

UNIVERSITATEA “LUCIAN BLAGA” SIBIU

Facultatea de Medicină

“Victor Papilian”

**MANAGEMENTUL METASTAZELOR CEREBRALE LA
ADULT**

Conducător științific:

Prof. univ. Dr. PEREANU Marcel

Doctorand:

VITAN Codruța Marina

SIBIU 2013

PARTEA GENERALĂ

Introducere

Dezvoltarea metastazelor cerebrale este una din complicațiile cele mai devastatoare în evoluția tumorilor maligne. Encefalul fiind închis într-o cutie rigidă, cutia craniană, orice leziune a creierului poate pune în pericol viața și afectează calitatea acesteia.(7)

Incidența metastazelor cerebrale

Incidența metastazelor cerebrale variază considerabil, date exacte fiind extrem de dificil de obținut întrucât depind în principal de sistemul de adresabilitate și de investigare a tuturor neoplaziilor. Datele din literatură, obținute în urma intervențiilor chirurgicale la pacienții cu status clinic stabil, au sugerat ca metastazele cerebrale sunt relativ puțin frecvente, în raport de 1 la 10 față de tumorile cerebrale primare.

Datele ulterioare au demonstrat că metastazele cerebrale apar de până la 10 ori mai frecvent decât tumorile primare. Într-un studiu de cohortă realizat în anul 2002 în Olanda s-a arătat ca 8.5% din pacienții cu cancer dezvoltă metastaze cerebrale. Acest studiu a dovedit o incidență cumulativă pe o perioadă de 5 ani de aproximativ 16 %, 10%, 7%, 5% și 1% la pacienții cu cancer bronhopulmonar, cancer renal, melanom, cancer de sân și respectiv carcinom colorectal. Aceste estimări de incidență pentru patologii specifice au putut fi aplicate la estimarea cazurilor noi de cancer în Statele Unite pentru anul 2003, ajungându-se la un număr aproximativ de 60000 de cazuri de metastaze cerebrale. Cu toate acestea, pe baza datelor obținute la necropsie numărul de cazuri cu metastaze cerebrale poate fi mai mare de 170000 (1,2,3,4).

Aproximativ 25% din pacienții cu cancer vor dezvolta metastaze cerebrale. Pacienții cu melanom (50%), cancer pulmonar (30-80%) și cancer de sân (20%) prezintă

cel mai mare risc de metastazare. Pe de altă parte, tumori precum cele testiculare (15%), orofaringiene și carcinom de piele metastazează rar în creier (1).

Incidența metastazelor cerebrale multiple este mai mare decât cea a metastazelor unice acestea fiind prezente la 50 - 70% din pacienți(5,7,8,12).

Majoritatea studiilor publicate arată că sexul pacientului nu influențează incidența globală a metastazelor cerebrale. În general, diferențele care apar se datorează predominanței unui anumit tip de cancer la unul din sexe. Astfel cancerul pulmonar și melanomul metastazează în creier mai frecvent la sexul masculin, iar cancerul de sân este principala tumoră care metastazează cerebral la sexul feminin (13).

Vârsta pacientului este unul din factorii care influențează incidența metastazelor cerebrale, acestea fiind mai frecvente la adult decât la copii.

La adult incidența maximă (>60%) se observă în grupa de vârstă 50 – 70 de ani. La pacienții peste 70 de ani se observă o scădere a incidenței (13).

Etiopatogenie

Fiziopatologia metastaze cerebrale este un proces complex cu mai multe trepte, mediată prin mecanisme moleculare; din organul primar, celulele canceroase trebuie transforme, să crească și să fie transportat la SNC unde pot stabilesc latente pentru perioade de timp diferite înainte de invadarea și în creștere în continuare.

Diseminarea se realizează prin circulația arterială, circulația venoasă sau pe cale limfatică.

Procesul metastatic cuprinde o serie de evenimente complexe, secvențiale care implică subpopulații ale celulelor tumorale. Celulele metastatice care colonizează creierul “evadează” din tumora primară, pătrund în sistemul limfatic sau venos al organului respectiv, celulele maligne pătrund în inima dreaptă de unde prin artera pulmonară ajung în plămân sau prin foramen ovale trec în circulația sistemică, vehiculate în torentul

circulator, aceste celule maligne ajung în circulația cerebrală, pătrund în capilarele cerebrale sau în venule, traversează peretele vaselor și nidează în creier unde se dezvoltă micrometastaza (14,15).

Metastazele cerebrale pot interesa oricare din cele trei compartimente ale creierului: dura mater, leptomeninge (spațiul subarahnoidian) sau parenchimul cerebral. Metastazele care afectează inițial un singur compartiment le invadează și pe celelalte pe măsură ce cresc în dimensiuni.

Leziunile parenchimotoase pot apărea în orice regiune a sistemului nervos central, însă majoritatea metastazelor cerebrale sunt supratentoriale, cea mai frecventă localizare fiind la nivelul emisferelor cerebrale (85% din totalul metastazelor cerebrale), la joncțiunea dintre substanța alba și cenușie, acolo unde lumenul vascular este îngustat și fluxul sanguin încetinit (14,23).

Numărul metastazelor

Supraviețuirea pacienților cu metastaze cerebrale este influențată de numărul leziunilor cerebrale.

În literatura de specialitate se discută de metastază cerebrală singulară (când există o singură leziune cerebrală) și metastază cerebrală solitară (când localizarea cerebrală unică este cunoscută ca singurul loc al bolii metastatice, nemaicunoscându-se metastaze cu alte localizări în restul organismului) (16).

Metastazele multiple apar frecvent în cancerul pulmonar, mamar și în melanomul malign. Metastazele unice sunt secundare cancerului colorectal și carcinomului renal (24).

Histologia

Suprafața creierului prezintă modificări care pot pleda pentru o metastază cerebrală: edem mai mult sau mai puțin important, predominant în emisfera unde este

metastaza; deseori se găsește o hernie a lobului temporal cu torsiune de trunchi cerebral. În afară de edem cerebral suprafața creierului poate prezenta o zonă cu aspect gălbui-murdar, cu puncte mai închise la culoare, brune, de cele mai multe ori delimitate, și unde consistența creierului este moale aproape friabilă. În secțiune, în creier se întâlnesc una sau mai multe tumori, bine circumscrise, fie în același lob, fie generalizate, de diferite mărimi și aspect. Metastazele se pot dezvolta în orice zonă din creier, au o distribuție în raport cu vascularizația și sunt mai frecvente în emisfera stângă și la limita dintre scoarță și substanța albă (13,25,26).

Deși macroscopic metastazele cerebrale sunt bine delimitate, microscopic se găsește o difuziune a celulelor tumorale de-a lungul spațiilor perivascularare ale țesutului cerebral înconjurător, cu forme de manșoane perivascularare compuse din celule neoplazice.

Se pot izola următoarele aspecte histologice: tipul epitelial, gelatinos, encefalomalacic, hemoragic, glial, perivascular, encefalic și melanic (25,26).

Manifestări clinice

În evoluția unei neoplazii aproximativ 2/3 din metastaze devin manifeste clinic, putând fi prima manifestare a cancerului. Orice simptom nou neurologic la un pacient cu cancer trebuie privit și investigat ca o metastază cerebrală. (1)

Semnele și simptomele care apar în boala metastatică cerebrală se produc prin două mecanisme: apariția hipertensiunii intracraniană sau prin dezvoltarea metastazei cerebrale.

Semne și simptome determinate de hipertensiunea intracraniană (HIC)

Hipertensiunea intracraniană se manifestă printr-o largă varietate de semne și simptome: cefalee, vărsături, edem papilar, tulburări ale stării de conștiență, tulburări cardiovasculare și respiratorii, crize epileptice generalizate (29,30,31).

Cefaleea este un simptom caracteristic hipertensiunii intracraniene, face parte integrantă din semiologia tuturor tumorilor cerebrale, indiferent de natură și localizare.

La pacienții cu metastaze cerebrale cefaleea apare precoce în 40-50% din cazuri. Este prezentă mai frecvent în cazul metastazelor multiple și al celor localizate în fosa posterioară. Cefaleea poate fi difuză, permanentă, crește progresiv în intensitate și uneori poate fi acompaniată de alte semne ale hipertensiunii intracraniene ca greață, vărsături și tulburări vizuale fără a avea valoare în localizarea metastazelor (24,27,31,32,33).

Vărsăturile adesea sunt tardive, apar în 2/3 din cazuri, sunt matinale, fără greață preliminară și discomfort abdominal. Vărsătura calmează cefaleea și prin deshidratarea pe care o produc determină o ameliorare pasageră a sindromului de hipertensiune intracraniană (29).

Edemul papilar apare în general stadii avansate și este prezent la 15-25% din pacienții cefalalgici. Determină de obicei modificări ale câmpului vizual. Când se instalează recent (1 lună până la 10 săptămâni), fiind acompaniat de greață, vărsături și cefalee “de tensiune” edemul papilar este predictiv pentru metastazele cerebrale (24,29,33).

Tulburările stării de conștiență se caracterizează prin lipsă de interes, inactivitate, declin al funcțiilor intelectuale, somnolență, stupoare, inconștiență și coma (24,29).

Semne și simptome determinate de dezvoltarea metastazelor cerebrale

Metastazele cerebrale pot determina prin acțiunea lor mecanică crize comițiale focale, sindroame deficitare focale cu tulburări de echilibru sau de mers, tulburări de vorbire sau de vedere și tulburări senzitive, atingeri solitare ale nervilor cranieni și tulburări psihocomportamentale.

Semnele secundare iritației de focar sau distrucțiilor neuronale sunt: tulburări cognitive, hemipareze moderate sau severe, ataxie, afazie, edem papilar, modificări ale câmpului vizual, modificări ale stării de conștiență (24,29).

Examenul clinic

Examenul clinic al pacienților metastazelor are importanță primordială. Acesta trebuie făcut sistematic, cu răbdare și competență, dar mai ales complet și fără a obosi bolnavul.

Anamneza reprezintă o parte importantă a evaluării neurologice, constituie partea subiectivă a examinării, aducând date pe care le relatează bolnavul sau familia acestuia, când starea sa nu permite stabilirea unui contact adecvat cu medicul examinator.

Examenul neurologic la pacienții cu metastaze cerebrale manifeste clinic urmărește:

- Localizarea leziunii sau leziunilor ce determină simptomele
- Identificarea mecanismului fiziopatologic
- Efectul leziunii: cu/fără efect de masă
- Diagnosticul diferențial
- Stabilirea investigațiilor ce se impun (39).

Examene paraclinice

Computer-tomografia

Computer-tomografia a contribuit fundamental la precizarea diagnosticului în tumorilor cerebrale primare și secundare. Prin CT-scan se pot stabili exact sediul, forma, extinderea, numărul, uneori natura procesului expansiv și modificările asociate ale sistemului ventricular.

Examenul CT cerebral are o sensibilitate de diagnosticare de aproximativ 90% și o specificitate de aproximativ 75% și poate detecta tumori mai mici de 5 mm în diametru, permițând un diagnostic precoce (40,41,42,43).

Rezonanța magnetică

Examenul IRM este superior examenului CT; evidențiază cu mai multă claritate existența metastazelor cerebrale, edemul perifocal, raporturile anatomice cu structurile subiacente.

Protocolul utilizat de majoritatea clinicienilor include secvențele T1, T2 și T1 post-contrast.

Metastazele cerebrale se prezintă ca leziuni care captează contrastul, localizate la interfața dintre substanța albă și cea cenușie, cu edem vasogenic marcat(43,44,45,46,49,50).

