (glioblastomi e metastasi), i pazienti con crisi epilettiche all'esordio clinico mostravano un OS globalmente aumentato, con le dovute differenze tra le due patologie, in assenza, tuttavia, di una franca correlazione all'analisi multivariata [73]. Un beneficio ulteriore della diagnosi precoce e del trattamento chirurgico è la possibilità di rimuovere il *primum movens* della crisi, ossia la presenza stessa della metastasi, e quindi evitare interazioni fra chemioterapici, in fase di terapia adiuvante, e farmaci antiepilettici, rendendo quindi più facile la scelta del trattamento chemioterapico [74].

Abbiamo inoltre analizzato come la genesi delle crisi epilettiche stesse sia influenzata dalla localizzazione del tumore che influisce in maniera statisticamente significativa sulla loro comparsa. La forza dell'associazione è stata studiata tramite Rho di Spearman e si è dimostrata modesta ma comunque valida; in particolare, nel nostro studio la localizzazione temporale era quella maggiormente rappresentata nella coorte di pazienti con crisi all'esordio, in conformità con quanto riportato da Kim et al., ma è interessante notare come anche quella occipitale abbia rivelato un ruolo nella genesi delle crisi in altre casistiche, come riporta Wu et al. [74, 75].

Nel nostro studio, lo score del KPS pre-operatorio ha mostrato un'associazione statisticamente significativa con le crisi epilettiche all'esordio, come riportato anche dalla letteratura scientifica [75]. Tuttavia, questo dato necessita di essere ulteriormente approfondito con casistiche più ampie per una corretta interpretazione.

L'istologia del tumore primitivo nel nostro studio non è risultato un fattore correlato all'epilessia all'esordio clinico, in quanto non ha raggiunto la

significatività statistica; in altri studi si evidenzia che il carcinoma polmonare è quello associato a più alta insorgenza di crisi, mentre il carcinoma mammario quello meno associato [76]. La mancanza di associazione tra questi due fattori nei nostri risultati è dovuta verosimilmente al ridotto campione dei pazienti presi in esame.

Nel nostro studio infine l'entità dell'edema peritumorale, espressa come Edema Index, è correlata in modo statisticamente significativo allo sviluppo delle crisi epilettiche preoperatorie [77]. Negli altri studi presenti in letteratura tale fattore è stato valutato in termini di shift della linea mediana, risultando un fattore predittivo positivo per lo sviluppo di episodi critici [78]. La causa può essere ritrovata nella patogenesi stessa dell'epilessia secondaria a metastasi cerebrali, dovuta ai cambiamenti nel microambiente peritumorale con alterazioni del flusso di membrana del sodio e calcio, nonché del metabolismo di amminoacidi neurotrasmettitori con squilibrio tra mediatori eccitatori ed inibitori.

Capitolo 9: Conclusioni

La metastatizzazione cerebrale di una malattia neoplastica rappresenta spesso un momento di “cambiamento di rotta” della prognosi del paziente, coinvolgendo a più livelli il team neuro-oncologico nella scelta dell’iter terapeutico. La neurochirurgia, in tale processo di cura, può rivestire un ruolo decisivo nell’aumentare le chance di un miglior outcome clinico e rappresentare, quindi, il punto di partenza per le terapie adiuvanti classicamente adottate.

Attraverso l’analisi di sopravvivenza e dei fattori di rischio, il nostro studio ha messo in luce il ruolo prognosticamente favorevole di un esordio clinico con crisi epilettiche. Tale risultato può essere interpretato in quanto la crisi epilettica è un evento clinico eclatante che impone un intervento diagnostico-terapeutico immediato e quindi in grado di individuare secondarismi cerebrali fino a quel momento sconosciuti e silenti. In questo contesto, come documentato anche per altre neoplasie cerebrali maligne, la crisi epilettica paradossalmente rappresenta un vantaggio per una diagnosi precoce e una presa in carico terapeutica più tempestiva. Il risultato del nostro studio in termini prognostici ci induce quindi ad adottare in questi pazienti terapie anche più “aggressive” ma sempre nell’ambito di una valutazione pluridisciplinare che coinvolga gli altri specialisti del settore.

