

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Neurocirurgia

Metástases Cerebrais:

Estudo retrospectivo da série cirúrgica do

Hospital de Santa Maria (CHLN)

Eduardo Raimundo da Silva Bento

Julho'2018



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Neurocirurgia

Metástases Cerebrais:

Estudo retrospectivo da série cirúrgica do

Hospital de Santa Maria (CHLN)

Eduardo Raimundo da Silva Bento

Orientado por:

Prof.ª Doutora Cláudia Maria de Coelho Faria

Julho'2018

Resumo

A metastização cerebral em doentes com cancro tem importância clínica devido à mortalidade e morbilidade que lhe estão associadas. A sua incidência tem aumentado devido à maior acessibilidade a exames complementares de diagnóstico como a Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e ao maior controlo da doença sistémica. O tratamento das metástases cerebrais pode incluir remoção cirúrgica, radioterapia e/ou radiocirurgia, de acordo com as características das lesões. Neste estudo retrospectivo analisou-se uma população de 126 pacientes com metástases cerebrais oriundas de vários tumores primários, submetidos a tratamento neurocirúrgico entre 1995 e 2013 no Hospital de Santa Maria do Centro Hospitalar Lisboa Norte (CHLN). Efetuou-se uma caracterização demográfica da população, avaliando o tipo de tratamento efetuado e a sobrevida dos doentes. Os resultados foram comparados com outras séries internacionais publicadas. No futuro, será necessária a realização de estudos em amostras populacionais mais alargadas, incluindo estudos moleculares para os marcadores mais comuns dos tumores primários.

Palavras-chave: metástases cerebrais; epidemiologia; tratamento cirúrgico; prognóstico.

O trabalho final exprime a opinião do autor e não da FML.

Abstract

Brain metastases in cancer patients have clinical relevance due to their associated morbidity and mortality. Its incidence has been increasing due to the increased accessibility of imaging techniques, such as Magnetic Resonance Imaging (MRI) and the higher control of systemic disease. The treatment of brain metastases can include surgical resection, radiotherapy and/or radiosurgery, according to the characteristics of the lesions. In this retrospective study, we have analysed a population of 126 patients diagnosed with brain metastases from diverse primary origins, submitted to surgical resection between 1995 and 2013 at Hospital de Santa Maria in Centro Hospitalar Lisboa Norte (CHLN). We have characterised the demographics of the population, analysed the type of treatment and the patients' survival. Our results were compared with other international published series. In the future, studies with larger cohorts of patients will be needed, including molecular studies for the most common markers of each primary tumour.

Key words: brain metastases; epidemiology; surgical treatment; prognosis.

This article expresses the author's opinion and not the opinion of the Faculty of Medicine of
Lisbon.

Índice

1. Introdução.....	6
2. Métodos	10
3. Resultados.....	11
3.1. Caracterização da Amostra	11
3.2. Relação Entre Parâmetros.....	16
3.2.1. Idade	16
3.2.2. Ano da cirurgia.....	17
3.2.3. Intervalo entre o diagnóstico do tumor primário e a cirurgia à metástase cerebral ...	18
3.2.4. Extensão da remoção	19
3.2.5. Localização da metástase.....	19
3.2.6. Tumor primário de origem.....	20
3.2.7. Metástases múltiplas.....	21
3.2.8. Marcadores imunohistoquímicos	23
4. Discussão	27
4.1. Discussão dos resultados	27
4.1.1. Idade e sexo.....	27
4.1.2. Ano da cirurgia e dimensão das metástases.....	27
4.1.3. Extensão da remoção cirúrgica	27
4.1.4. Localização das metástases.....	28
4.1.5. Tumor primário de origem.....	28
4.1.6. Marcadores imunohistoquímicos	29
4.2. Limitações do estudo.....	30
4.3. Conclusão.....	30
5. Agradecimentos	31
6. Bibliografia.....	32
7. Anexos.....	36

1. Introdução

De acordo com o relatório de 2016 do Instituto Nacional de Estatística acerca das causas de morte em Portugal, os tumores malignos causaram a morte de 27 357 indivíduos, representando 24,7% da mortalidade no país e a segunda causa de morte mais frequente naquele ano, depois das doenças do aparelho circulatório. Destes indivíduos, 74% tinha mais de 65 anos e a maior parte era do sexo masculino (para cada 147,5 homens que morreram devido a neoplasia, 100 mulheres faleceram pela mesma causa). A área metropolitana de Lisboa foi a região do país onde se registaram mais óbitos por neoplasia (27,5% das causas de morte) [1].