Alte tehnici imagistice utilizate în detectarea metatsatzelor cerebrale sunt: IRM în perfuzie,spectroscopia IRM (sIRM), IRM în difuziune și PET (Tomografia cu emisie de pozitroni) (16,51,52,53,57,59,61).

Principii de tratament

Scopul tratamentului este prelungirea supraviețuirii și ameliorarea simptomelor. Strategia de tratament depinde de numărul metastazelor cerebrale (unică vs multiple), de extensia extracraniană a neoplaziei primare și de statusul de performanță al pacientului.

Tratamentul simptomatic

Tratament antiedematos

Prima modalitate de abord terapeutic a pacienților cu metastaze cerebrale simptomatice se centrează pe combaterea edemului cerebral peritumoral.

Corticoizii reduc edemul peritumoral, scad efectul de masă și scad presiunea intracraniană, ameliorând cefaleea și simptomele neurologice. Cel mai utilizat corticosteroid este Dexametazona.

Dacă simptomele se ameliorează cu celelalte metode de tratament, corticoterapia va fi oprită(75,76,77).

Tratament anticonvulsivant

Nevoia de tratament anticonvulsivant este certă pentru pacienții care au avut deja o criză convulsivă până la momentul diagnosticului metastazelor cerebrale. Deși mulți clinicieni prescriu de rutină tratamentul anticonvulsivant profilactic, pacienților cu metastaze cerebrale, medicina bazată pe dovezi nu susține această practică (79,80).

Tratament sistemic: chimioterapia

Chimioterapia are un rol limitat în tratamentul metastazelor cerebrale, nedovedindu-și eficacitatea în tratamentul adjuvant după intervenția chirurgicală sau radioterapie. Această lipsă de eficacitate se datorează în parte barierei hematoencefalice, deși examenele CT și RMN pun în evidență imagistic permeabilitatea crescută a acesteia la nivelul metastazelor cerebrale (72,82,92).

Tratament loco-regional

Tratament chirurgical

Tratamentul chirurgical este recomandat unui număr restrâns de cazuri, deoarece indicațiile operatorii se limitează la metastaze cerebrale unice, localizate în zone accesibile, la bolnavii fără alte metastaze viscerale, la cei al căror neoplazie primară este controlată local și care au scor Karnofsky >70 (33,90,92,94).

Tratament iradiant

Radioterapia este metoda fizică de tratament al cancerului constând în administrarea unei cantități de energie radiantă unui volum țintă definit, concomitent cu protejarea țesuturilor sănătoase învecinate.

Radioterapia reprezintă tratamentul de elecție al pacienților care necesită paliatia simptomelor neurologice.

Principalul obiectiv al radioterapiei este îmbunătățirea statusului neurologic, cu ameliorarea cefaleei, a tulburărilor motorii sau a tulburărilor psihice. Rata de răspuns este cuprinsă între 70-90% din cazuri. Ameliorarea funcțiilor neurologice depinde de gradul de afectare neurologică a pacientului în momentul începerii radioterapiei. Cu cât afectarea neurologică este mai gravă cu atât șansele de ameliorare sunt mai reduse(107,108,109,110,112,114).

PARTEA SPECIALĂ

Direcții de cercetare

Metastazele cerebrale sunt cele mai frecvente tumori solide intracraniene identificate la adult; apar ca rezultat al diseminării hematogene, la 10 – 30% dintre pacienții cu cancer în cursul vieții și sunt descoperite în 25 – 40% din cazuri la necropsie. Prevalența în creștere a neoplasmelor determină și creșterea numărului metastazelor cerebrale.

În literatura de specialitate există puține studii consistente publicate referitoare la determinările secundare cerebrale , iar în țara noastră nu există niciun studiu care să trateze exhaustiv incidența, metodele de diagnostic, simptomatologia, tratamentul și efectele secundare ale tratamentului iradiant.

Teza poate aduce date importante privind efectele secundare ale tratamentului iradiant și poate constitui un punct de plecare în organizarea unor studii la scară largă în scopul evaluării acestui aspect, intrucât combaterea acestor efecte reprezintă un deziderat major.

Scopul studiului

Scopul acestui studiu este de a analiza incidența, etiologia, principalele neoplazii care determină metastaze cerebrale, metodele de diagnostic, conduita terapeutică aplicată pacienților care se prezintă cu suspiciunea de determinări secundare cerebrale fie ca primă manifestare a unei neoplazii, fie ca un studiu final în evoluția unei neoplazii.

Am analizat de asemenea complianța pacienților la tratamentul iradiant, rezultatele terapeutice în ceea ce privește ameliorarea simptomelor neurologice, a supraviețuirii și a calității vieții.

Teza subliniază și importanța efectelor secundare ale tratamentului iradiant întrucât combaterea acestor efecte reprezintă un deziderat major.

Nu în ultimul rând am analizat factorii de prognostic și am comparat datele obținute cu cele din literatura de specialitate.

Obiectivele studiului

Obiectivele acestui studiu constau în:

1. Stabilirea/confirmarea diagnosticului de metastază cerebrală
2. Studiul demografic al pacienților cu metastaze cerebrale diagnosticați în perioada 2009 – 2012.
3. Elaborarea algoritmului diagnostic și terapeutic.
4. Evaluarea aspectelor imagistice utilizate în diagnosticul metastazelor cerebrale.
5. Aprecierea rezultatelor tratamentului aplicat.
6. Evaluarea prognosticului și supraviețuirii pacienților cu metastaze cerebrale.

Material și metodă

Am efectuat un studiu prospectiv complex pe un număr de 243 pacienți care s-au prezentat în Clinica Neurologie, Clinica Neurochirurgie și Clinica Oncologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu în perioada 1 ianuarie 2009 – 31 decembrie 2012 cu suspiciunea de determinări secundare cerebrale.

Am exclus un număr de 31 de pacienți necooperanți sau care au refuzat tratamentul iradiant.

Criteriile de diagnostic pe care le-am avut în vedere au fost următoarele:

1. Examenul clinic general – efectuat tuturor pacienților
2. Examen neurologic – efectuat tuturor pacienților
3. Examen computer tomografic – efectuat tuturor cazurilor
4. Investigații prin rezonanță magnetică nucleară – numai în cazuri selecționate în alte centre medicale

Pentru culegerea datelor am întocmit un model de fișă individuală de înregistrare a datelor pentru fiecare caz în parte. Datele au fost introduse în calculator în tabele de baze de date din modulul Microsoft Excel din pachetul Microsoft Office 2010. Prelucrarea statistică a datelor s-a realizat cu ajutorul programului SPSS versiunea 19 și Excel 2010.

Pentru analiza supraviețuirii pacienților s-au utilizat curbele de tip “Kaplan-Meier” cu testarea semnificației statistice a diferenței prin testul Log Rank.

Tratamentul iradiant

Radioterapia a reprezentat principala metodă terapeutică a metastazelor cerebrale, majoritatea cazurilor luate în studiu prezentându-se cu metastaze multiple, stare generală în multe cazuri precară și cu un prognostic rezervat.

Tratamentul iradiant s-a efectuat în compartimentul de radioterapie oncologică din cadrul Clinicii Oncologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu, cu un aparat de telecobaltoterapie de tip Theratron Elite 100.

Planul de iradiere, simularea s-a realizat cu ajutorul aparatului SIMULIX MCR.

În perioada 1 noiembrie 2009 – 31 decembrie 2012 un număr de 212 bolnavi au beneficiat de un tratament iradiant. Pacienții cu stare generală relativ bună, cu tulburări

neurologice de mai mică gravitate și care s-au putut deplasa au fost iradiați în condiții de ambulator.

Iradieră s-a efectuat în decubit dorsal prin două câmpuri opuse și paralele. Doza de iradiere a fost de 30 Gy administrată în 10 fracțiuni (3 Gy/fracțiune) în 12 zile.

Tratament antiedematos

Tratamentul depletiv cerebral a fost aplicat tuturor pacienților luați în studiu în primele 4-5 zile de tratament radioterapic. La pacienții cu deficite neurologice majore: hemiplegie, afazie, fenomene de hipertensiune intracraniană internați în Clinica Oncologie tratamentul depletiv s-a instituit de urgență. Tratamentul antiedematos a constat în Manitol 20% 125ml administrat de 1-3 ori pe zi în funcție de gravitatea cazului și Dexametazonă 80mg administrat de 1-4 ori pe zi.

Examen histopatologic

Examinarea histopatologică a fost posibilă doar la cei 8 pacienți cu metastaze cerebrale la care inițial s-a suspiciat o tumoră primară cerebrală și care ulterior au fost supuși intervenției chirurgicale. Intraoperator s-au prelevat probe tisulare, iar examenul anatomopatologic a pus în evidență faptul că punctul de plecare a fost bronhopulmonar în toate cazurile.

Tablou clinic

Simptomele pentru care pacienții s-au prezentat la internare au fost următoarele: în 50.94% din cazuri pacienții au prezentat cefalee, 32.07% din cazuri semne de focar, în 11.79% din cazuri cefalee și vărsături de tip central, iar în 5.18% din cazuri deteriorarea intelectului.

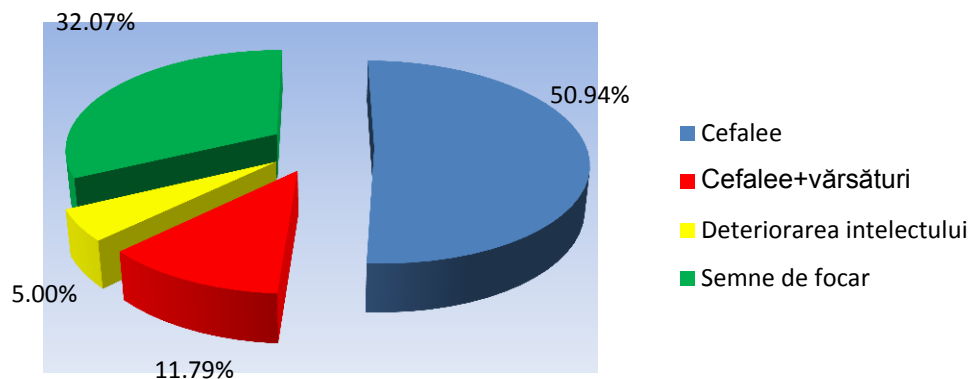


Fig. 1 Reprezentarea procentuală a simptomatologiei la internare

Explorări paraclinice

Computer-tomografia

Examinarea computer tomografică a fost efectuată tuturor pacienților la internare. La pacienților internați prin serviciile de urgență s-a efectuat inițial examinarea computer tomografică nativă, Computer tomografia cu substanță de contrast a fost investigația de elecție în studiul nostru.

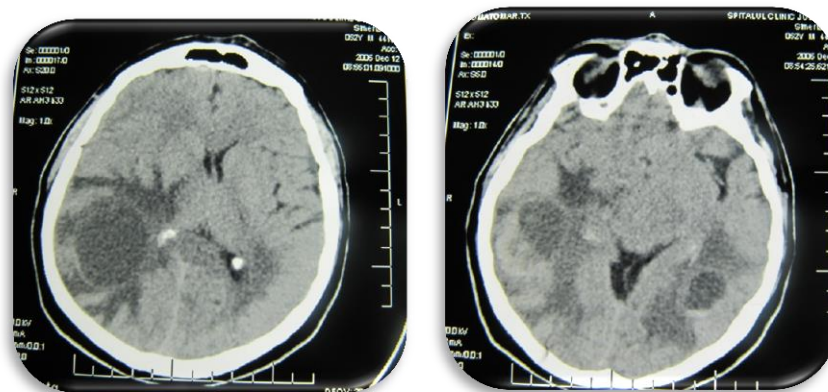


Fig.2 Metastază cerebrală predominant chistică temporal bilateral cu important edem perilezional la un pacient de sex masculin în vârstă de 65 de ani cunoscut cu neoplasm bronhopulmonar lob superior drept

Examinarea computer tomografică de control s-a efectuat 4 săptămâni de la terminarea iradierii doar la 72% (153) dintre pacienți, restul de 28% (59) neprezentându-se la programări.