Bibliografia

1. Jean Cambier, Maurice Masson, Henri Dehen (2005) Metastasi. in: Jean Cambier, Maurice Masson, Henri Dehen (eds) Neurologia. Edra Masson.
2. Sawamura Y, Shirato H, Ikeda J, et al. Induction chemotherapy followed by reduced-volume radiation therapy for newly diagnosed central nervous system germinoma. *J Neurosurg.* 1998; 88: 66-72.
3. Eichler AF, Loeffler JS. Multidisciplinary management of brain metastases. *Oncologist* 2007; 12:884-898.
4. Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2011; 29:1239-1246
5. Skibber JM, Soong SJ, Austin L, et al. Cranial irradiation after surgical excision of brain metastases in melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 1996 3:118-123
6. Gutt R, Dawson G, Cheuk AV, Fosmire H, et al. Palliative Radiotherapy for the Management of Metastatic Cancer: Bone Metastases, Spinal Cord Compression, and Brain Metastases. *Fed Pract.* 2015; 32(Suppl 4):12S-16S
7. Narayana A, Liebel SA (2004) Primary and metastatic brain tumors. In: Liebel SA, Phillips TL (eds) Textbook of radiation oncology. Elsevier, Philadelphia, pp 463–495
8. Nonaka H, Akima M, Hatori T, et al. The microvascular of the cerebral white matter: arteries of the subcortical white matter. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003; 62:154-161.
9. Hwang TL, Close TP, Grego JM, et al. Predilection of brain metastasis in gray and white matter junction and vascular border zones. *Cancer* 1996; 77:1551-1555.

10. Fowler BZ, Crocker IR, Johnstone PAS. Perineural spread of cutaneous malignancy to the brain. A review of the literature and five patients treated with stereotactic radiotherapy. *Cancer* 2005; 103:2143-2153.
11. Kaal EC, Taphoorn MJ, Vecht CJ. Symptomatic management and imaging of brain metastases. *J Neurooncol.* 2005 Oct;75(1):15-20.
12. Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE, et al. The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010; 96(1):33-43.
13. Gavrilovic IT, Posner JB. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *J Neurooncol* 2005;75(1):5-14.
14. Ricciardi S, de Marinis F. Multimodality management of non-small cell lung cancer patients with brain metastases. *Curr Opin Oncol.* 2010; 22(2):86-93.
15. Soffietti R, Abacioglu U, Baumert B, et al. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro Oncol* 2017; 19(2):162-174.
16. Oberndorfer S, Schmal T, Lahrmann H, et al. The frequency of seizures in patients with primary brain tumors or cerebral metastases. An evaluation from the Ludwig Boltzmann Institute of Neuro-Oncology and the Department of Neurology, Kaiser Franz Josef Hospital, Vienna. *Wien Klin Wochenschr.* 2002; 114(21-22):911-6.
17. Chan V, Sahgal A, Egeto P, et al. Incidence of seizure in adult patients with intracranial metastatic disease. *J Neurooncol.* 2017; 131(3):619-624.

18. Benit CP, Kerkhof M, Duran-Pena A. Seizures as complications in cancer. In: Shiff D, Wen PY, editors. *Cancer neurology in clinical practice*. Heidelberg: Springer, 2017. p.153-169.
19. Wu A, Weingart JD, Gallia GL, et al. Risk factors for preoperative seizures and loss of seizure control in patients undergoing surgery for metastatic brain tumors. *World Neurosurg*. 2017; 104:120-128.
20. Schellinger PD, Meinck HM, Thron A. Diagnostic accuracy of MRI compared to CCT in patients with brain metastases. *J Neurooncol* 1999; 44: 275-281.
21. Smirniotopoulos JG, Murphy FM, Rushing EJ, et al. Patterns of contrast enhancement in the brain and meninges. *Radiographics* 2007; 27(2):525-551.
22. Pekmezci M, Perry A. Neuropathology of brain metastases. *Surg Neurol Int*. 2013; 4(Suppl 4):S245-55
23. Moller-Hartmann W, Herminghaus S, Krings T, et al. FE: Clinical application of proton magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of intracranial mass lesions. *Neuroradiology* 2002; 44: 371–381
24. Brandão LA, Castillo M. Adult Brain Tumors: Clinical Applications of Magnetic Resonance Spectroscopy. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2016 Nov;24(4):781-809. doi: 10.1016/j.mric.2016.07.005. PMID: 27742117.
25. Rapalino O, Ratai EM. Multiparametric Imaging Analysis: Magnetic Resonance Spectroscopy. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2016 Nov;24(4):671-686. doi: 10.1016/j.mric.2016.06.001. Epub 2016 Sep 13. PMID: 27742109.
26. Juhasz AL, Herde P, Herde C, et al. Validation of the predictive capabilities of the Sbrc-G in vitro assay for estimating arsenic relative

bioavailability in contaminated soils. *Environ Sci Technol.* 2014; 48(21):12962-9.

