

---

REZUMAT AL TEZEI DE DOCTORAT

# Noi perspective în managementul metastazelor cerebrale

---

Doctorand: **Florin-Adrian Tofan**

---

Conducător de doctorat: **Prof. Dr. Ioan Ștefan Florian**

---



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA



# CUPRINSUL TEZEI DE DOCTORAT

<b>INTRODUCERE</b> .....	5
<b>1. Scurtă Descriere a Patologiei</b> .....	9
<b>2. Etiopatogeneză</b> .....	11
2.1. Implicații Genetice și Teorii Actuale Referitor la Metastazele cerebrale.....	11
2.2. Căi de diseminare și Mecanisme Specifice Tumorii .....	12
<b>3. Fiziopatologie</b> .....	15
3.1. Fiziopatologia Metastazelor cerebrale .....	15
3.2. Dinamica de Creștere și Micro-Mediul Tumoral .....	15
3.3. Alterarea Barierei Hemato-encefalice și Modificările vasculare....	16
3.4. Noi direcții de cercetare privind fiziopatologia metastazelor cerebrale.....	17
3.5. Răspunsul inflamator din Sistemul Nervos Central în cazul Metastazelor Cerebrale .....	17
<b>4. Epidemiologie</b> .....	19
4.1. Incidența Globală și Regională a Metastazelor Cerebrale .....	19
4.2. Factori de Risc și Predictivi ai Dezvoltării Metastazelor Cerebrale	20
<b>5. Stadializarea</b> .....	23
5.1. Analiza Structurării Recursive (RPA) și Clasificarea Specifică a Diagnosticului.....	23
5.2. Clasificarea Bazată pe Volumul și Localizarea Tumorii .....	23
5.3. Clasificarea Radiologică și Radiomică.....	23

<b>6. Evoluția Naturală și Tabloul Clinic.....</b>	<b>25</b>
6.1. Evoluția Clinică și Simptomele Metastazelor Cerebrale.....	25
6.1.1. Hemoragia Intracerebrală .....	25
6.1.2. Crizele Epileptice .....	25
6.1.3. Deficite neurologice focale .....	26
6.1.4. Creșterea Presiunii Intracraniene și Cefaleea .....	26
6.2. Factori de prognostic și Evoluția Naturală .....	26
6.2.1. Scorul de Performanță Karnofsky, Statusul Bolii Sistemice, Prezența Metastazelor Extracraniene .....	27
<b>7. Imagistica Metastazelor Cerebrale.....</b>	<b>29</b>
7.1 Rezonanța Magnetică Nucleară (RMN): Standardul de Aur.....	29
7.2 Tomografia Computerizată (CT): Rolul în Urgență, Acceabilitate și Dezvoltare .....	30
7.3 Tehnici Imagistice Avansate și Tomografia cu Emisie de Pozitroni: Perspective Moleculare și Funcționale .....	31
<b>8. Opțiunii Terapeutice în Metastazele Cerebrale .....</b>	<b>33</b>
8.1. Tratamentul Chirurgical .....	33
8.1.1. Practici Esențiale – Indicații Operatorii și Selectarea Pacienților	33
8.1.2. Leziune Unică versus Leziuni Multiple .....	33
8.1.3. Neuronavigația Intraoperatorie. Implicații Asupra Rezultatelor Terapeutice .....	34
8.2. Radioterapia.....	34
8.3. Tratamentul Sistemic și Agenții Moleculari Țintiți .....	35

---

<b>CONTRIBUȚIE PERSONALĂ .....</b>	<b>37</b>
<b>1. Ipoteza de Lucru și Obiective .....</b>	<b>39</b>
<b>2. Metodologie generală.....</b>	<b>41</b>
<b>3. Studiul 1: Tratatamentul Chirurgical al Metastazelor Cerebrale Multiple: Review Sistematic și Meta-analiza Prognosticului Funcțional și Rata de Supraviețuire a Pacienților .....</b>	<b>43</b>
3.1. Introducere .....	43
3.2. Ipoteza de lucru și obiective.....	44
3.3. Material și metodă.....	44
3.4. Rezultate.....	45
3.5. Discuții .....	53
3.6. Concluzii .....	56
<b>4. Studiul 2: Rezecția Chirurgicală Supramarginală a Metastazelor Cerebrale: Meta-analiză.....</b>	<b>59</b>
4.1. Introducere.....	59
4.2. Ipoteza de lucru și obiective.....	60
4.3. Material și metodă.....	60
4.4. Rezultate.....	62
4.5. Discuții .....	68
4.6. Concluzii .....	71
<b>5. Studiul 3. Analiza Detaliată a Managementului Metastazelor Cerebrale – Experiența Singulară a unui Centru de Neurochirurgie din Sud-Estul Europei.....</b>	<b>73</b>

5.1. Introducere .....	73
5.2. Ipoteza de lucru și obiective.....	73
5.3. Materiale și Metode .....	74
5.4. Rezultate.....	77
5.5. Discuții .....	87
5.6. Concluzii .....	92
<b>6. Discuții Generale.....</b>	<b>93</b>
<b>7. Originalitatea și contribuțiile inovative ale cercetării doctorale .....</b>	<b>95</b>
<b>REFERINȚE .....</b>	<b>97</b>

**Cuvinte cheie:** metastază cerebrală, tumoră cerebrală, rezecție chirurgicală, rezecție supramarginală, metastaze multiple, neuro-oncologie

## LISTA DE PUBLICAȚII

### Articole publicate *in extenso* ca rezultat al cercetării doctorale

1. **Tofan FA**, Florian ST, Massoud AT, Faur CI. Surgical Resection for Multiple Brain Metastasis – A Systematic Review and Meta-analysis of Functional and Survival Outcomes - Medicine and Pharmacy Reports Journal 2025. <https://doi.org/10.15386/mpr-2927>, BDI
2. **Tofan FA**, Florian ST, Massoud AT, Faur CI. Supramarginal Resection of Metastatic Brain Tumors: A Meta-Analysis Study. Medicina 2025, 61, 1446. <https://doi.org/10.3390/medicina61081446>, ISI IF 2,4
3. **Tofan FA**, Florian ST, Massoud AT, Faur CI. A Compressive Analysis of Management of Brain Metastasis - Experience from a South-Eastern European Neurosurgical Centre – În curs de publicare în Medicina conform medicina-3855390B, ISI IF 2,4

# INTRODUCERE

Metastazele cerebrale reprezintă leziuni tumorale maligne secundare ce au ca punct de plecare un cancer primar cu o localizare aflată la distanță în organism. Ele constituie cele mai frecvente tumori intracraniene la adulți depășind ca incidență toate tumorile cerebrale primare și odată cu dezvoltarea terapiilor sistemice ce au permis rate de supraviețuire mai lungi la pacienții cu un cancer sistemic, a devenit o patologie extrem de studiată în vederea optimizării tratamentului.

În ciuda efortului multidisciplinar susținut, metastazele cerebrale constituie una din cele mai mari provocări ale deceniului în curs și a căror abordare terapeutică necesită progrese ale inovației oncologice cât și perfecționarea tehnicilor neurochirurgicale.

## STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Metastazele cerebrale sunt leziuni maligne secundare ale Sistemului Nervos Central determinate de migrarea prin intermediul circulației sanguine a celulelor tumorale provenite din cancere primare sistemice și de colonizarea lor intracraniană. Ele reprezintă cele mai frecvente tumori intracraniene la adulți depășind ca incidență toate tumorile cerebrale primare. Estimările actuale sugerează că între 20% și 40% dintre pacienții cu o formă de cancer sistemic vor dezvolta metastaze cerebrale pe parcursul evoluției bolii, ceea ce se traduce prin apariția a sute de mii de cazuri noi anual la nivel mondial.

Odată cu progresele terapiilor sistemice, care au condus la prelungirea supraviețuirii pacienților diagnosticați cu un cancer sistemic (mamar, pulmonar, renal și melanom), SNC a devenit un loc unde boala metastatică devine frecvent elementul determinant al prognosticului. În consecință, metastazele cerebrale se prezintă astăzi drept una dintre provocările majore ale oncologiei și neurochirurgiei contemporane.

Din punct de vedere patologic, metastazele cerebrale se remarcă prin multiple trăsături specifice, ce le deosebesc net de tumorile primare ale creierului. Călea predominantă de diseminare a celulelor tumorale către creier este cea hematogenă, circulația arterială transportând celule maligne care se opresc în ariile cu ramificații vasculare pronunțate și modifică brusc structura acestora. Prin acest mecanism se explică faptul că metastazele prezintă o predilecție pentru joncțiunea dintre substanța cenușie și cea albă, fiind un loc unde îngustarea vaselor și turbulența fluxului sanguin favorizează depunerea celulelor tumorale.

Morfologic, metastazele cerebrale sunt de obicei leziuni bine delimitate, sferice sau ovoidale, înconjurate de edem vasogenic care de cele mai multe ori este mai extins decât masa tumorală propriu-zisă și care produce o mare parte din simptomatologia neurologică. Edemul peritumoral rezultă din afectarea barierei hematoencefalice indusă de infiltrarea tumorală, mecanism ce conduce la extravazarea proteinelor plasmatiche și a apei în compartimentul interstițial.

Din punct de vedere histologic, majoritatea metastazelor se evidențiază ca leziuni net delimitate care tind mai degrabă să comprime parenchimul cerebral înconjurător decât să îl infiltreze deși au fost documentate și invazii microscopice în țesuturile adiacente la aproximativ o treime dintre cazuri. Această particularitate a ridicat întrebări importante privind eficiența ablației intratumorale și a oferit fundamentul pentru luarea în considerare a tehnicilor de rezecție supramarginală. Clinic, manifestările metastazelor cerebrale depind de dimensiunea, numărul și localizarea acestora; cefaleea, crizele epileptice, deficitelile neurologice focale și declinul cognitiv fiind cele mai frecvente manifestări clinice.

În prezent, managementul metastazelor cerebrale devine personalizat cu ajutorul imagisticicii avansate, tehnicilor chirurgicale minim invazive, radioterapie (incluzând radioterapie stereotactică), și terapia sistemică adaptată exclusiv pe trasăturile moleculare ale tumorii. Acest model multidisciplinar, centrat pe pacient, este reflectat în ghidurile marilor societăți internaționale (NCCN, EANO, ASCO) și se preconizează că va continua să evolueze odată cu progresele imunoterapiei și ale oncologiei de precizie.

## CONTRIBUȚII PERSONALE

### **Studiul 1: Tratamentul Chirurgical al Metastazelor Cerebrale Multiple: Review Sistematic și Meta-analiza Prognosticului Funcțional și Rata de Supraviețuire a Pacienților**

**Scop / Obiective:** Acest review sistematic și meta-analiză își propune să clarifice incertitudinile rolului chirurgiei în metastazele cerebrale printr-o evaluare corespunzătoare a dovezilor clinice din literatura de specialitate și pentru a determina impactul tratamentului chirurgical asupra scorului de performanță Karnofsky, ratei de supraviețuire și mortalității în funcție de caracteristicile pacienților și de strategiile terapeutice utilizate.

#### **Material și metode:**

Analiza sistematică a fost realizată în concordanță cu standardele metodologice prevăzute de declarația PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses). Au fost considerate eligibile studiile care: (1) au inclus pacienți adulți ( $\geq 18$  ani) diagnosticați cu metastaze cerebrale multiple, indiferent de originea tumorii primare; (2) au evaluat managementul chirurgical al acestora, indiferent de tehnica utilizată; (3) au raportat cel puțin un rezultat clinic relevant; (4) au reprezentat articole de cercetare originală, sub forma studiilor randomizate controlate, cohortelor prospective sau retrospective. Studiile au fost excluse dacă: (1) au fost publicate într-o altă limbă decât engleza; (2) au inclus doar pacienți cu o singură metastază cerebrală; (3) au fost rezumate de conferință, rapoarte de caz, serii de cazuri, editoriale, comentarii, scrisori către editor sau articole de sinteză.

Căutarea studiilor relevante a inclus patru baze de date majore: Web of Science, PubMed, Scopus și Cochrane. Căutarea literaturii a fost efectuată pentru perioada 2023 – 1 septembrie 2024. Studiile identificate au fost inițial gestionate cu ajutorul programului EndNote X9 iar pentru aprecierea riscului de bias în studiile retrospective incluse a fost utilizată Scala Newcastle-Ottawa (NOS).

### **Rezultate:**

Această meta-analiză și review sistematic a inclus un număr total de 1010 pacienți provenind din opt studii și a vizat elucidarea rolului rezecției chirurgicale în managementul metastazelor cerebrale multiple. Studiul actual a investigat în mod particular influența chirurgiei atât asupra rezultatelor funcționale evaluate prin scorul de performanță Karnofsky (KPS) cât și asupra supraviețuirii totale.

Analiza gradului de ameliorare clinică imediată evidențiată printr-un KPS ridicat, a arătat o rată promițătoare de 46,3%.

Rezultatele meta-analizei noastre au indicat o rată a supraviețuirii totale medii (mOS) de 8,5 luni, ceea ce sugerează un avantaj modest dar cu implicații clinice semnificative ale tratamentului chirurgical pentru metastazele cerebrale multiple.

Rata mOS la un an a fost estimată la 45,9% însă cu variații notabile, de la 23,6% (Botta et al., 2023) până la 80,0% (Vanstraelen et al., 2023). Aceste diferențe pot fi atribuite accesului inegal la terapiile oncologice moderne precum și variațiilor privind utilizarea terapiilor adjuvante. Analiza ratelor de supraviețuire totală la doi ani a oferit o estimare cumulată de 24,4%, însă din nou cu valori divergente între studii. De asemenea, diferențele în abordarea chirurgicală (numărul de craniotomii efectuate, extensia rezecției și utilizarea neuronavigației sau a IRM intraoperator) pot explica variațiile observate.