IRM

Examinarea prin rezonanță magnetică nucleară s-a realizat numai în cazurile selecționate în alte centre medicale. 42 (20%) de pacienți au prezentat o astfel examinare imagistică.

Rezultate

În perioada 1 ianuarie 2009 – 31 decembrie 2012 a existat un număr de 243 de pacienți diagnosticați cu determinări secundare cerebrale. Au fost excluși din studiu un număr de 31 de cazuri datorită necooperării sau a refuzului tratamentului.

Repartiția anuală a cazurilor studiate

Repartiția celor 212 cazuri în perioada studiată a fost următoarea: în anul 2009am luat în studiu 67 de cazuri noi, în anul 2010 51 cazuri de metastaze cerebrale, în anul 2011 un număr 53 cazuri , iar în anul 2012 un număr de 41cazuri noi.

Structura lotului în funcție de sex

Din totalul de 212 pacienți, 123 au fost bărbați, reprezentând 58.01%, iar 89 au fost femei reprezentând 41.99%. Raportul bărbați/femei a fost de 1,4/1.

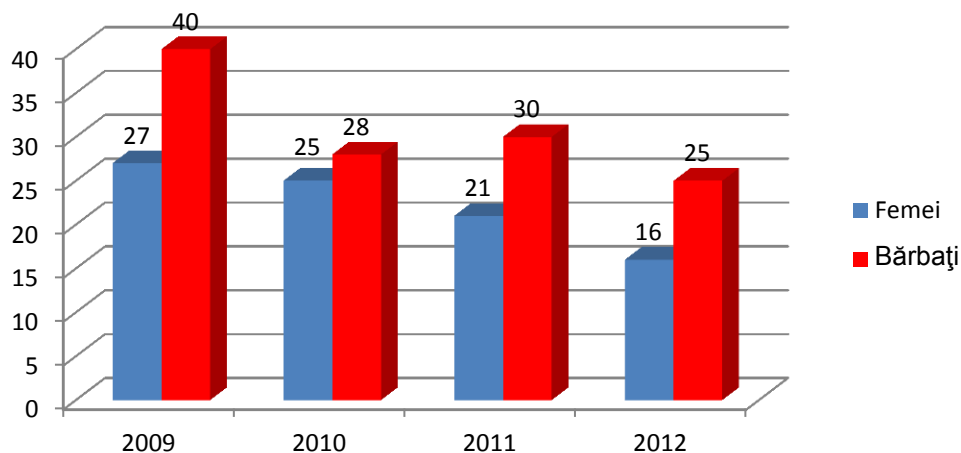


Fig. 3 Repartiția anuală a cazurilor în funcție de sex

Am notat o frecvență mai crescută a sexului masculin în cadrul metastazelor cerebrale provenite din tumori pulmonare, iar la sexul feminin o predominanță a metastazelor provenite din neoplasme de sân.

Repartiția lotului în funcție de vârstă

În ceea ce privește vârsta, frecvența maximă am înregistrat-o la grupele de vârstă 61-70 de ani cu 103 cazuri, reprezentând 48.58% și 51-60 de ani cu 67 de cazuri, reprezentând 31.60%. La grupa de vârstă 61-70 de ani am observat o predominanță a sexului masculin cu 77 de cazuri (74.75%) față de sexul feminin cu 26 de cazuri (25.24%), iar la grupa de vârstă 51-60 de ani raportul se inversează cu predominanța sexului feminin cu 41 de cazuri (61.19%) față de 26 de cazuri la sexul masculin (38.80%). Diferențele se datorează predominanței neoplasmului pulmonar la grupa 61 - 70 de ani și a neoplasmului mamar la grupa de vârstă 51 - 60 de ani.

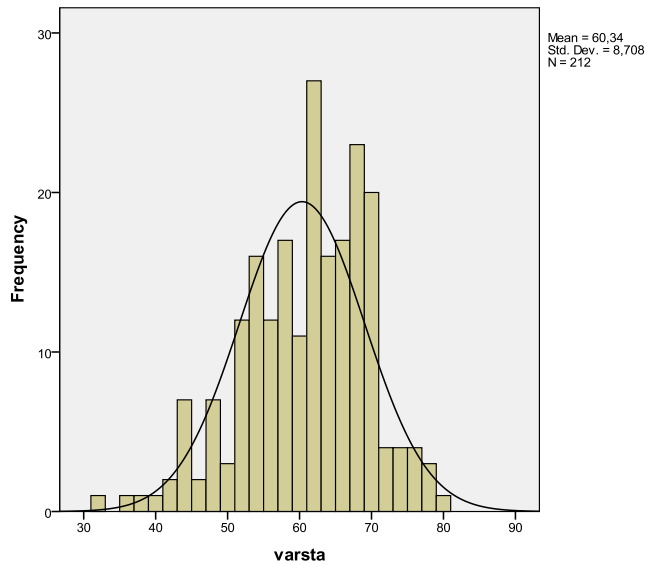


Fig.4 Vârsta medie a lotului

Vârsta medie pe întreg lotul de 212 pacienți a fost de 60.34 ani (SD=8,708), cu minima de 32 de ani și maxima de 79 de ani (p=0,057).

Analiza cazuisticii în funcție de sex a evidențiat faptul că la grupa de vârstă <65 ani există o predominanță a sexului feminin: 80 (37,73%) de cazuri față de 64 (30,18%) cazuri la bărbați, în timp ce la grupa de vârstă >65 de ani raportul se schimbă, predominând sexul masculin cu 59 (27,83%) de cazuri față de cel feminin cu 9 (4,24%) cazuri.

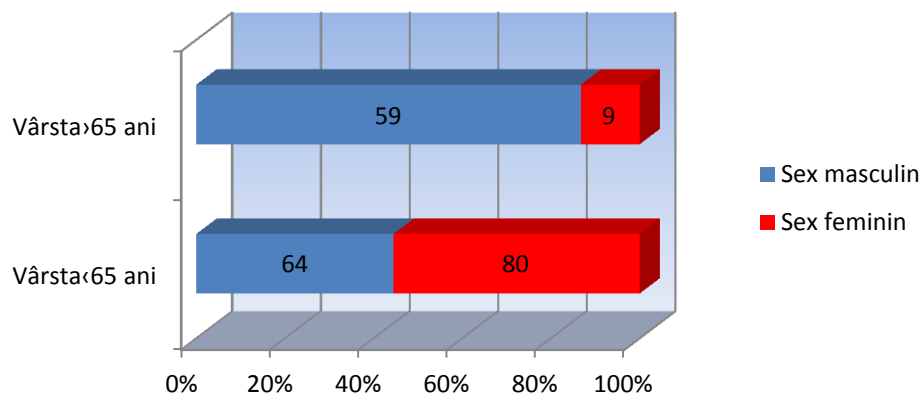


Fig.5 Reprezentarea grafică a repartiției lotului în funcție de vârstă și sex

Comparând vârsta medie între cele două sexe cu ajutorul testului t am constatat că media de vârstă a femeilor (M=55,04, SD=8,05) este semnificativ mai scăzută (p=0,000) decât a bărbaților (M=64,17, SD=8,05).

Luând în discuție și varietatea tumorii primare am observat o frecvență maximă a neoplasmului bronhopulmonar la sexul masculin la grupa de vârstă 61 - 70 de ani, iar a neoplasmului mamar la sexul feminin la grupa de vârstă 51 – 60 de ani.

| Variatatea tumorii primitive | Vârsta și sexul | | | | | | | | | | | |
|------------------------------------|-----------------|---|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|----|-----------|----|
| | 20-30 ani | | 31-40 ani | | 41-50 ani | | 51-60 ani | | 61-70 ani | | 71-80 ani | |
| | F | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F | M |
| Plămân | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 | 14 | 5 | 61 | 0 | 15 |
| | | | | | | | 21 | 66 | 15 | | | |
| Sân | 0 | 0 | 4 | 0 | 16 | 0 | 31 | 0 | 21 | 0 | 0 | 0 |
| | | | 4 | 16 | 31 | 21 | | | | | | |
| Digestiv | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 6 | 0 | 0 |
| | | | | | | | 2 | 6 | | | | |
| Renal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 4 | 0 | 0 |
| | | | | | | | 2 | 4 | | | | |
| Melanom | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 3 | 2 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | | | 5 | 6 | | | | | | |
| Punct de plecare neprecizat | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 4 | 0 | 6 | 0 | 2 |
| | | | | | | | 5 | 6 | 2 | | | |
| Total | 0 | 0 | 4 | 0 | 18 | 3 | 41 | 26 | 26 | 77 | 0 | 16 |

Tabel.1 Frecvența determinărilor secundare în funcție de sex, vârstă și varietatea tumorii primare

Repartiția în funcție de tumora primitivă

În funcție de punctul de plecare tumorile bronho- pulmonare s-au situat pe primul loc cu un procent de 48,11% din cazuri, urmate de metastazele cu punct de plecare din tumorile de sân 33,96% din cazuri, tract digestiv 3,77%, renal 2,83%, iar în 6,13 % din cazuri punctul de plecare nu a putut fi precizat.

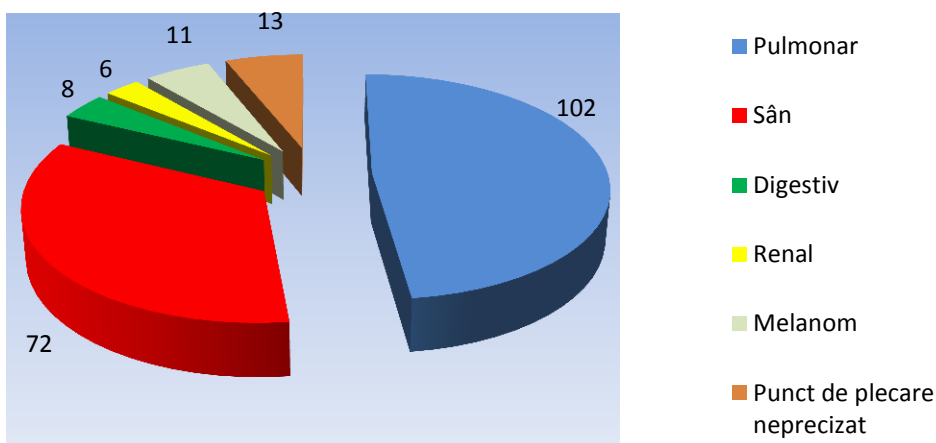


Fig. 6 Reprezentarea grafică a repartiției cazurilor în funcție de punctul de plecare

Din totalul de 102 metastaze cerebrale cu punct de plecare bronhopulmonar 12 (11,77%) cazuri au fost la sexul feminin și 90 (88,23%) la sexul masculin. În cazul determinărilor secundare cu punct de plecare mamar întreaga cazuistică a fost reprezentată de sexul masculin, iar în cazul metastazelor cerebrale cu punct de plecare renal și digestiv cazuistica a revenit în totalitate sexului masculin cu 6 cazuri și respectiv 8 cazuri. Tumorile cu punct de plecare neprecizat au determinat metastaze cerebrale la 1 (7,70%) pacient de sex feminin și 12 (92,30%) de sex masculin.