27. Gaspar LE, Scott C, Murray K, et al. Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 47:1001-1006.

28. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol.* 2012; 30(4):419-425

29. Miller JA, Kotecha R, Ahluwalia MS, et al. Overall survival and the response to radiotherapy among molecular subtypes of breast cancer brain metastases treated with targeted therapies. *Cancer.* 2017; 123(12):2283-2293.

30. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, et al. Effect of tumor subtype on survival and the graded prognostic assessment for patients with breast cancer and brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 82(5):2111-2117.

31. Sperduto PW, Yang TJ, Beal K, et al. The Effect of Gene Alterations and Tyrosine Kinase Inhibition on Survival and Cause of Death in Patients With Adenocarcinoma of the Lung and Brain Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016; 96(2):406-413.

32. Miller JA, Kotecha R, Ahluwalia MS, et al. The impact of tumor biology on survival and response to radiation therapy among patients with non-small cell lung cancer brain metastases. *Pract Radiat Oncol.* 2017; 7(4):e263-e273.

33. Sperduto PW, Jiang W, Brown PD, et al. The Prognostic Value of BRAF, C-KIT, and NRAS Mutations in Melanoma Patients With Brain Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017; 98(5):1069-1077.

34. Sperduto PW, Jiang W, Brown PD, et al. Estimating Survival in Melanoma Patients With Brain Metastases: An Update of the Graded Prognostic Assessment for Melanoma Using Molecular Markers (Melanoma-molGPA). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017; 99(4):812-816.
35. Kotecha R, Miller JA, Venur VA, et al. Melanoma brain metastasis: the impact of stereotactic radiosurgery, BRAF mutational status, and targeted and/or immune-based therapies on treatment outcome. *J Neurosurg.* 2018; 129(1):50-59.
36. Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK, et al. Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 77(3):655-61.
37. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med.* 1990; 322(8):494-500.
38. Vecht CJ, Haaxma-reiche H, Noordijk EM, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol.* 1993; 33:583-90.
39. Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer* 1996; 78:1470-6.
40. Ryken TC, Kuo JS, Prabhu RS et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Role of Steroids in the Treatment of Adults With Metastatic Brain Tumors. *Neurosurgery.* 2019; 84(3):E189-E191.

41. Hempen C, Weiss E, Hess CF. Dexamethasone treatment in patients with brain metastases and primary brain tumors: do the benefits outweigh the side-effects? *Support Care Cancer*. 2002; 10(4):322-8.
42. Soffietti R, Cornu P, Delattre JY, et al. EFNS Guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol*. 2006; 13(7):674-81.
43. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 2004; 363:1665-1672.
44. Shaw E, Scott C, Souhami L, et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000; 47:291-298.
45. Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol*. 2011; 29(2):134-141.
46. Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, et al. Effect of radiosurgery alone vs radiosurgery with whole brain radiation therapy on cognitive function in patients with 1 to 3 brain metastases: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2016; 316(4):401-9.
47. Aoyama H, Tago M, Shirato H, et al. Stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiotherapy for brain metastases: secondary analysis of the JROSG 99-1 randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2015; 1(4):457-64.

48. Li J, Bentzen SM, Renschler M, et al. Regression after whole-brain radiation therapy for brain metastases correlates with survival and improved neurocognitive function. *J Clin Oncol* 2007; 25:1260-1266.
49. Yamamoto M, Kawabe T, Sato Y, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases: a case-matched study comparing treatment results for patients with 2-9 versus 10 or more tumors. *J Neurosurg*. 2014; 121 Suppl:16-25
50. Kim IK, Starke RM, McRae DA, et al. Cumulative volumetric analysis as a key criterion for the treatment of brain metastases. *J Clin Neurosci*. 2017; 39:142-6.
51. Eichler AF, Chung E, Kodack DP, et al. The biology of brain metastases-translation to new therapies. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011; 8(6):344-56.
52. Fortin D. The blood-brain barrier: its influence in the treatment of brain tumors metastases. *Curr Cancer Drug Targets*. 2012; 12(3):247-59
53. Lassman AB, DeAngelis LM. Brain metastases. *Neurol Clin*. 2003; 21(1):1-23.
54. Moscetti L, Nelli F, Felici A, et al. Up-front chemotherapy and radiation treatment in newly diagnosed nonsmall cell lung cancer with brain metastases: survey by Outcome Research Network for Evaluation of Treatment Results in Oncology. *Cancer*. 2007; 109(2):274-81.
55. Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J Clin Oncol*. 2004; 22:1118-25.
56. Agarwala SS, Kirkwood JM, Gore M, et al. Temozolomide for the treatment of brain metastases associated with metastatic melanoma: a phase II study. *J Clin Oncol*. 2004; 22:2101-07.