Mortalitatea a variat considerabil între studiile analizate, reflectând eterogenitatea evoluțiilor clinice și a prognosticului la pacienții cu metastaze cerebrale multiple. Analiza cumulată a șase studii a evidențiat o rată globală a mortalității de 49% cu o variabilitate ridicată, explicabilă prin factori precum vârsta, comorbiditățile, tipul tumorii primare, gradul de afectare sistemică și accesul la tratamente adjuvante.

Rezultatele acestei analize au evidențiat un set de factori critici ce ar trebui să ghideze decizia chirurgicală și selecția pacienților. KPS preoperator se conturează drept un predictor esențial al ameliorării funcționale postoperatorii, argumentând utilizarea sa ca parametru central în evaluarea eligibilității pacienților pentru tratamentul chirurgical. Totodată, tipul histologic al cancerului primar și sensibilitatea sa intrinsecă la tratament exercită o influență majoră asupra supraviețuirii cu implicații directe asupra definirii strategiilor terapeutice și a opțiunilor de tratament adjuvant. În plus, caracteristicile individuale ale pacientului (vârsta, comorbiditățile și disponibilitatea tratamentului adjuvant) trebuie integrate cu atenție în procesul decizional terapeutic înainte de intervenția chirurgicală.

**Concluzii:**

În pofida constrângerilor legate de metodologia asociată meta-analizelor retrospective, concluziile noastre furnizează date relevante privind rolul rezecției chirurgicale în managementul metastazelor cerebrale multiple. Intervenția chirurgicală are potențialul de a oferi o ameliorare funcțională rapidă la un număr considerabil de pacienți contribuind la creșterea calității vieții, permițând astfel, accesul la terapii oncologice ulterioare.

Supraviețuirea pe termen lung poate fi optimizată prin integrarea tratamentului chirurgical cu terapii adjuvante adecvate — radioterapie, chimioterapie și terapii moleculare țintite; de asemenea, utilizarea medicinei personalizate ce include noi tehnici moleculare va duce la îmbunătățirea utilității clinice.

Pentru a determina cea mai bună abordare terapeutică ar trebuie să existe o implicare multidisciplinară. Viitoarele studii prospective multicentrice, care să includă criterii standardizate de selecție și evaluare, precum și date cu privire la rolul medicinei personalizate sunt indispensabile pentru definirea rolului optim al rezecției chirurgicale în această patologie complexă.

**Studiu 2. Rezecția Chirurgicală Supramarginală a Metastazelor Cerebrale: Meta-analiză**

**Scop / Obiective:** Standardul chirurgical recomandat pentru tratamentul acestor metastaze este rezecția totală macroscopică (GTR). Cu toate acestea, GTR izolată nu asigură întotdeauna un control terapeutic adecvat, deoarece resturile tumorale pot prezenta progresie locală și invazie în parenchimul adiacent. Obiectivul principal al acestui studiu este de a sintetiza datele actuale și de a realiza o comparație între rezultatele obținute prin rezecția totală macroscopică (GTR) și cele prin excizia supramarginală.

**Material și metode:**

Documentarea și desfășurarea prezentului review sistematic și meta-analiză s-au fundamentat pe principiile enunțate în declarația PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), urmând recomandările cuprinse în *Cochrane Handbook for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (Londra, Regatul Unit).

Cohorta a fost reprezentată de pacienți cu metastaze cerebrale unice sau multiple, indiferent de origine, care au fost supuși ablației supramarginale sau totale macroscopice, începând cu anul 2014. În analiză au fost admise studii observaționale și trialuri clinice care au raportat date privind supraviețuirea. Au fost excluse studiile care au inclus pacienți cu rezecție subtotală, precum și cele care au raportat rezultate ale rezecției chirurgicale fără subgrupare în funcție de amploarea rezecției. Totodată, au fost excluse rezumatele de conferințe, scrisorile către editor, rapoartele de caz și editorialele.

Procesul de căutare bibliografică a fost realizat în bazele de date electronice PubMed, Scopus, Cochrane Central Library și Web of Science (WOS).

Pentru fiecare studiu au fost extrase informații precum: numele primului autor, țara de proveniență, anul publicării, designul studiului, numărul de pacienți incluși, tipul intervenției chirurgicale, complicațiile postoperatorii și caracteristicile demografice (sex, vârstă). În plus, au fost prelucrate date privind rata de supraviețuire globală la 1 an, la 2 ani și frecvența recurenței locale a metastazelor cerebrale. Scala Newcastle–Ottawa a fost utilizată pentru a evalua calitatea cohortelor incluse. Potrivit metodologiei lui Egger și colaboratorii, biasul de publicare nu a putut fi analizat, întrucât niciunul dintre rezultatele incluse nu a reunit cel puțin 10 studii.

Analizele pe subgrupuri au fost realizate în funcție de procedura efectuată, respectiv rezecție supramarginală sau GTR. Pentru o vizualizare mai clară a datelor s-a utilizat un forest plot. A fost aplicat un model meta-analitic cu efecte aleatoare, întrucât există o eterogenitate clinică evidentă între studiile incluse, datorată variațiilor în protocoalele de intervenție, originea metastazelor și numărul metastazelor.

### **Rezultate:**

Căutarea inițială în bazele de date, desfășurată pentru perioada 2014–prezent, a identificat 896 de înregistrări. După excluderea referințelor duplicate, a articolelor de tip review, a scrisorilor și a rezumatelor prezentate la conferințe, 602 articole au rămas eligibile pentru screening la nivel de titlu și rezumat. Dintre acestea, 12 articole au trecut în etapa de evaluare a textului integral. În final, cinci studii au fost selectate pentru a fi incluse în analiza sistematică și meta-analiză.

Supraviețuirea globală a fost analizată la intervale de 1 și 2 ani. Rata de supraviețuire la 1 an a fost de 37,1% în lotul tratat prin rezecție totală macroscopică (GTR) și de 91,3% în lotul tratat prin rezecție supramarginală. La 2 ani, incidența supraviețuirii a fost de 21,26% pentru GTR și de 72,46% pentru rezecția supramarginală.

În studiul de față, am observat că rata recidivei locale la un an postoperator a fost de 57,69% în lotul pacienților tratați prin ablație totală macroscopică (GTR), față de 18,4% în lotul pacienților supuși celei supramarginale. Conform datelor raportate de Yoo și colaboratorii, incidența recidivei a fost semnificativ mai mică în grupul tratat prin ablație supramarginală (23,3%), comparativ cu grupul GTR (43,1%,  $p = 0,04$ ). În plus, autorii au raportat că supraviețuirea mediană, fără progresia metastazelor cerebrale, a fost de 7 luni, pentru lotul tratat prin rezecție totală macroscopică (GTR), comparativ cu 14 luni pentru lotul supus rezecției supramarginale.

Dincolo de localizarea tumorii la nivel cerebral, există mai mulți factori care pot influența rezultatele, cum ar fi stadiul cancerului, vârsta și comorbiditățile, numărul leziunilor și tipul tumorii primare. Mai mult, localizarea tumorii în zone critice s-a asociat cu rate mai ridicate de complicații. Prin urmare, decizia asupra abordării chirurgicale trebuie adaptată cu atenție, în funcție de starea pacientului.