Distribuția cazurilor în funcție de timpul scurs de la apariția semnelor legate de tumora primitivă până la debutul simptomelor neurologice determinate de metastazele cerebrale

Durata intervalului de latență de la depistarea tumorii primitive până la apariția simptomelor neurologice de metastazare cerebrală variază de la 0 luni la 85 luni, în funcție e tipul tumorii primare.

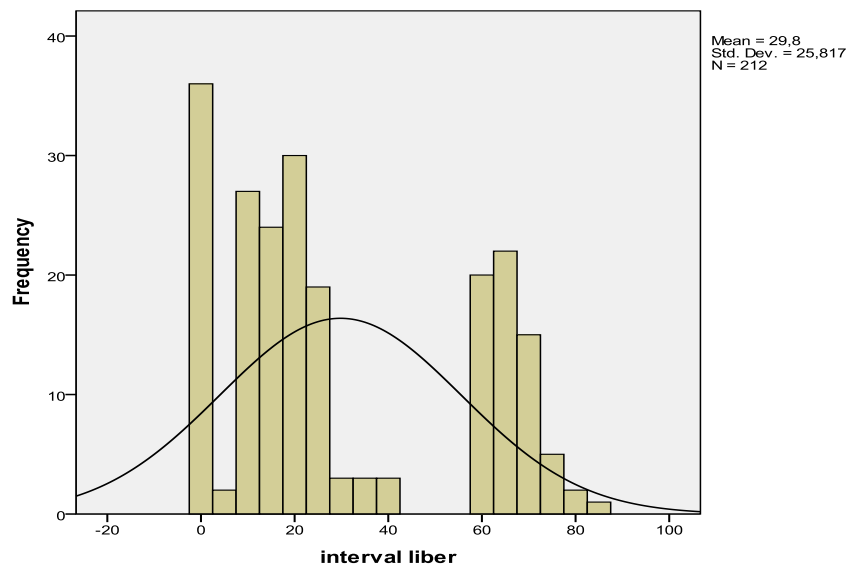


Fig.7 Media intervalului liber

S-a observat o medie a intervalului liber d 29,8 luni. Media intervalului liber nu diferă semnificativ în cei patru ani analizați.($p=0,177$)

Tendința de diferență între cele două sexe se păstrează în fiecare an luat în studiu, cea mai mare diferență constatându-se în anul 2012 ($63,94-10,92=53,02$)

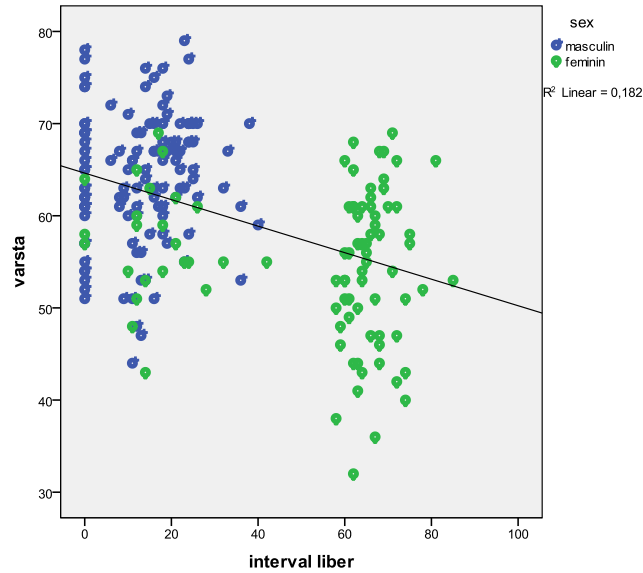


Fig. 8 Evoluția intervalului liber

S-a observat o corelație negativă ($r=-0,427$, $p=0,000$) între vârstă și intervalul liber, adică la pacienții cu vârstă mai scăzută intervalul liber este mai crescut, iar cei cu vârstă mai crescută intervalul liber este mai scăzut. Odată cu înaintarea în vârstă scade intervalul liber de boală.

Repartiția lotului în funcție de numărul metastazelor cerebrale

În ceea ce privește numărul metastazelor cerebrale am observat predominanța metastazelor multiple într-un procent de 92% față de metastazele unice prezente doar în 8% din cazuri.

La pacienții de sex masculin 5,96% dintre metastaze au fost unice, în 91,98% din cazuri fiind multiple. La pacienții de sex feminin se menține predominanța metastazelor multiple cu 88,79%, metastazele unice fiind depistate în 11,24% din cazuri.

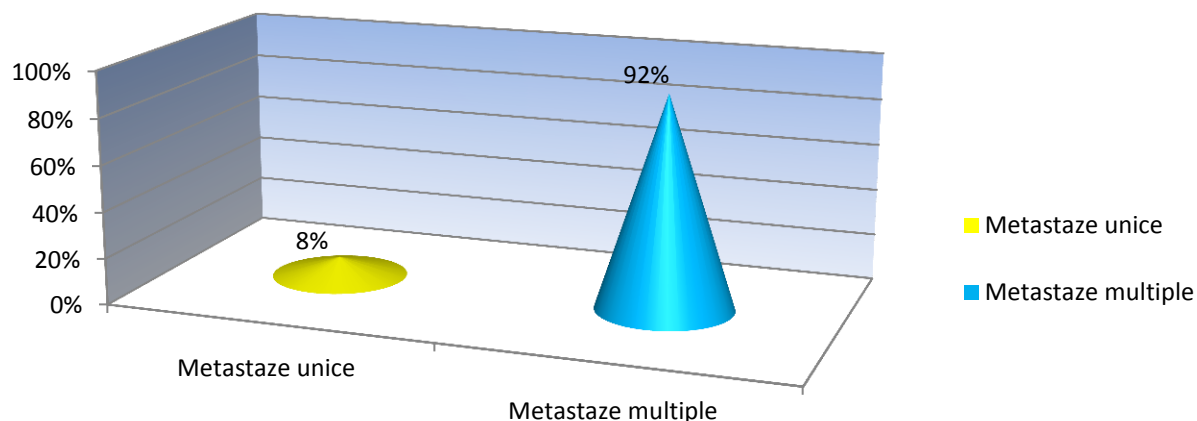


Fig. 9 Reprezentarea grafică a repartiției lotului în funcție de numărul metastazelor

Repartiția lotului în funcție de localizarea metastazelor cerebrale

Marea majoritate a metastazelor au fost localizate supratentorial, reprezentând 83.96% din cazuri. În 10.86% din cazuri s-au descoperit metastaze subtentoriale și doar în 5.18% din cazuri metastazele au fost localizate atât supratentorial cât și subtentorial.

În ceea ce privește frecvența localizării metastazelor cerebrale unice, în cadrul celor 17 determinări secundare unice am remarcat predominanța localizării supratentoriale (79%). Dintre localizările supratentoriale, cele mai frecvente au fost cele frontale 10 (58.82%), urmate de cele din lobii parietal 7 (41.17%), În studiul meu există o ușoară predominanță emisferică stângă.

Repartiția cazurilor luate în studiu

Din totalul de 212 pacienți luați în studiu 36 (16.98%) au fost internați inițial în Clinica Neurologie cu suspiciunea de AVC, 8 (3.77%) pacienți au fost internați în Clinica Neurochirurgie cu suspiciunea de tumoră cerebrală primară și care post operator s-au dovedit a fi metastaze cerebrale și 168 (79.25%) pacienți s-au prezentat în Clinica

Oncologie fiind deja în evidența oncologică cu tumora primară cunoscută în momentul apariției simptomatologiei neurologice care sugera prezența metastazelor cerebrale.

| Clinica | Nr pacienți | % |
|-----------------------|--------------------|----------|
| Neurologie | 36 | 16.98 |
| Neurochirurgie | 8 | 3.77 |
| Oncologie | 168 | 79.25 |

Tabel.2 Repartiția bolnavilor luați în studiu

Structura lotului în funcție de controlul neoplaziei primare

88 dintre pacienții cu metastaze cerebrale reprezentând 41.51% au prezentat tumoră primară controlată, pe când 124 pacienți reprezentând 58.49% au avut tumoră primară necontrolată. Putem afirma că există o diferență semnificativă statistic între pacienții cu tumoră primară controlată și cei cu tumoră primară necontrolată ($p=0,000$).

Rezultatele tratamentului iradiant

Din totalul de 212 pacienți tratați prin radioterapie whole brain în 176 (83%) din cazuri s-a obținut remisiunea completă sau parțială a simptomelor neurologice, iar în 36

(16.98%) din cazuri boala a evoluat. La 132 (62.25%) dintre pacienți s-a obținut o remisiune parțială cu ameliorarea simptomatologiei, iar la 44 (20.75%) remisiunea bolii a fost completă cu dispariția simptomatologiei pe parcursul a mai multor luni.

Efectele secundare ale tratamentului iradiant

Efectele secundare ale iradierii s-au reflectat atât asupra stării generale pacientului cât și asupra zonei locale iradiate.

În timpul iradierii și în primele zile postiradiere au apărut diverse efecte secundare acute după cum urmează: cefalee la 205 pacienți, eritem al scalpului în 197 cazuri, descumarea pielii păroase a capului în 180 cazuri, grețuri la 104 pacienți, tulburări de vedere la 67 pacienți.

Alopecia a fost observată la toți pacienții, iar deteriorarea bruscă a statusului neurologic a fost notată la peste jumătate din pacienți, respectiv în 121 de cazuri.

În perioada studiată am întâlnit efecte secundare tardive la 29 (13.67%) de pacienți la care am înregistrat supraviețuire peste un an. 21 de pacienți au acuzat scăderea memoriei și 8 pacienți au prezentat lentoare în gândire după o perioadă de aproximativ 8 luni de la terminarea tratamentului radioterapic.

Analiza statistică a supraviețuirii

Analiza statistică a datelor de supraviețuire a fost realizată la toți pacienții. Pentru studiul supraviețuirii am folosit metoda Kaplan-Meier. Supraviețuirea medie globală a fost de 9.59 luni (supraviețuirea minimă înregistrată fiind de 1 lună și cea maximă de 48 de luni) iar supraviețuirea mediană de 7 luni.

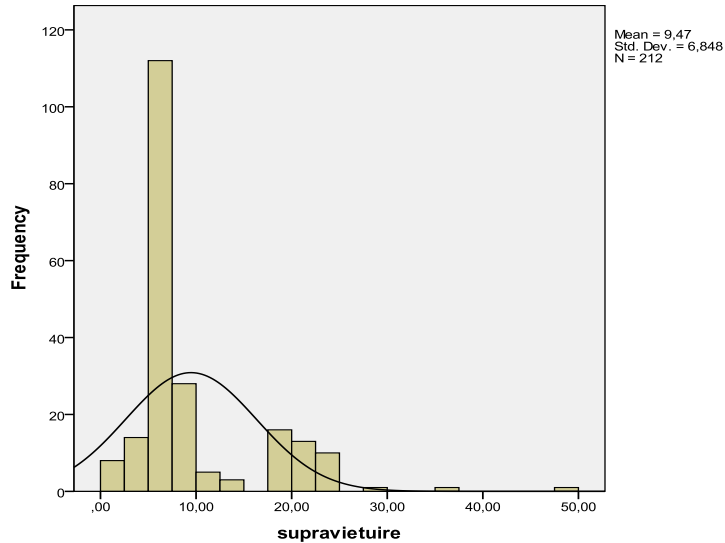


Fig. 10 Supraviețuirea medie globală

Supraviețuirea mediană la pacienții cu metastaze cerebrale diferă semnificativ statistic în funcție de tipul tumorii primare ($p=0,000$) : neoplasm bronhopulmonar supraviețuire mediană de 7 luni, neoplasm mamar supraviețuire mediană de 18 luni, neoplasm digestiv supraviețuire mediană de 6 luni, neoplasm renal supraviețuire mediană de 3 luni, melanom supraviețuire mediană de 5,1 luni, punct de plecare neprecizat supraviețuire mediană de 6 luni.