57. Antonadou D, Paraskevaïdis M, Sarris G, et al. Phase II randomized trial of temozolomide and concurrent radiotherapy in patients with brain metastases. *J Clin Oncol*. 2002; 20(17):3644-50.
58. Verger E, Gil M, Yaya R, et al. Temozolomide and concomitant whole brain radiotherapy in patients with brain metastases: a phase II randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 61(1):185-91.
59. Korfel A, Thiel E. Chemotherapy of brain metastases. *Front Radiat Ther Oncol*. 1999; 33:343-8.
60. Porta R, Sánchez-Torres JM, Paz-Ares L, et al. Brain metastases from lung cancer responding to erlotinib: the importance of EGFR mutation. *Eur Respir J*. 2011; 37(3):624-31
61. Bachelot T, Romieu G, Campone M, et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2013; 14(1):64-71.
62. Long GV, Trefzer U, Davies MA, et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13(11):1087-95.
63. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013; 54(3):551-63.
64. Vecht CJ, Kerkhof M, Duran-Pena A. Seizure prognosis in brain tumors: new insights and evidence-based management. *Oncologist*. 2014; 19(7):751-9.

65. Weller W, Stupp R, Wick W. Epilepsy meets cancer: when, why, and what to do about it? *Lancet Oncol.* 2012; 13:375-82.
66. Loscher W. How to explain multidrug resistance in epilepsy? *Epilepsy Curr* 2005; 5:107-12.
67. Hildebrand J, Lecaille C, Perennes J, et al. Epileptic seizures during follow-up of patients treated for primary brain tumors. *Neurology* 2005; 65:212-5.
68. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, McKenna WG, Byhardt R. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997 Mar 1;37(4):745-51.
69. Winther RR, Vik-Mo EO, Yri OE, Aass N, Kaasa S, Skovlund E, Helseth E, Hjerbstad MJ. Surgery for brain metastases - real-world prognostic factors' association with survival. *Acta Oncol.* 2021 Sep;60(9):1161-1168. doi: 10.1080/0284186X.2021.1930150. Epub 2021 May 25. PMID: 34032547.
70. Kavouridis VK, Harary M, Hulsbergen AFC et al. Survival and prognostic factors in surgically treated brain metastases. *J Neurooncol.* 2019; 143(2):359-367.
71. Pallud J, McKhann GM. Diffuse Low-Grade Glioma-Related Epilepsy. *Neurosurg Clin N Am.* 2019; 30(1):43-54.
72. Dobran M, Nasi D, Chiriatti S, et al. Prognostic Factors in Glioblastoma: Is There a Role for Epilepsy? *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2018; 58(3):110-115.

73. Mastall M, Wolpert F, Gramatzki D, et al. Survival of brain tumour patients with epilepsy. *Brain*. 2021; 144(11):3322-3327
74. Kim YZ, Lee EH, Lee KS. Clinical Analysis for Brain Tumor-Related Epilepsy during Chemotherapy for Systemic Cancer with Single Brain Metastasis. *Cancer Res Treat*. 2011; 43(3):160-9.
75. Wu A, Weingart JD, Gallia GL, et al. Risk Factors for Preoperative Seizures and Loss of Seizure Control in Patients Undergoing Surgery for Metastatic Brain Tumors. *World Neurosurg*. 2017; 104:120-128.
76. Wolpert F, Lareida A, Terziev R, et al. Risk factors for the development of epilepsy in patients with brain metastases. *Neuro Oncol*. 2020; 22(5):718-728.
77. Gill CM, Loewenstern J, Rutland JW, et al. Peritumoral edema correlates with mutational burden in meningiomas. *Neuroradiology*. 2021; 63(1):73-80
78. Bahna M, Heimann M, Bode C, et al. Tumor-associated epilepsy in patients with brain metastases: necrosis-to-tumor ratio forecasts postoperative seizure freedom. *Neurosurg Rev*. 2022; 45(1):545-551.