**Concluzii:**

Ablația supramarginală reprezintă o abordare promițătoare în managementul metastazelor cerebrale. Aceasta a fost asociată cu o reducere a incidenței recidivei locale, precum și cu rate superioare de supraviețuire globală la 1 și 2 ani, comparativ cu GTR. Totuși, selecția pacienților trebuie realizată cu atenție, în funcție de riscurile și beneficiile specifice fiecărui caz, atunci când se optează pentru această tehnică.

**Studiul 3. Analiza Detaliată a Managementului Metastazelor Cerebrale – Experiența Singulară a unui Centru de Neurochirurgie din Sud-Estul Europei**

**Scop / Obiective:** Acest studiu își propune să prezinte experiența, monocentrică, derulate într-un serviciu de neurochirurgie din Europa de Sud-Est. Obiectivul principal a fost descrierea caracteristicilor demografice, clinice și cele legate de patologia tumorală metastatică la pacienții supuși intervenției chirurgicale. De asemenea, studiul a vizat identificarea factorilor predictivi pentru complicațiile postoperatorii, recurență, evoluția statusului funcțional și supraviețuirea globală. Din cercetările noastre, acesta este singura analiză cu un grad înalt de sensibilitate și specificitate realizată pe un lot mare de pacienți tratați chirurgical pentru metastaze cerebrale ce provin dintr-un singur centru din sud-estul Europei care a urmărit integrarea statusului clinic, funcțional și a factorilor de predicție legație de neuroanatomia pacienților din acesta zona geografică.

**Material și metode:**

Acest studiu de cohortă retrospectiv a fost realizat în cadrul Departamentului de Neurochirurgie al Spitalului Clinic Județean de Urgență Cluj, un centru neurochirurgical terțiar din sud-estul Europei. Studiul a fost realizat în concordanță cu prevederile Declarației de la Helsinki și a inclus toți pacienții adulți diagnosticați cu metastaze cerebrale și care au fost tratați prin rezecție chirurgicală în perioada cuprinsă între ianuarie 2012 și decembrie 2024.

Abordul chirurgical și gradul rezecției posibil au fost stabilite de echipa neurochirurgicală în funcție de datele imagistice preoperatorii și de statusul clinic al pacientului la momentul internării în spital. Extensia rezecției chirurgicale a fost apreciată intraoperator și ulterior confirmată imagistic prin efectuare unui CT cerebral cu administrare de substanță de contrast în primele 24 de ore postoperator. De menționat că evaluarea imagistică postoperator utilizând RMN, nu a fost posibilă de rutină datorită limitărilor tehnice existente la acel moment. Gradul rezecției chirurgicale a fost definit precum urmează:

- Ablația totală macroscopică (GTR): fără rest tumoral vizibil care să capteze substanță de contrast
- Ablația subtotală (STR): rest tumoral vizibil și care prezintă captare a substanței de contrast

*Evaluarea rezultatelor:*

- Complicații postoperatorii (neurologice sau sistemice) survenite în primele 30 de zile
- Recurență tumorală, definită radiologic prin recidivă loco-regională în zona de rezecție chirurgicală
- Status funcțional, evaluat prin Scorul de Performanță Karnofsky (KPS) (KPS >70 vs. KPS ≤70)
- Rata mortalității
- Rata de supraviețuire (OS), definită ca intervalul de timp dintre data intervenției neurochirurgicale și data decesului, indiferent de cauză, sau ultima evaluare clinică cunoscută pentru pacienții cenzurați
- Intervalul de apariție a recidivei (1–6 luni, 7–12 luni, 13–26 luni, ≥27 luni)

Rata de recidivă în urma ablației totale macroscopice (GTR) a fost definită ca recidiva locală în zona de rezecție chirurgicală confirmată prin investigațe radiologică. În vederea realizării analizei, pacienții au fost grupați în funcție de numărul recidivelor locale observate de-a lungul controalelor de specialitate (recidivă unică, multiple sau extinsă).

**Rezultate:**

Această analiză retrospectivă, ce a inclus pacienți operați pentru metastaze cerebrale prezintă o descriere detaliată a caracteristicilor demografice, anatomice și clinice și a urmărit să evalueze factorii predictivi ai complicațiilor, recurenței, independenței funcționale și supraviețuirii.

În total, 358 pacienți (vârsta mediană 65 de ani, IQR 56–72; 53,4% bărbați) au fost operați pentru metastaze cerebrale, carcinomul pulmonar fiind identificat drept principala tumoră primară (46,4%). Metastazele unice au predominat (87,4%), iar ariile cerebrale elocvente au fost implicate în 53,9% din cazuri.

Excizia totală macroscopică (GTR) a fost obținută în 93,9% dintre intervenții (336 pacienți) în timp ce rezecția subtotală nu s-a asociat cu o rată mai mică a complicațiilor postoperator. Referitor la acestea, 20,1% dintre pacienți au prezentat una sau mai multe complicații iar recidiva a fost observată în cazul a 10,9% dintre pacienți.

Analiza prin regresie logistică binară multivariată a demonstrat că un status funcțional preoperator favorabil (KPS >70) a constituit un factor independent protector față de complicațiile postoperatorii (OR = 0,05,  $p < 0,001$ ). GTR nu s-a dovedit a fi un factor predictiv semnificativ pentru complicațiile postoperatorii ( $p = 0,244$ ) sau pentru apariția recidivei (OR = 2,39,  $p = 0,413$ ).

În rândul celor 354 de pacienți pentru care au fost disponibile date, durata medie a supraviețuirii (mOS) a fost de 325 zile (IC 95%: 270–380) fără diferențe relevante în funcție de sex.

**Concluzii:**

Acest studiu retrospectiv demonstrează că ablația totală macroscopică (GTR) nu a constituit un factor predictiv independent pentru reducerea complicațiilor postoperatorii sau a recurenței. Tendința nesemnificativă spre o recurență crescută în grupul GTR ar putea fi explicată prin bias de selecție sau prin particularități ale biologiei tumorale. În schimb, statusul funcțional, implicarea regiunilor elocvente și vârsta s-au asociat independent cu rezultatele postoperatorii. Boala extracraniană a fost exclusă din analiza multivariată din cauza variației reduse.

Durata medie a supraviețuirii (mOS) a fost de 325 de zile și oferă un reper important pentru evaluarea pe termen lung a acestui lot de studiu. Aceste rezultate subliniază relevanța planificării chirurgicale personalizate și susțin dezvoltarea unor cercetări viitoare care să integreze variabile moleculare și terapeutice sistемice pentru a fundamenta o îngrijire neuro-oncologică cu adevărat personalizată.

## CONCLUZII GENERALE

Această lucrare combină 3 studii independente care urmăresc să evalueze rolul pe care tratamentul chirurgical și abordările specifice îl au în managementul metastazelor cerebrale. În ciuda limitărilor metodologice inerente ale studiilor retrospective, descoperirile colective contribuie cu câteva perspective importante.