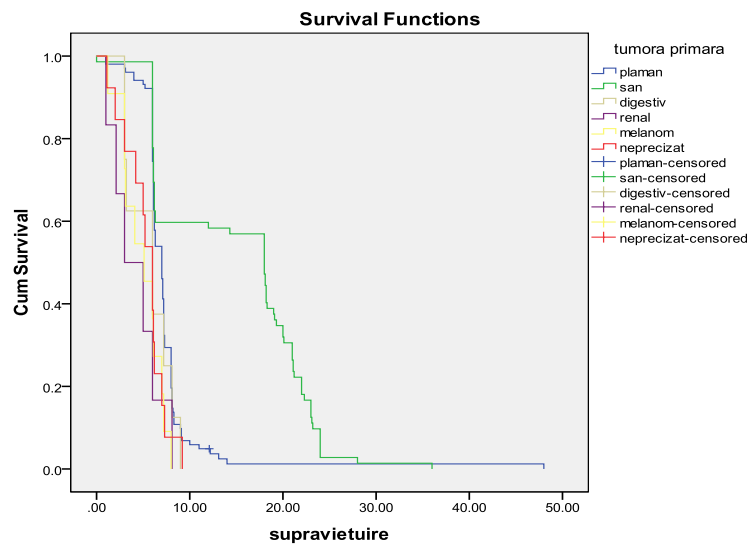


Fig. 11 Supraviețuire mediană în funcție de punctul de plecare al metastazelor

Supraviețuirea mediană pentru metastazele unice a fost de 14 luni, iar pentru cele multiple de 8.3 luni, fără diferență statistică semnificativă în funcție de numărul de metastaze($p=0.088$).

Supraviețuirea este influențată de numărul metastazelor și sexul pacientului astfel: la pacienții de sex feminin cu metastaze unice supraviețuirea mediană a fost de 18 luni și la cei cu metastaze multiple de 7,2 luni ($p=0.280$), iar la pacienții de sex masculin cu metastaze unice am înregistrat o supraviețuire mediană de 7,2 luni și la cei cu metastaze multiple de 6,2 luni ($p=0.724$).

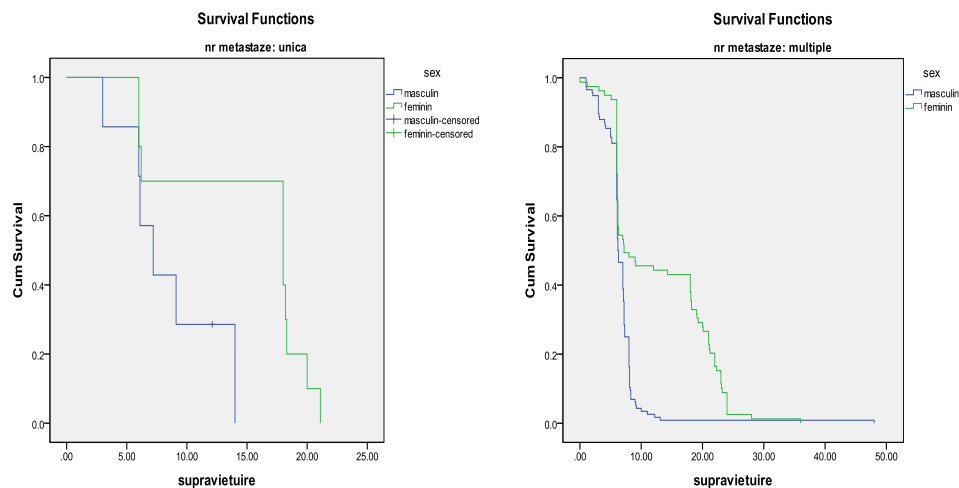


Fig. 12 Supraviețuire mediană în funcție de numărul metastazelor și sexul pacientului

Supraviețuirea mediană la pacienții cu boală primară controlată a fost de 7,1 luni pe când la cei cu boală primară necontrolată a fost de 6,2 luni.

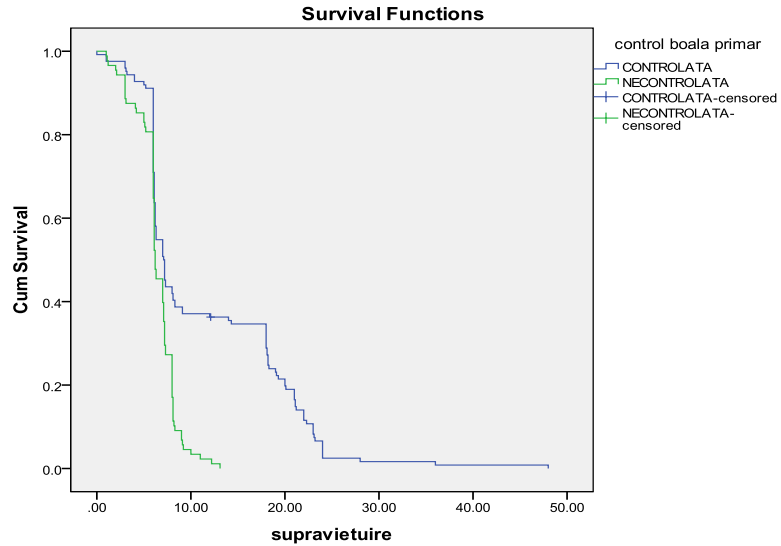


Fig. 13 Supraviețuirea mediană a pacienților cu boală primară controlată și boală primară necontrolată

Supravețuirea pacienților la care metastaza cerebrală reprezentat prima manifestare a tumorii primitive a fost semnificativ mai redusă comparativ cu cea a pacienților la care metastazele cerebrale au apărut după un interval liber de boală de peste un an ($p=0,000$).

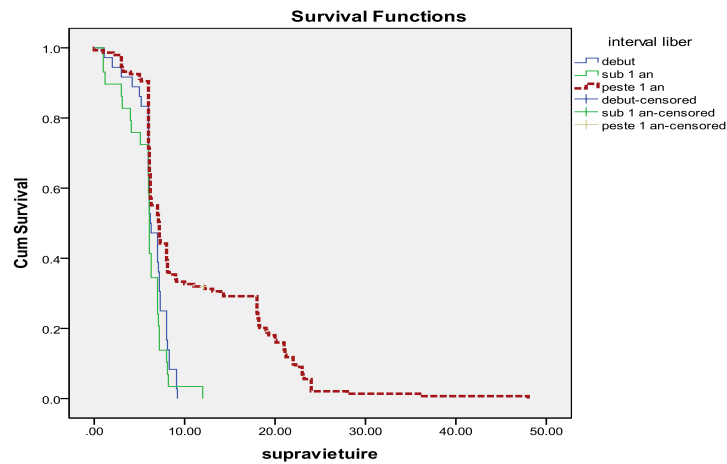


Fig. 14 Supraviețuirea mediană funcție de intervalul liber de boală

Supraviețuirea mediană la pacienții la care metastaza cerebrală a reprezentat debutul bolii a fost de 6,2 luni, la cei cu interval liber sub un an de 6,1 luni, la pacienții cu interval liber de peste un an înregistrându-se cea mai lungă supraviețuire mediană, și anume 7,2 luni.

DISCUȚII

Metastazele cerebrale reprezintă cea mai de temut complicație a neoplaziilor generalizate și cele mai frecvente tumori intracraniene la adult. Metastazele cerebrale sunt mult mai frecvent întâlnite de când a fost prelungită supraviețuirea bolnavilor purtători de cancer. Orice simptom neurologic la un pacient cu un cancer trebuie privit și investigat ca o metastază cerebrală.

Metastazele cerebrale reprezintă o cauză importantă de morbiditate și mortalitate. Metastazele cerebrale reprezintă o problemă dificilă de diagnostic și de management terapeutic pentru medicul curant.

Diagnosticul imagistic al metastazelor cerebrale se realizează prin rezonanță magnetică nucleară, aceasta fiind în prezent investigația de elecție. Dacă imagistica prin rezonanță magnetică nucleară nu este disponibilă (așa cum a fost în cazul nostru), examenul computer tomografic permite diagnosticul metastazelor cerebrale la majoritatea pacienților.

Menționăm că în orice suspiciune clinică de metastaze cerebrale se impune efectuarea de urgență a uneia din aceste investigații imagistice. Orice tergiversare în efectuarea unei investigații imagistice poate duce la depășirea momentului terapeutic util.

Strategia terapeutică depinde de numărul metastazelor cerebrale (unică sau multiple), de extensia extracraniană a bolii și de statusul de performanță al pacientului.

Chirurgia se adresează unui număr restrâns de cazuri, deoarece indicațiile operatorii se limitează la metastazele unice, localizate în zone accesibile, la bolnavii fără metastaze viscerale, la cei a căror tumoră primară este bine controlată, la pacienții cu stare generală satisfăcătoare, precum și la cei cu o vârstă mai puțin avansată. Chirurgia trebuie completată de radioterapie.

În cazuistica noastră am întâlnit 8 cazuri care doar intraoperator s-a dovedit histologic că erau metastaze cerebrale cu punct de plecare cel mai frecvent pulmonar. Intervenția s-a efectuat suspiciunându-se imagistic prezența unui tumori cerebrale primare.

Majoritatea cazurilor care au fost în studiu s-au prezentat cu metastaze multiple și starea generală în multe cazuri precară, cu un prognostic rezervat, a impus tratamentul iradiant de tip whole brain. Rezultatele obținute însă sunt superpozabile pe cele din literatura de specialitate și anume o remisiune a simptomatologiei neurologice în 87% din cazuri

Supraviețuire mediană de 7 luni, este superioară celei din studiile de specialitate care atestă o supraviețuire mediană de 6 luni. Doza administrată de 30Gy în 10 fracțiuni, 12 zile ne-a adus satisfacții terapeutice, motiv pentru care o recomandăm să fie utilizată în continuare.

CONCLUZII

1. Distribuția pe sexe a lotului studiat a demonstrat o incidență sensibil crescută la pacienții de gen masculin, cu un raport bărbați/femei de 1,4/1.
2. Media de vârstă a tuturor pacienților incluși în studiu a fost 60,34 ani, media de vârstă a femeilor ($M=55,04$, $SD=8,05$) fiind semnificativ mai scăzută ($p=0,000$) decât a bărbaților ($M=64,17$, $SD=8,05$).
3. Grupa de vârstă cea mai afectată a fost 51 – 60 de ani la femei, la această subgrupă înregistrându-se 41 de cazuri și 61 – 70 de ani la bărbați cu un număr total de 77 de cazuri.

4. Neoplasmul bronhopulmonar (48,11%) și neoplasmul mamar (36,96%) au reprezentat în cazuistica noastră principalele puncte de plecare pentru metastazele cerebrale.
5. Luând în discuție sexul, vârsta și varietatea tumorii secundare am observat o frecvență maximă a neoplasmului bronhopulmonar la sexul masculin la grupa de vârstă 61 - 70 de ani, iar a neoplasmului mamar la sexul feminin la grupa de vârstă 51 – 60 de ani.
6. Majoritatea cazurilor s-au prezentat cu metastaze multiple (92%), metastazele unice fiind prezente doar la 8% dintre pacienții luați în studiu.
7. În majoritatea cazurilor (69,34%) metastazele cerebrale s-au manifestat clinic la un interval de peste un an de la debutul neoplasmului primar, intervalul de latență variind de la 0 la 85 de luni, în funcție de tipul tumorii primare
8. Cefaleea intermitentă a reprezentat simptomul predominant în tabloul clinic al cazuisticii noastre fiind prezentă la 108 pacienți (50,94%), urmată în ordine de semne de focar (32,07%), vărsături (11,79%) și deteriorarea intelectului (5.18%).
9. În studiul nostru există o diferență semnificativă statistic între pacienții cu tumoră primară controlată și cei cu neoplazie primară necontrolată ($p=0,000$), în sensul că media de vârstă a pacienților cu tumoră primară necontrolată ($M=63,08$, $SD=7,705$) este semnificativ mai mare decât a celor cu tumoră primară controlată ($M=58,40$, $SD=8,883$).
10. Toate metastazele cerebrale, indiferent de originea, mărimea și numărul lor au beneficiat de tratament iradiant paliativ în doză de 30 Gy/10 fracțiuni/12 zile.
11. Iradierea encefalului a fost bine tolerată în majoritatea cazurilor și a putut fi efectuată în condiții de ambulator.
12. Toți pacienții au prezentat efecte secundare acute în timpul iradierii și în primele zile postiradiere: 100% alopecie, 93% eritem scalp, 85%

descuamarea pielii păroase a capului, 97% cefalee, 57% deteriorarea statusului neurologic, 49% grețuri, 32% tulburări de vedere.

13. Efecte secundare tardive au apărut la 13,67% pacienți: scăderea memoriei la 3,77% dintre pacienți și lentoare în gândire la 9,90% dintre pacienți la aproximativ 8 luni de la terminarea tratamentului radioterapic.
14. Radioterapia a reprezentat singura modalitate terapeutică activă, în afara chirurgiei de exereză, în cadrul studiului nostru.
15. Majoritatea pacienților incluși în studiu au fost diagnosticați în stadii avansate de boală, având o supraviețuire redusă. Se remarcă procentul scăzut de supraviețuitori (21,69%) la 12 luni de la diagnostic ceea ce demonstrează caracterul agresiv al metastazelor cerebrale.
16. Am observat o corelație negativă ($r=-0,427$, $p=0,000$) între vârstă și intervalul liber, adică la pacienții cu vârstă mai scăzută intervalul liber este mai crescut, iar cei cu vârstă mai crescută intervalul liber este mai scăzut.
17. Supraviețuirea mediană a bolnavilor cu metastaze cerebrale iradiate înrolați în acest studiu a fost de 7 luni, cea mai scurtă supraviețuire înregistrată fiind de 1 lună și cea mai lungă de 48 de luni.
18. Supraviețuirea mediană la pacienții noștri diferă semnificativ ($p=0,000$) în funcție de tipul tumorii primare: neoplasm bronhopulmonar supraviețuire mediană 7 luni, neoplasme de sân 18 luni, neoplasm renal 3 luni, neoplasm digestiv 6 luni, melanom 5,1 luni și punct de plecare neprecizat 6 luni.
19. Supraviețuirea a fost influențată semnificativ ($p=0,000$) de sexul pacientului, astfel că femeile au avut o supraviețuire mediană de 7,2 luni și bărbații de 6,3 luni.
20. Numărul metastazelor cerebrale a influențat semnificativ ($p=0,048$) supraviețuirea mediană, astfel pacienții cu metastază unică au supraviețuire mediană de 14 luni și cei cu metastaze multiple supraviețuire mediană de 8,3 luni.

21. Pacienții care au suferit intervenție chirurgicală înaintea tratamentului iradiant au avut o supraviețuire mediană de 6,2 luni.
22. Un diagnostic precoce și un tratament agresiv au determinat o remisiune a fenomenelor neurologice (sindromul de HIC, deficitul motor) în 83% din cazuri și o ameliorare a calității vieții.

BIBLIOGRAFIE

1. DeVita TV, Lawrence ST Jr, Rosenberg SA, DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer. Principles & practice of oncology, Ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2008, 8th edition: 2461-2462
2. Schouten LJ, Rutten J, Huvneers HA, et al. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, lung and melanoma. *Cancer* 2002;94:2698
3. Jemal A, Murray T, Samuels A, et al. Cancer statistics, 2003. *CA Cancer J Clin* 2003;53:5
4. Johnson JD, Young B. Demographics of brain metastases. *Neurosurg Clin North Am* 1996;7:337
5. Kim DG, Lunsford et al., Current and future management of brain metastases, Ed. Karger, Basel, 2012:13-30.
6. Posner JB, Chernik NL, Intracranial metastases from systemic cancer, *Adv Neurol* 1978;19:579-592
7. Gavrilovic IT, Posner JB, Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *J Neuro-oncol* 2005;75:5-14
8. Pikren JW, Lopez G, Tsukada Y et al., Brain metastases: an autopsy study. *Cancer treat symp* 1983;2:295-313
9. Takakura K, Sano K, Hojo S, Hirano A, Metastatic tumors of the central nervous system, Tokyo, Igaku-Shoin, 1982
10. Schouten MD, Rutten J, et al. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma, *Cancer*;2002;94:2698-2705
11. Cascino TL, Leavengood JM, Kemeny N, Posner JB, Brain metastases from colon cancer, *J Neuro-oncol*, 1983;1:203-209

12. Delattre JY, Krol G, Thaler HT, Posner JB, Distribution of brain metastases, Arch Neurol 1988;45:741-744
13. Sawaya R, Intracranial metastases: current management strategies, ed. Blakwell Futura, Massachusetts, 2004:28
14. DeAngelis LM, Posner JB, Pathophysiology of the metastatic process, 899-903
15. Tosoni A, Ermani M, Brandes AA, The pathogenesis and treatment of brain metastases: a comprehensive review, Oncology Hematology, 2004;52:199-215.
16. Ciurea VA, Tratat de neurochirurgie, vol 1., Ed. Medicală, București, 2010:683-708.
17. Puduvalli VK, Sawaya R. Angiogenesis: therapeutic strategies and clinical implications for brain tumors, J Neuro-oncol, 2000;50:189-200
18. Fidler IJ, Zhang RD, Fujimaki T, Bucana CD. The seed and soil hypothesis: vascularization and brain metastases, Lancet Oncol. 2002;3:53-57
19. Angelucci A, Alesse E. Molecular pathology of cancer metastasis: suggestions for future therapy in Biotargets of cancer in current clinical practice, Ed. Humana Press, L'Aquila, 2012:469-472.
20. Delpech B, Laquerriere A, Maigonnat C, Bertrand P, Freger P, Hyaluronidase is more elevated in human brain metastases than in the primary tumors. Anticancer Res. 2002;22:2423-2428.
21. Cavanaugh PG, Nicholson GL Purification and some properties of a lung derived growth factor that differentially stimulates the growth of tumor cells metastatic to the lung. Cancer Rev. 1989;49:3928-3933.
22. Hay ED. Cell biology of extracellular matrix. Plenum Press, New York, 1981
23. Levin VA. Cancer in the Nervous System, Oxford University Press, Society for Neuro-Oncology, 320-340
24. Debois JM, TxNxM1: The Anatomy and clinics of metastatic cancer, Kluwer Academic Publishers, New York, 2002:130-38
25. Arseni C, Carp N, Anatomia patologică a tumorilor sistemului nervos, Ed. Didactică și pedagogică, București, 1978:278-298.
26. Pecmezci M, Perry A, Neuropathology of brain metastases, Surgical Neurol Int., 2013;4:245-255.
27. Arnold MS, Patchell RA, Diagnosis and management of brain metastases, Hematology/oncology Clinics of North America, ed W.B. Saunders Company decembrie 2001;15:1085-107
28. De Angelis LM, Posner JB, Neurologic complications of cancer, Oxford, 2009:4-15
29. Dănăilă L, Tratatamentul tumorilor cerebrale, Ed. Academiei Române, București, 1993, 115-118

30. Kleinberg LR, Brain metastasis: A Multidisciplinary Approach, DemosMedical, New York,2009:1-27
31. Hayat MA. Tumor's of the central nervous system, vol.3 Brain Tumors, Ed. Springer, New York, 2011
32. Forsyth PA, Posner JB., Headaches in patients with brain tumors: a study of 111 patients, Neurology, 1993; 43:1678-83.
33. Taillibert S. Prise en charge des metastases du systeme nerveux central dans le cancer de sein, Ed. Medical education publishing, Boulogne-Billancourt,2008
34. Ziainia T, Resnik e, Hemiballismus and brain metastases from squamous cell carcinoma of the cervix, Gynecol Oncol, 1999;75:289-92
35. Findler G, Feinsod M, Lijovetzky G, Hadani M, Transient global amnesia associated with single metastasis in the non-dominant hemisphere, Case report, J of Neurosurgery, 1983;58:303-305
36. Gerber P. Brain tumors and epilepsy,
37. Black PM, Loeffler JS, Cancer of the nervous system, 2ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005:47-49
38. Menish PM, Principles and practice of neuro-oncology: A multidisciplinary approach
39. Arseni C., Constantinescu Al.I., Maretsis M, Semiologie neurochirurgicală, Ed. Didactică și pedagogică, București,1977
40. Sighvatsson V, Ericson K, Tomasson H, Optimising contrast-enhanced cranial CT for detection of brain metastases, Acta Radiologica, 1998;39:718-722
41. Hayman LA, Evans RA, Hinck VC, Delayed high iodine dose contrast computed tomography. Radiology ,1980;136:677-684
42. Shalen PR, Hayman LA, Wallace S, Handel SF, Protocol for delayed contrast enhancement in computed tomography of cerebral neoplasia. Radiology, 1981, ,139:397-402.
43. Garg RK, Sinha MK, Multiple ring-enhancing lesion of the brain, J Postgrad Med, 2010; 56:307-316
44. Fink KR, Fink RJ, Imaging of brain metastases, Surg Neurol Int, 2013, 4:209
45. Sze G, Johnson C, Kawamura Y et al. Comparison of single and triple –dose contrast material in the MR screening of brain metastases. ANJR Am J Neuroradiol 1998;19:821-828
46. Akeson P, Larsson EM, Kristoffersen DT, Jonsson E, Holtas S, Brain metastases-comparison of gadodiamide injection-enhanced MR imaging at standard and high dose, contrast-enhanced CT and non-contrast-enhanced MR imaging. Acta Radiol 1995;36:300-6

47. Baleriaux D, Colosimo C, Rusalleda J, Korves M, Schneider G, Bohndorf K, et al. Magnetic resonance imaging of metastatic disease to the brain with gadobenate dimeglumine, *Neuroradiology* 2002;44:191-203.
48. Runge VM, Kirsch JE, Burke VJ, Price AC, Nelson KL, Thomas GS, et al. High-dose gadoteridol in MR imaging of intracranial neoplasm. *J Magn Reson Imaging* 1992;2:9-18.
49. Yuh WT, Fisher DJ, Runge VM, Atlas SW, Harms SE, Maravilla KR, et al. Phase III multicenter trial of high-dose gadoteridol in MR evaluation of brain metastases. *ANJR Am J Neuroradiol* 1994;15:1037-51.
50. Colosimo C, Rusalleda J, Korves M et al, Detection of intracranial metastases: a multicenter, inpatient comparison of gadobenate dimeglumide-enhanced MRI with routinely used contrast agents at equal dosage. *Invest Radiol* 2001;36:72-81
51. Hakyemez B, Erdogan C, Bolca N, Yildirim N, Gokalp G, Parlak M. Evaluation of different cerebral mass lesions by perfusion-weighted MR imaging. *J Magn Reson Imaging*,2006;24:817-24.
52. Hakyemez B, Erdogan C, Gokalp G, Dusak A, Parlak M. Solitary metastases and high-graded gliomas: Radiological differentiation by morphometric analysis and perfusion-weighted MRI. *Clin Radiol* 2010;65:15-20
53. Kremer S, Grand S, Berger F, Hoffman D, Pasquier B, Remy C, Benabid AL, Bas JF. Dynamic contrast-enhanced MRI: differentiating melanoma and renal carcinoma metastases from high-grade astrocytomas and other metastases, *Neuroradiology*, 2003;45:44-49
54. Al-Okaili RN, Krejza J, Wang S, Woo JH, Melhem ER, Advanced MR imaging techniques in the diagnosis of intraaxial brain tumors in the adults. *Radiographics*,2006;26:S173-89
55. Nadal Desbarats L, Herlidou S, de Maco G, Gondry-Jouet C, Le Gars D, Deramond H, et al. Differential MRI diagnosis between brain abscesses and necrotic or cystic brain tumors using the apparent diffusion coefficient and normalized diffusion-weighted images. *Magn Reson Imaging* 2003;21:645-50.
56. Chiang IC, Kuo YT, Lu CY, Yeung KW, Lin WC, Sheu FO, et al. Distinction between high-grade gliomas and solitary metastases using peritumoral 3-T magnetic resonance spectroscopy, diffusion, and perfusion imaging. *Neuroradiol*,2004;46:619-27.
57. Calli C, Kitis O, Yuntun N, Yurtseven T, Islekel S, Akalin T. Perfusion and diffusion MR imaging in enhancing malignant cerebral tumors. *Eur J Radiol* 2006;58:394-403.