În primul rând, rezecția chirurgicală este în continuare o resursă terapeutică fundamentală pentru gestionarea metastazelor cerebrale, în special pentru pacienții cu status funcțional favorabil, o boală sistemică controlată și extensie tumorală intracraniană limitată. În toate studiile analizate, intervenția chirurgicală a fost asociată în mod constant cu o ameliorare funcțională rapidă, o calitate a vieții îmbunătățită și cu facilitarea administrării terapierilor oncologice ulterioare. Cu toate acestea, la pacienții vârstnici și cei cu leziuni localizate infratentorial s-a demonstrat un risc postoperator mai mare, subliniind importanța selecției atente a pacienților la care se propune aceasta variantă terapeutică.

Rezecția chirurgicală supramarginală a apărut ca o strategie chirurgicală promițătoare. Comparativ cu ablația totală macroscopică (GTR), aceasta a fost asociată cu o recurență locală mai mică și rezultate superioare ale ratei de supraviețuire la unu respectiv la doi ani. Cu toate acestea, beneficiile aparent trebuie analizate în raport cu riscul chirurgical crescut, subliniind necesitatea aplicării individualizate a acestei abordări chirurgicale.

GTR în sine ca terapie singulară, nu a fost un indicator independent al reducerii ratei de apariție a recurențelor sau a complicațiilor postoperator. În schimb, rezultatele postoperatorii au fost determinate în principal de statusul funcțional (KPS), implicarea zonelor cerebrale elocvente și vârsta pacientului. Aceste constatări sugerează că decizia pentru un tratament chirurgical ar trebui să fie ghidată de un set mai larg de variabile

specifice pacientului și tipului histologic al tumorii, nu doar de gradul rezecției chirurgicale.

Împreună aceste trei studii, se evidențiază importanța integrării tratamentului chirurgical cu terapiile adjuvante moderne ce includ radioterapia, chimioterapia și agenții terapeutici țintiți în vederea optimizării prognosticului pe termen lung.

Durata medie a supraviețuirii pacienților incluși în studiul regional a fost de aproximativ 325 de zile reprezentând un punct de referință pentru evaluarea prognosticului în urma tratamentului chirurgical pentru viitoarele studii ce includ pacienții cu metastaze cerebrale.

Cercetările viitoare ar trebui să prioritizeze efectuarea de studii prospective, multicentrice, pentru a valida aceste observații și pentru a defini criteriile de selecție a pacienților. Totodată, includerea factorilor moleculari și sistemici ai patologiei tumorale cerebrale în noile scheme de terapie, va fi esențială pentru dezvoltarea și îmbunătățirea tratamentului neuro-oncologic personalizat ducând la rezultate favorabile ale evoluției pacienților cu metastaze cerebrale.

## **ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE ALE CERCETĂRII DOCTORALE**

Originalitatea acestei teze reiese din abordarea multivariată a implicațiilor rezecției chirurgicale ca parte principală a managementului terapeutic al pacienților diagnosticați cu metastaze cerebrale. Această integrare a datelor specifice existente în literatura de specialitate cu datele obținute în urma tratamentului chirurgical oferit pacienților în cadrul secției de Neurochirurgie a Spitalului Clinic Județean de Urgență din Cluj Napoca este extrem de importantă și cu implicații clinice vaste, permițându-ne să efectuăm analize solide multivariate asupra factorilor predictivi independenți ai evoluției funcționale, recurenței și OS la acești pacienți.

Unul din punctele forte ale acestei cercetări îl constituie cohorta numeroasă însumând 358 de pacienți tratați chirurgical pentru metastaze cerebrale provenind dintr-un singur centru neurochirurgical din Europa de Sud-Est — regiune insuficient reprezentată în literatura de specialitate.

Totodată am reușit prin meta-analiza efectuată, să oferim o evaluare amplă și sistematică a dovezilor existente privind utilitatea rezecției chirurgicale în tratamentul pacienților cu metastaze cerebrale multiple, incluzând un număr considerabil de cazuri și analizând parametri esențiali precum KPS și OS.

Un al merit esențial ale acestei cercetări bazate pe meta-analiză este faptul că reprezintă prima încercare sistematică de a sintetiza datele din literatura existente referitoare la managementul metastazelor cerebrale prin intermediul ablației supramarginale sau al ablației totale macroscopice (GTR). Structurarea analizei pe

subgrupuri ne-a permis să obținem date semnificativ statistic, omogene, oferind acestui studiu o mai mare specificitate și sensibilitate cu privire la concluziile formulate.

Studiul nostru a furnizat dovezi clare privind eficacitatea ablației supramarginale la pacienții cu metastaze cerebrale. Pacienții supuși ablației supramarginale au prezentat rate mai mari ale OS și totodată rate mai scăzute ale recurenței comparativ cu cei tratați prin GTR.

---

SUMMARY OF THE DOCTORAL THESIS

# New perspectives in the management of brain metastases

---

Doctoral candidate: **Florin-Adrian Tofan**

---

PhD Supervisor: **Prof. Dr. Ioan Ștefan Florian**

---



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

## TABLE OF CONTENTS

<b>INTRODUCTION</b> .....	5
<b>1. Brief Historical Overview</b> .....	9
<b>2. Etiopathology</b> .....	11
2.1. Genetic Implications and Current Theories in Brain Metastasis....	11
2.2. Tumor Specific Pathways and Mechanisms.....	12
<b>3. Pathophysiology</b> .....	15
3.1. Pathophysiology of Brain Metastasis .....	15
3.2. Growth Dynamics and Tumor Microenvironment.....	15
3.3. Blood–Brain Barrier Disruption and Vascular Changes .....	16
3.4. Future Directions in BM Pathophysiology Research .....	17
3.5. Neuroinflammation and Brain Metastasis .....	17
<b>4. Epidemiology</b> .....	19
4.1. Global and Regional Incidence of Brain Metastasis .....	19
4.2. Risk Factors and Predictors of Brain Metastasis Development .....	20
<b>5. Classification Systems</b> .....	23
5.1. Recursive Partitioning Analysis (RPA) and Diagnosis Specific Grading.....	23
5.2. Tumor Volume Based and Location Based Classifications .....	23
5.3. Radiologic Classifications and Radiomics .....	23

---

<b>6. Natural History and Clinical Presentation .....</b>	<b>25</b>
6.1. Clinical Course and Symptoms of Brain Metastasis .....	25
6.1.1. Intracranial Hemorrhage.....	25
6.1.2. Seizures.....	25
6.1.3. Focal Neurological Deficits.....	26
6.1.4. Raised Intracranial Pressure and Headache.....	26
6.2. Prognostic Factors and Natural Progression.....	26
6.2.1. Karnofsky Score, Systemic Disease Status, Extracranial Metastasis .....	27
<b>7. Imaging of Brain Metastasis.....</b>	<b>29</b>
7.1 Magnetic Resonance Imaging (MRI): The Gold Standard.....	29
7.2 Computed Tomography (CT): Emergency, Access, and Evolving Roles .....	30
7.3 Advanced Imaging Modalities and PET: Molecular and Functional Frontiers.....	31
<b>8. Treatment Methods for Brain Metastasis.....</b>	<b>33</b>
8.1. Surgical Management.....	33
8.1.1. Practice Essentials – Indications and Patient Selection.....	33
8.1.2. Solitary vs. Multiple Lesions.....	33
8.1.3. Intraoperative Navigation and Outcomes .....	34
8.2. Radiation Therapy .....	34
8.3. Systemic Therapy and Targeted Agents.....	35
<b>PERSONAL CONTRIBUTION.....</b>	<b>37</b>

---

<b>1. Work Hypothesis and Objectives .....</b>	<b>39</b>
<b>2. General Methodology .....</b>	<b>41</b>
<b>3. Study 1: Surgical Resection for Multiple Brain Metastases: A Systematic Review and Meta-analysis of Functional and Survival Outcomes.....</b>	<b>43</b>
3.1. Introduction.....	43
3.2. Working hypothesis and objectives .....	44
3.3. Materials and Methods.....	44
3.4. Results.....	45
3.5 Discussion .....	53
3.6 Conclusions.....	56
<b>4. Study 2: Supramarginal Resection of Metastatic Brain Tumors: A Meta-Analysis Study.....</b>	<b>59</b>
4.1. Introduction.....	59
4.2. Working hypothesis and objectives .....	60
4.3. Materials and Methods.....	60
4.4. Results.....	62
4.5. Discussion .....	68
4.6. Conclusions.....	71
<b>5. Study 3. A Comprehensive Analysis of the Management of Brain Metastases – Experience from a South-Eastern European Neurosurgical Centre .....</b>	<b>73</b>
5.1. Introduction.....	73
5.2. Working hypothesis and objectives .....	73

---

5.3. Materials and Methods.....	74
5.4. Results .....	77
5.5. Discussion .....	87
5.6. Conclusions .....	92
<b>6. General Conclusions.....</b>	<b>93</b>
<b>7. Originality and Innovative Contributions of the Thesis .....</b>	<b>95</b>
<b>REFERENCES.....</b>	<b>97</b>

**Key words:** metastază cerebrală, tumoră cerebrală, rezecție chirurgicală, rezecție supramarginală, metastaze multiple, neuro-oncologie

## LIST OF PUBLICATIONS

### Articles published in *extenso* to pertaining to doctoral research

1. **Tofan FA**, Florian ST, Massoud AT, Faur CI. Surgical Resection for Multiple Brain Metastasis – A Systematic Review and Meta-analysis of Functional and Survival Outcomes - Medicine and Pharmacy Reports Journal 2025. <https://doi.org/10.15386/mpr-2927>, BDI
2. **Tofan FA**, Florian ST, Massoud AT, Faur CI. Supramarginal Resection of Metastatic Brain Tumors: A Meta-Analysis Study. Medicina 2025, 61, 1446. <https://doi.org/10.3390/medicina61081446>, ISI IF 2,4
3. **Tofan FA**, Florian ST, Massoud AT, Faur CI. A Compressive Analysis of Management of Brain Metastasis - Experience from a South-Eastern European Neurosurgical Centre – În curs de publicare în Medicina conform medicina-3855390B, ISI IF 2,4

## INTRODUCTION

Brain metastases (BMs) are secondary malignant tumor lesions that have as their starting point a primary cancer with a distant location in the body. They represent the most common intracranial tumors in, surpassing the incidence of all primary brain tumors combined. Improved systemic control with chemotherapy, targeted agents, and immunotherapies has extended the lifespan of many cancer patients, thereby increasing the window of time in which CNS dissemination can occur. Consequently, the frequency of brain metastases has risen, and their management has become increasingly central in contemporary oncology.

These developments position brain metastases as a hallmark problem of the current decade, requiring not only oncological innovation but also neurosurgical refinement.

## CURRENT STATE OF KNOWLEDGE

Brain metastases (BMs) are secondary malignant lesions of the central nervous system that arise when tumor cells originating from systemic cancers spread hematogenously and colonize intracranial sites. They represent the most common intracranial tumors in adults, surpassing the incidence of all primary brain tumors combined. Contemporary estimates suggest that between 20% and 40% of patients with solid tumors will develop brain metastases during their disease course, translating into hundreds of thousands of new cases each year worldwide.

As systemic therapies continue to improve survival in patients with breast, lung, renal, and melanoma malignancies, the CNS has emerged as a sanctuary site where metastatic disease often becomes the limiting factor for prognosis. This trend has made brain metastases one of the defining oncological and neurosurgical challenges of the present decade.

From a pathological perspective, brain metastases display several distinctive features that differentiate them from primary brain tumors. Tumor cells most often reach the brain via hematogenous dissemination, with the arterial circulation transporting malignant emboli that arrest in regions of high vascular branching and abrupt caliber changes and that mechanism explains the predilection of metastases for the gray-white matter junction, where blood vessels narrow and turbulence favors cellular deposition.

Morphologically, brain metastases are usually well-circumscribed, spherical, or ovoid lesions surrounded by vasogenic edema, which is often more extensive than the tumor mass itself and accounts for much of the neurological symptomatology. Peritumoral edema arises from disruption of the blood-brain barrier by tumor infiltration, leading to leakage of plasma proteins and water into the interstitial space.

Histologically, most metastases appear as sharply demarcated lesions that displace, rather than infiltrate, the surrounding brain parenchyma, although microscopic invasion into adjacent tissue has been demonstrated in up to one-third of cases. This has raised important questions about the adequacy of purely intratumoral resection and has provided the rationale for considering supramarginal techniques. Clinically, the presentation of brain metastases depends on their size, number, and location. Headache, seizures, focal neurological deficits, and cognitive decline are the most frequent manifestations.

Currently, the management of brain metastasis is increasingly personalized with advanced imaging, minimally invasive surgical techniques, precise radiotherapy (STEREOTACTIC RADIOTHERAPY including SRS), and systemic therapy based solely on the molecular features of the tumor. This model of multidisciplinary and patient centred care is evident in data from major society guidelines (NCCN, EANO, ASCO), and is poised to change again with advances in immunotherapy and precision oncology.

## PERSONAL CONTRIBUTIONS

### **Study 1: Surgical Resection for Multiple Brain Metastasis – A Systematic Review and Meta-analysis of Functional and Survival Outcomes**

**Objectives:** This systematic review and meta-analysis aims to address this uncertainty by comprehensively evaluating the evidence to determine surgery's impact on KPS score, survival and mortality outcomes across diverse patient characteristics and treatment approaches.

#### **Materials and Methods:**

This systematic review and meta-analysis were performed according to the guidelines outlined in the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis (PRISMA) statement. Studies were considered eligible if they met the following criteria: (1) investigated adult patients ( $\geq 18$  years old) with multiple brain metastases (BMs), regardless of primary tumor origin; (2) focused on the surgical management of multiple BMs, including any surgical technique; (3) reported at least one relevant outcome measure; (4) were original research articles including randomized controlled trials, prospective, and retrospective cohort studies. Studies were excluded if they: (1) were published in a language other than English; (2) included patients with a single BM only; (3) were conference abstracts, case reports, case series, editorials, commentaries, letters to the editor, or review articles.