58. Hayashida Y, Hirai T, Morishita S, Kitajima M, Murakami R, Korogi Y, et al. Diffusion-weighted imaging of metastatic brain tumors: Comparison with histologic type and tumor cellularity. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:1419-25.
59. Duygulu G, Ovali GY, Calli C, Kitis O, Yuntun N, Akalin T, et al. Intracerebral metastasis showing restricted diffusion: correlation with histopathologic findings. *Eur J Radiol* 2010;74:117-20.
60. Byrnes N, Barrick TR, Bell BA, Clark CA. Diffusion tensor imaging discriminates between glioblastomas and cerebral metastases in vivo. *NMR Biomed* 2011;24:54-60
61. Lu S, Ahn D, Johnson G, Cha S. Peritumoral Diffusion tensor imaging of high-graded gliomas and metastatic brain tumors. *ANJR Am J Neuroradiol* 2003;24:937-41
62. Tsuchiya K, Fujikawa A, Nakajima M, Honya K. Differentiation between solitary brain metastasis and high-graded glioma by diffusion tensor imaging. *Br J Radiol* 2005;78:533-7.
63. Dănăilă L, Adam D, Sinteze neurochirurgicale, Ed. Ceres, București, 2001
64. Law M, Cha S, Knopp EA, Johnson G, Arnett J, Litt AW, High-grade gliomas and solitary metastases: differentiation by using perfusion and proton spectroscopic MR imaging. *Radiology* 2002;222:715-721
65. Mehndiratta A, Giesel L Frederik, Brain tumor imaging, in *Diagnostic techniques and surgical management of brain tumors*, 22, 2011:28-39
66. Kruger S, Mottaghy FM, Buck AK, Maschke S, Kley H, Frechen D, et al. Brain metastases in lung cancer. Comparison of cerebral MRI and 18F-FDG-PET/CT for diagnosis in the initial staging. *Nuklearmedizin*, 2011;50:101-6
67. Al-Okaili RN, Krejza J, Wang S, Woo JH, Melhem ER, Advanced MR imaging techniques in the diagnosis of intraaxial brain tumors in the adults. *Radiographics*, 2006;26:S173-89
68. Nadal Desbarats L, Herlidou S, de Maco G, Gondry-Jouet C, Le Gars D, Deramond H, et al. Differential MRI diagnosis between brain abscesses and necrotic or cystic brain tumors using the apparent diffusion coefficient and normalized diffusion-weighted images. *Magn Reson Imaging* 2003;21:645-50.
69. Chiang IC, Kuo YT, Lu CY, Yeung KW, Lin WC, Sheu FO, et al. Distinction between high-grade gliomas and solitary metastases using peritumoral 3-T magnetic resonance spectroscopy, diffusion, and perfusion imaging. *Neuroradiol*, 2004;46:619-27.

70. Calli C, Kitis O, Yuntan N, Yurtseven T, Islek S, Akalin T. Perfusion and diffusion MR imaging in enhancing malignant cerebral tumors. *Eur J Radiol* 2006;58:394-403.
71. Hayashida Y, Hirai T, Morishita S, Kitajima M, Murakami R, Korogi Y, et al. Diffusion-weighted imaging of metastatic brain tumors: Comparison with histologic type and tumor cellularity. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:1419-25.
72. Chao ST, Suh JH, Raja S et al, The sensitivity and specificity of FDG pet in distinguishing recurrent brain tumor from radionecrosis in patients treated with stereotactic radiosurgery. *Int J Cancer* 2001;96:191-197.
73. Rohren DG, Provenzale JM, Barboriak DP, Coleman RE. Screening for cerebral metastases with FDG PET in patients undergoing whole-body staging of non-central nervous system malignancy. *Radiology* 2003;226:181-7
74. Kruger S, Mottaghy FM, Buck AK, Maschke S, Kley H, Frechen D, et al. Brain metastases in lung cancer. Comparison of cerebral MRI and 18F-FDG-PET/CT for diagnosis in the initial staging. *Nuklearmedizin*, 2011;50:101-6
75. Miron L, Miron I., Dănilă C., Marinca M., Dăscălescu A. *Terapia Oncologică opțiuni bazate pe dovezi*. Ed. Lucian Miron – Iași: Institutul European 2008; 524
76. Miron L, Miron I, Vasiliu L, *Metastaze cerebrale, Oncologie clinică*, Ed. Egal 2001: 1261-1265
77. Moga Șt A, *Metastaze cerebrale, Curs de Oncologie – partea specială*, Ed. Alma Mater, Sibiu 2007: 301-317
78. Einstein DB. Metastatic cancer in the central nervous system. The care of terminal patient. În: Chang AE, Ed. *Oncology – an evidence based approach*. Springer, New York: 2006: 1601-1611
79. Băjenaru O. Ghidul EFNS de diagnostic și tratament al metastazelor cerebrale: Raportul grupului de lucru al EFNS în Ghidurile de diagnostic și tratament în neurologie , Ed. a 2-a, rev și adăugită., București: Amaltea,2010:457-467
80. Glanz MJ, Cole BF, Fortyth P et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the quality Standards Subcommittee of American Academy of Neurology 2000; 54: 1886-1893
81. Kuijlen J, Teernstra O, Kessels A et al. Effectiveness of antiepileptic prophylaxis used with supratentorial craniotomies: a meta-analysis. *Seizure* 1996; 5: 291-298
82. Poreanu M, Moga Șt A, *Experiența compartimentului de radioterapie oncologică în tratamentul metastazelor cerebrale cu punct de plecare pulmonar*, Sibiul Medical;3 ; 2009:26-29

83. Postmus PE, Holthuis JJM, Haaxma-Reiche H et. al. Penetration of VP 16-213 into cerebrospinal fluid after high-dose administration. *J Clin Oncol* 1984;2,215-20.
84. Postmus PE, Haaxma-Reiche H, Sleijfer D Th et al. High-dose etoposide for brain metastases of small-cell lung cancer. A phase II study. *Br J Cancer* 1989;59,254-6
85. Rosner D, Nemoto T, Lane WW. Chemotherapy induces regression of brain metastases in breast carcinoma, *Cancer* 2006;58,832-837
86. Heon S, Yeap Y B, Linderman N, Joshi V et. Al. The Impact of initial Gefitinib or Erlotinib versus Chemotherapy on Central Nervous system progression in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations, 2012 *Cancer Res*;18:4406-14
87. See_Hoon L. Role of chemotherapy on brain metastases in Current and future management of brain metastasis, *Prog Neurol Surg Basel*, Karger, 2012; 25:110-114.
88. Agarwala SS, Kirkwood JM, Gore M, Dreno B et al. Temozolomide for the treatment of brain metastases associated with metastatic melanoma: a phase II study, *Journ of Clin Oncol*, 2004;22:2101-2107
89. Biasco G, Pantaleo M, Casadei S. Treatment of brain metastases of malignant melanoma with Temozolamide, *N Engl J Med* 2001;345:621-622
90. Lukas RV, Nicholas KM, Villflor V, Hoffman PC, Salgia R. Temozolamide and/or Erlotinib in the treatment of lung cancer patients with progressive central nervous system metastases, *J Neur Research*, 2012;2:1-9.
91. Craincross J, Posner J, The management of brain metastases in *Oncology of nervous system* Walker MD, Ed. *Oncology of the nervous system*, Ed. Martinus Nijhoff, Boston, 1983:342-377
92. Abrey LE, Mason WP, *Fast Facts - Brain Tumors*, Ed. Health press, Oxford, 2003:52-54
93. Antonadou D, Paraschevidis M, Sarris G et al. Phase II randomized trial of temozolomide and concurrent radiotherapy in patients with brain metastases, *J Clin Oncol* 2002;20:3644-50
94. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *New England Journal of Medicine*, 1990, 22;322:494-500
95. Al-Shamy G, Sawaya R. Management of brain metastases: the indispensable role of surgery. *J Neuro-oncol* 2009;92:275-82
96. Dănilă L., Rădoi M, Ciocan L, Ștefănescu F, *Tratamentul chirurgical al metastazelor cerebrale unice*, *Chirurgia* 2012;107:366-372

97. Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, Hess KR, Taylor SH. Reoperation for recurrent metastatic brain tumors. *J Neurosurg.*1995;83:600-4
98. Piper DR, Hess KR, Sawaya R. Role of surgery in the treatment of brain metastases in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 1997;4:481-90
99. Tătăranu L, Gogan M, Ciubotaru V, Dricu A, Endoscopia intracraniană. Aplicații. București:Ed. Didactică și Pedagogică;2009
100. White KT, Fleming TR, Laws ER Jr, Single metastasis to the brain. Surgical treatment in 122 consecutive patients. *Mayo Clin Proc.*1981;56:424-8
101. Brega K, Robinson WA, Winston K, Wittenberg W. Surgical treatment of brain metastases in malignant melanoma. *Cancer.* 1990;66:2105-10
102. Adam D, Multiple melanoma metastasis. Case report. *Chirurgia.* 2010;105:563-9
103. Patchell RA, The treatment of brain metastases. *Cancer Invest.*1996;14:169-177
104. Bindal AK, Sawaya R, Leavens ME, Surgical treatment of multiple brain metastases. *J. Neurosurg.*1993;79:210-216
105. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, Treatment of single brain metastases: radiotherapy or combined with neurosurgery? *Ann Neorol.*1993;33:583-590
106. Lang FF, Sawaya R, Surgical management of cerebral metastases. *Neurosurg Clin N Am.* 1996;7:459-484
107. Arseni C, Constantinescu A, Metastazele cerebrale și craniene, Cancerul sistemului nervos, Colecția enciclopedică oncologică, Institutul Oncologic Cluj Napoca:982;8:78-208
108. Soffieti R, Constanza A, Laguzzi E., et al. Radiotherapy and chemotherapy of brain metastases. *Journal of neuro-oncology* 2005;75:1-12
109. Nieder C, Schwerdtfeger K, Steudel WI, Schnabel K, Patterns of relapse and late toxicity after resection and whole-brain radiotherapy for solitary brain metastases, 1998, *Strahlenther Onkol* 174: 275-278
110. Eyre HJ, Ohlsen JD, Frank J, LoBuglio AF, McCracken JD, Weatherall TJ, Mansfield CM, Randomized trial of radiotherapy versus radiotherapy plus metronidazole for the treatment metastatic cancer to brain, A Southwest Oncology Group study, *J Neuro-oncol*, 1984;2:325-330
111. Order S, Hellman S., Von Essen FC et al. Improvement in quality of survival following whole-brain irradiation for brain metastases, *Radiol.*1968;91:149-153
112. Borgelet B., Gelbert R., Kramer S et al. The palliation of brain metastases, *Int. G. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1980;6:1-9