Our search for relevant studies encompassed four major databases: Web of Science, PUBMED, Scopus, and Cochrane. The literature search was conducted from 2023 till September 1st, 2024. Retrieved studies were initially managed using EndNote X9 reference management software and The Newcastle-Ottawa Scale (NOS).

**Results:**

This systematic review and meta-analysis, encompassing a substantial cohort of 1010 patients across eight studies, aimed to clarify the role of surgical resection in the management of patients with multiple brain metastases (BMs). This comprehensive review specifically focused on evaluating the impact of surgery on both functional outcomes, as measured by the KPS, and overall survival in this complex patient population.

The pooled analysis of immediate clinical improvement in KPS indicated a promising rate of 46.3%.

Our meta-analysis revealed a pooled mOS of 8.5 months, suggesting a modest but potentially meaningful survival benefit associated with surgery for multiple BMs.

The pooled one-year overall survival rate of 45.9% was characterized by significant variability. This wide range, with reported rates from 23.6% in Botta et al. (2023) to 80.0% in Vanstraelen et al. (2023). These differences can be attributed to unequal access to modern oncology therapy as well as variations in the use of adjuvant therapies. The analysis of two-year overall survival rates revealed a pooled estimate of 24.4% with a wide range of reported survival rates across studies. Variations in surgical approach (number of craniotomies performed, extent of resection and use of neuronavigation or intraoperative MRI) may explain the observed variations.

Overall mortality rates varied significantly across studies, highlighting the diverse clinical courses and prognoses of patients with multiple BMs. Our pooled analysis of six studies showed a high overall mortality rate of 49% with significant variability. This variation likely stems from factors such as patient age, comorbidities, primary tumor type, extent of systemic disease, and access to adjuvant treatments.

Our findings underscored several key factors to consider during surgical decision-making and patient selection. Our results indicate that preoperative KPS might be a major predictor of postoperative improvement, highlighting the potential benefits of using KPS as a criterion to assess patients' eligibility for surgery. Furthermore, we underscore the impact of the original tumor type and its inherent responsiveness to treatment on survival outcomes, which may potentially influence decisions regarding treatment protocols and adjuvant therapies. Also, the clinicians must consider the patient's characteristics, such as age and comorbidities, and the availability of adjuvant therapies, before deciding on surgery.

**Conclusion:**

Despite the limitations inherent in meta-analyses of retrospective studies, our findings provide valuable insights into the role of surgery in the management of multiple BMs. Surgical resection can lead to rapid functional improvement in a substantial proportion of patients, potentially enhancing their quality of life and facilitating further oncological treatment.

The integration of surgery with appropriate adjuvant therapies, including radiotherapy, chemotherapy, and targeted therapies, is essential for improving long-

term survival outcomes. Also using the precision medicine which include new molecular techniques will hopefully increase the clinical utility.

In order to determine the best treatment approach multidisciplinary discussions should be held. Future prospective, multi-center studies are needed to further refine patient selection criteria and investigate the role of personalized medicine in optimizing surgical outcomes for this complex patient population.

## **Study 2. Supramarginal Resection of Metastatic Brain Tumors: A Meta-Analysis**

**Objectives:** The typical recommended surgical therapy for metastases within the brain is gross total resection (GTR). Nevertheless, GTR solely may not always be adequate for disease management since remaining tumors can show local advancements and invasion. Consequently, the focus of this research is to summarize the current data and compare the outcomes of GTR and supramarginal resection.

### ***Materials and Methods:***

The documentation of this systematic review and meta-analysis was based on the 2020 statement of the Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) checklist guidelines, follow the methodology recommendation of the “Cochrane Handbook for Systematic Reviews and Meta-Analysis”(London, UK).

Our population of interest was patients with single or multiple brain metastases of any origin, who underwent either supramarginal resection or gross total resection since 2014. Observational studies or trials that reported survival outcomes were included. We excluded studies that included patients with only subtotal resection, or studies that reported outcomes of surgical resection without subgrouping according to the extent of the resection. In addition, conference abstracts, letters to the editor, case reports, and editorials were excluded.

We searched the electronic databases of PubMed, Scopus, Cochrane Central Library, and Web of Science (WOS).

We extracted the data from each study, including the first author’s last name, country, year of publication, study design, sample size, procedure, post-operative complications, and demographic details (such as sex and age). In addition, we extracted the results of 1year of overall survival, 2 years of overall survival, and the incidence of local recurrence of brain metastases.

The New Castle Ottawa scale was used to assess the quality of the included cohorts. According to Egger et al., publication bias could not be assessed since no outcome included at least 10 studies.

Subgroup analyses were performed according to the procedure undertaken, whether supramarginal resection or GTR. A forest plot approach was used for better visualization of data. A random-effect meta-analysis model was applied since there was apparent clinical heterogeneity in the included studies due to variations in intervention protocols, origin of metastases, and number of metastases.

**Results:**

An initial database search from 2014 till now retrieved 896 results. After the removal of duplicated references, reviews, letters, and conference abstracts, 602 articles remained for screening by title and abstract. A total of 12 articles were passed for full-text screening. Eventually, five studies were included for systematic review and meta-analysis.

The overall survival was assessed in this study at 1 and 2 years. The incidence of 1-year survival among the GTR group was 37.1%, whereas the supramarginal resection group showed an incidence of 91.3%. The incidence of 2-year survival among the GTR group was 21.26%, whereas the supramarginal resection group showed an incidence of 72.46%.

In this research, we discovered that the incidence of local recurrence after one year from the operation among the GTR group was 57.69%, whereas the supramarginal resection group showed an incidence of 18.4%. In agreement with our results, Yoo et al. have reported that the incidence of recurrence was significantly lower among patients who were treated by supramarginal resection (23.3%), as compared to the incidence of survival among the GTR group (43.1%,  $p = 0.04$ ). Furthermore, they observed that the average survival time without further advancement in the brain metastases was 7 months among the GTR group compared to 14 months among the supramarginal resection group.

Beyond the tumor location in the brain, several other factors could affect the outcomes of patients undergoing resection of metastatic brain tumors, including the stage of cancer, patients' age and co-morbidities, the number of lesions, and the primary tumor type. Furthermore, the tumor site in critical areas was associated with higher rates of complications. Thus, the decision of the surgical approach should be carefully tailored according to the patient's condition.

**Conclusions:**

Supramarginal resection is a promising approach for the management of brain metastases. It was associated with an improved local recurrence incidence as well as better 1- and 2-year overall survival rates when compared to GTR. However, careful patient selection should take place based on the potential risks and benefits of each case when selecting this technique.

**Study 3. A Comprehensive Analysis of the Management of Brain Metastases – Experience from a South-Eastern European Neurosurgical Centre**

**Objectives:** This study aims to present the in-depth of a monocentric experience from a neurosurgery service in South-Eastern Europe. The primary objectives of this study were to describe the demographic, clinical and tumor-related characteristics of patients treated surgically for brain metastasis. In addition, this study aimed to characterize predictors of postoperative complications, recurrence, functional

outcomes, and overall survival. To our knowledge, this is the only single-center big cohort of surgically treated brain metastases reported from South-Eastern Europe, and it integrates clinical, functional, and anatomical predictors with propensity score-based sensitivity analysis, providing insights from an underrepresented region.

### ***Materials and Methods:***

This retrospective cohort study was conducted at the Neurosurgery Department of the Cluj County Emergency Clinical Hospital, a tertiary neurosurgical centre in South-Eastern Europe. This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and included all adult patients who underwent surgical resection for brain metastases between January 2012 and December 2024.

Based on preoperative imaging and patient condition, the neurosurgical team determined the surgical approach and extent of resection. The extent of resection was defined intraoperatively and confirmed radiologically by contrast-enhanced CT obtained within 24 hours postoperatively. Early postoperative MRI was not available as part of routine practice during the study period. The extent of resection was defined as this:

- Gross Total Resection (GTR): no residual enhancing tumour
- Subtotal Resection (STR): residual enhancing tumour present

Outcomes evaluation:

- Post-operative complications (neurological or systemic within 30 days)
- Recurrence (local radiographic recurrence at the resection site)
- Functional status, measured using KPS, categorised as  $>70$  vs.  $\leq 70$
- Mortality
- Overall survival (OS) was defined as the interval between the date of neurosurgical resection and the date of death from any cause or the last known follow-up for censored patients
- Recurrence intervals (1–6, 7–12, 13–26,  $\geq 27$  months).

Gross total resection rates recurrence was defined as local radiographic recurrence at the resection cavity. For analysis, patients were further stratified according to the number of local recurrences observed during follow-up (single, multiple, or extensive).

### ***Results:***

This retrospective study included patients who underwent resection of brain metastasis. It presents a detailed account of demographic, anatomical, and clinical features, and characterises predictors of complications, recurrence, functional independence, and survival.

A total of 358 patients (the median age of 65, IQR 56–72; 53,4% male) underwent surgical resection for brain metastases, with pulmonary carcinoma being the most

common primary tumour (46.4%). Most patients had solitary metastases (87.4%), and eloquent brain regions were involved in 53.9% of cases.

Gross Total Resection (GTR) was achieved in 93.9% of patients (336 patients), while SubTotal Resection (STR) was not significantly associated with fewer complications (OR = 0.48,  $p = 0.244$ ). Regarding this, 20.1% experienced postoperative complications, and recurrence occurred in 10.9%.

We conducted multivariable binary logistic regression models to identify independent predictors for post-operative complications. Higher functional status (KPS >70) was strongly protective (OR = 0.05;  $p < 0.001$ ) but GTR were not significant neither for recurrence (OR = 2.39,  $p = 0.413$ ).

Three hundred fifty-four patients with survival data, median overall survival (OS) was 325 days (95% CI: 270–380). OS did not meaningfully differ by sex.

### **Conclusions:**

This retrospective cohort study demonstrates that gross total resection (GTR) was not independently associated with lower postoperative complication rates or reduced recurrence. The observed non-significant trend toward higher recurrence in the GTR group may reflect selection bias or tumour biology. In contrast, functional status, eloquent zone involvement, and age were independently correlated with postoperative outcomes. Although GTR appeared associated with lower postoperative mortality, this finding was based on very few deaths and should be interpreted with caution.

Median overall survival (OS) was 325 days, providing a reference point for long-term outcomes in this regional cohort. These findings underscore the importance of individualized surgical planning and support future research integrating molecular and systemic treatment variables to guide personalized neuro-oncologic care.

## **GENERAL CONCLUSIONS**

This paper combines 3 independent studies that aim to evaluate the role of surgical treatment and specific approaches in the management of brain metastases. Despite the methodological limitations inherent in retrospective studies, the collective findings contribute several important insights.

First, surgical resection remains a fundamental therapeutic resource for the management of brain metastases, especially for patients with favorable functional status, controlled systemic disease, and limited intracranial tumor extension. In all studies reviewed, surgery was consistently associated with rapid functional improvement, improved quality of life, and facilitation of subsequent oncological therapies. However, elderly patients and those with infratentorial lesions have been shown to have a higher postoperative risk, emphasizing the importance of careful selection of patients for whom this therapeutic option is proposed.

Supramarginal surgical resection has emerged as a promising surgical strategy. Compared with gross total resection (GTR), it has been associated with lower local recurrence and superior one- and two-year survival outcomes. However, the apparent benefits must be weighed against the increased surgical risk, highlighting the need for individualized application of this surgical approach.

GTR alone was not an independent predictor of reduced recurrence or postoperative complications. Instead, postoperative outcomes were determined primarily by functional status (KPS), involvement of eloquent brain areas, and patient age. These findings suggest that the decision for surgical treatment should be guided by a broader set of patient-specific variables and tumor histology, rather than by the extent of surgical resection alone.

Together, these three studies highlight the importance of integrating surgical treatment with modern adjuvant therapies including radiotherapy, chemotherapy and targeted therapeutic agents in order to optimize long-term prognosis.

The median survival time of patients included in the regional study was approximately 325 days, representing a reference point for evaluating the prognosis following surgical treatment for future studies including patients with brain metastases.

Future research should prioritize conducting prospective, multicenter studies to validate these observations and to define patient selection criteria. At the same time, the inclusion of molecular and systemic factors of brain tumor pathology in new therapy regimens will be essential for the development and improvement of personalized neuro-oncological treatment leading to favorable outcomes in patients with brain metastases.

## **ORIGINALITY AND INNOVATIVE CONTRIBUTIONS OF DOCTORAL RESEARCH**

The originality of this thesis stems from the multivariate approach to the implications of surgical resection as a main part of the therapeutic management of patients diagnosed with brain metastases. This integration of specific data existing in the specialized literature with data obtained following surgical treatment provided to patients in the Neurosurgery Department of the County Emergency Hospital in Cluj Napoca is extremely important and has broad clinical implications, allowing us to perform robust multivariate analyses on independent predictive factors of functional evolution, recurrence and OS in these patients.

One of the strengths of this research is the large cohort totaling 358 patients surgically treated for brain metastases from a single neurosurgical center in South-Eastern Europe — a region insufficiently represented in the specialized literature.

At the same time, we managed, through the meta-analysis performed, to provide a broad and systematic evaluation of the existing evidence regarding the utility of

surgical resection in the treatment of patients with multiple brain metastases, including a considerable number of cases and analyzing essential parameters such as KPS and OS.

Another essential merit of this meta-analysis-based research is the fact that it represents the first systematic attempt to synthesize data from the existing literature regarding the management of brain metastases by means of supramarginal ablation or gross total ablation (GTR). Structuring the analysis by subgroups allowed us to obtain statistically significant, homogeneous data, giving this study greater specificity and sensitivity regarding the conclusions formulated.

Our study provided clear evidence regarding the efficacy of supramarginal ablation in patients with brain metastases. Patients undergoing supramarginal ablation presented higher OS rates and also lower recurrence rates compared to those treated by GTR.