113. West J, Maor M. Intracranial metastases: behavioral patterns related to primary site and results of treatment by whole brain irradiation, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1980;6:11-15
114. Kurtz JM, Gelber R, Brady LW. Et al. The palliation of brain metastases in a favorable patient population: a randomized clinical trial by the radiation therapy oncology group, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1981;7:891-895
115. Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, Kassam A, Flickinger JC, Stereotactic surgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999;45:427-434.
116. 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
117. DeAngelis LM, Currie VE, Kim JH, Kroll G, O-Hehir MA, Farag FM, Young CW, Posner JB, The combined use of radiation therapy and lonidamine in the treatment of brain metastases, *J Neuro-oncol*, 1989;7:241-247
118. Komarnicky LT, Phillips TL, Martz K, Asbell S, Isaacson S, Urtasun R, A randomized phase III protocol for the evaluation of misonidazole combined with radiation in the treatment of patients with brain metastases, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991;20: 53-58
119. Phillips TL, Scott CB, Leibel SA, Rotman M, Weigensberg IJ, Results of a randomized comparison of radiotherapy and bromodeoxyuridine with radiotherapy alone for brain metastases: report of RTOG trial 89-05, 1995, *Int J Oncol Biol Phys*, 33: 339-348
120. Carde P, Timmerman R, Metha MP, Koprowski CD, Ford J, Tishler RB, Miles D, Miller RA, Renschler MF, Multicenter phase Ib/II trial of the radiation enhancer motefaxin gadolinium in patients with brain metastases, *J Clin Oncol*, 2001; 19:2074-2083
121. Shaw E, Scott C, Suh J, Kadish S, Stea B, Hackman J, Pearlman A, Murray K, Gaspar L, Metha M, Curran W, Gerber M, RSR13 plus cranial radiation therapy in patients with brain metastases: comparison with Radiation Therapy Oncology Group Recursive Partitioning Analysis brain Metastases Database, *J Clin Oncol*, 2003;21:2364-2371
122. Vines EF, Pechoux C, Arriagada R, Prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer, *Semin Oncol*, 2003;30:38-46

123. Pollock BE, Brown PD, Foote RI, Stafford SI, Schomberg PJ, Properly selected patients with multiple brain metastases may benefit from aggressive treatment of their intracranial disease, *J Neuro-oncol*, 2003;61:73-80
124. Iwadate Y, Namba H, Yamaura A, Significance of surgical resection for the treatment of multiple brain metastases, *Anticancer Res*, 2000;20:573-577
125. DeAngelis LM, Shapiro WR, Drug/Radiation interactions and central nervous system injury, In Gutin PH, Liebel SA, Sheline GE, eds. *Radiation injury to the nervous system*, New York, NY; Raven Press, 1991:361-382
126. Cox JD, Kian Ang K et al., *Radiation oncology: rationale, technique, results*, ed. Mosby, 2003:781-784
127. N.Salazar OM, Rubin P, Feldstein ML, et al. High dose radiation therapy in the treatment of malignant gliomas: final report, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1979;5:1733-1740
128. Meyers C, Smith J, Bezjak A, Neurocognitive Functions progressions in patients with brain metastases treated with whole brain radiation and motexafin gadolinium: results of a randomised phase III trial. *Journal of clinical oncology* 2004;22:157-165
129. DeAngelis LM, Delattre JY, Posner JB Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases, 1989, *Neurology* 39:789-796
130. Lutterbach J, Cyron D, Henne K, Oestertag C, Radiosurgery followed by planned observation in patients with one to three brain metastases, *Neurosurgery*, 2003;52:1066-1074
131. Swinson BM, Friedman WA, Linear accelerator stereotactic radiosurgery for metastatic brain tumors: 17 years of experience at the University of Florida, *Neurosurgery*, 2008;62:1018-1032
132. Andrew DW, Scott CB, Sperduto PW et al., Whole brain radiotherapy 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;1665-1672
133. Williams BJ, Suki D, Fox BD, Pelloski CE, Maldaun MV, Sawaya RE, Lang FF, Rao G, Stereotactic radiosurgery for metastatic brain tumors: a comprehensive review of complications, *J Neurosurg*, 2009; 111:439-448
134. Minniti G, Clarke E, Lanyetta G, Osti FM, Trasimeni G, Bozzao A, Romano A, Enrici MR, Stereotactic radiosurgery for brain metastases: analysis of outcome and risk of brain radionecrosis, *Radiat Oncol* , 2011;6:48

135. Gaspar L, Scott C, Rotmann M, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:745-751
136. Lutterbach J, Bartelt S, Stancu E, Guttenger R: Patients with brain metastases: hope for recursive partitioning analysis (RPA) class 3, *Radiotherapy Oncology* 2002;63:339-345
137. Nieder C, Mehta M, Prognostic indices for brain metastases –usefulness and challenges, *Radiat Oncol* 2009;4:10
138. Weltman E, Salvajoli JV, Brandt RA, et al. Radiosurgery for brain metastases: A score index for predicting prognosis, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;46:1155-1161
139. Lorenzoni J, Devrient D, Massager N, et al. Radiosurgery for treatment of brain metastases: Estimation of patients eligibly using three stratification sistem. *Int J Radiat Oncol Biol.Phys* 2004;60:218-224.
140. Devrient D, Lorenzoni J, Massager N, et al. Comparison between retrospective and prospective use of BSBM system's classification with 6 year follow up for patients with brain metastases treated by Leksell Gamma Knife radiosurgery, In 8th International Stereotactic Radiosurgery Society Congress, 2007 June 23-27, San Francisco, CA. Abstract OS 1-1-4
141. Sperduto PW, Berkley B, Gaspar LE, et al. A new prognostic index and comparison to three indices for patients with brain metastases: an analysis of 1960 patients in the RZOG database, *Int Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:510-514
142. 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 of Clin Oncol*, 2011;30:419-425
143. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau FD, Lai P, Sawaya RE Incidence Proportions of Brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System, *J of Clin Oncol*, 2004;22:2865-2872
144. Tsukada Y, Fouad A, Pickren JW, Central Nervous system metastasis from breast carcinoma. Autopsy study. *Cancer.*1983;52:2349-2354.
145. Kamby C, The pattern of metastases in human breast cancer: methodological aspects and influence of prognostic factors, *Cancer treat rev.* 1990;17:37-61
146. Ko FC, Liu JM; Chen WS, Chian JK, Lin TC, Lin JK. Risk and patterns of brain metastases in colorectal cancer:27-year experience. *Dis Colon Rectum.*1999;42:1467-1471

147. Floyd CE, Stirling CT, Cohn Jr. Cancer of the colon, rectum and anus:review of 1687 cases. *Ann Surg.*1966;163:829-837.
148. Hammoud MA, McCutcheon IE, Elsouki R, Schoppa D, Patt YZ. Colorectal carcinoma and brain metastases:distribution, treatment and survival. *Ann Surg Oncol.*1996;3:453-463
149. Gay PC, Litchy WJ, Cascacino TL, Brain metastases in hypernephroma. *J Neuro-oncol.* 1987;5:51-56
150. Yamanaha K, Gohji K, Hara I et al. Clinical Study of renal cell carcinoma with brain metastases.*Int J Urol.*1998;5:124-128
151. Seaman EK, Ross S, Sawczuk IS, High incidence of asymptomatic brain lesions in metastatic renal cell carcinoma. *J Neurooncol.*1995;23:253-256
152. Harada Y, Nonomura N, Kondo M et al. Clinical study of brain metastases of renal cell carcinoma.*Eur Urol.*1999;36:230-235
153. Sampson JH, Carter JH Jr, Friedman AH, Seigler HF. Demographics, prognosis and therapy in 702 patients with brain metastases from malignant melanoma. *J neurosurg.*1998;88:11-20
154. Nagy Viorica, Ghidurile terapeutice în practica medicală, Radioterapie și Oncologie Medicală 2001;7:400-402
155. Ciuleanu TE, Standarde, opțiuni, recomandări versus nivel de evidență și libertatea de decizie medicală, Radioterapie și Oncologie medicală, 2001;7,: 387-394
156. Witgert M, Meyers C. Neurocognitive and quality of life measures in patients with metastatic brain disease, *Neurosurgery Clin. of North America*,2011;22:79-85
157. Monaco EA 3rd, Faraji AH, Berkowitz O et al. Leukoencephalopathy after whole brain radiation therapy plus radiosurgery versus radiosurgery alone for metastatic lung cancer, *Cancer*,2013;119:226-32
158. Gondi V, Tolakanahalli MS, Tome WA. Hippocampal-sparing whole brain radiotherapy: A „how-to” technique, utilizing helical tomotherapy and LINAC-based intensity modulated radiotherapy, , *Int Radiat Oncol Biol Phys*,2010;78:1244-1252
159. Postmus PE, Holthuis JJM, Haaxma-Reiche H et. al. Penetration of VP 16-213 into cerebrospinal fluid after high-dose administration. *J Clin Oncol* 1984;2,215-20.
160. Postmus PE, Haaxma-Reiche H, Sleijfer D Th et al. High-dose etoposide for brain metastases of small-cell lung cancer.A phase II study. *Br J Cancer* 1989;59,254-6

161. Rosner D, Nemoto T, Lane WW. Chemotherapy induces regression of brain metastases in breast carcinoma, *Cancer* 2006;58:832-837
162. Heon S, Yeap Y B, Linderman N, Joshi V et. Al. The Impact of initial Gefitinib or Erlotinib versus Chemotherapy on Central Nervous system progression in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations, 2012 *Cancer Res*;18:4406-14
163. Agarwala SS, Kirkwood JM, Gore M, Dreno B et al. Temozolomide for the treatment of brain metastases associated with metastatic melanoma: a phase II study, *Journ of Clin Oncol*, 2004;22:2101-2107
164. Biasco G, Pantaleo M, Casadei S. Treatment of brain metastases of malignant melanoma with Temozolamide, *N Engl J Med* 2001;345:621-622
165. Lukas RV, Nicholas KM, Villflor V, Hoffman PC, Salgia R. Temozolamide and/or Erlotinib in the treatment of lung cancer patients with progressive central nervous system metastases, *J Neur Research*, 2012;2:1-9.
166. Pesce G, Klingbiel D, Stupp R et al. Outcome, quality of life and cognitive function of patients with brain metastases from non-small cell lung cancer treated with whole brain radiotherapy combined with gefitinib or temozolomide. A randomised phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer research (SAKK 70/03), *Europ J Cancer* 2012;48:377-84.
167. Salvati M, Scarpinati M, Orlando ER, Celli P, Gagliardi FM, Single brain metastases from kidney tumors. Clinico-pathologic considerations on a series of 29 cases. *Tumori*. 1992;78:392-4
168. Hammoud MA, McCutcheon IE, Elsouki R, Schoppa D, Patt YZ. Colorectal carcinoma and brain metastasis: distribution, treatment and survival. *Ann Surg Oncol*. 1996;3:453-63
169. Fadul C, Misulis KE, Wiley RG. Cerebellar metastases: diagnostic and management considerations. *J Clin Oncol*. 1987;5:1107-15