Os tumores do Sistema Nervoso Central (SNC) têm importância clínica, na medida em que são comuns na população geral e manifestam uma apresentação variável, sendo o diagnóstico por vezes tardio pela presença de sintomas inespecíficos iniciais. O tratamento destes tumores, assim como das suas complicações, exige uma cooperação multidisciplinar, envolvendo diferentes especialidades como sejam a neurocirurgia, a oncologia médica, a radio-oncologia, a medicina geral e familiar, entre outros. Trata-se, portanto, duma situação complexa que exige atenção dos clínicos [2].

As metástases do SNC apresentam globalmente uma prevalência de cerca de 8,5-9,6% em pacientes com neoplasias (10 vezes mais comum do que os tumores primários do SNC), apesar da sua verdadeira prevalência ser provavelmente superior ao reportado, devido a metástases assintomáticas não detetadas e a metástases sintomáticas que não foram reportadas em pacientes com doença metastática difusa [3,4]. Assim, até 40% dos pacientes neoplásicos poderá vir a desenvolver doença metastática do SNC [5]. Antecipa-se que a prevalência destes tumores aumente nos próximos anos, uma vez que as incidências reportadas mais recentemente têm aumentado, também como consequência de uma crescente acessibilidade aos exames complementares de diagnóstico, nomeadamente à Ressonância Magnética Nuclear (RMN). Por outro lado, a incidência das neoplasias primárias que frequentemente metastizam para o SNC, como o carcinoma do pulmão e o melanoma maligno, têm tido tendência para aumentar [3,6,7].

As origens mais comuns das metástases cerebrais são, por ordem decrescente de frequência, carcinoma do pulmão, carcinoma da mama, melanoma maligno, neoplasia renal e neoplasia colorretal [7]. Os tumores primários associados a metástases cerebrais têm variado com o passar das décadas, refletindo a incidência das neoplasias e variações das taxas de mortalidade [3].

A sintomatologia clínica varia de acordo com a localização do tumor, podendo haver defeitos neurológicos focais (como hemiparésia, afasia e defeito de campo visual), convulsões, sinais e sintomas de aumento de pressão intracraniana (náuseas, vômitos e cefaleias), alterações cognitivas, ataxia, entre outros [4,7,8]. Tsao *et al.* reportaram que 80% das metástases cerebrais eram supratentoriais, 15% eram do cerebelo e 5% do tronco cerebral [9]. As metástases hemorrágicas têm uma apresentação clínica aguda, e são geralmente provenientes de melanoma, carcinoma de células renais, carcinoma da tireóide e coriocarcinoma. A hemorragia intraparenquimatosa pode ocultar o tumor na sua apresentação inicial e adiar o diagnóstico clínico [7,10,11]. As metástases cerebrais únicas ocorrem em metade dos casos e têm como origem mais comum mama, rim, cólon e tireóide. As metástases múltiplas são mais frequentemente originárias de pulmão ou melanoma [11].

A Tomografia Axial Computorizada (TAC) é a primeira linha em termos de exame de imagem para pacientes com sintomas neurológicos, devido à sua facilidade de acesso e boa tolerância, permitindo excluir situações urgentes, como hemorragia, hidrocefalia ou efeito de massa significativo [11]. O *gold standard* para a neuroimagiologia diagnóstica das metástases cerebrais é a RMN com contraste [2]. As metástases cerebrais são evidenciadas por exames contrastados devido à disrupção da barreira hematoencefálica [7]. Por vezes, as metástases cerebrais têm características semelhantes aos tumores primários do SNC (como por exemplo necrose central) e é difícil a sua distinção. A RMN com espectroscopia e estudo de difusão ajudam na distinção entre tumor secundário e outras lesões [3,10].

Existem diversas modalidades terapêuticas no tratamento das metástases cerebrais, incluindo cirurgia, radioterapia e terapêutica médica sistémica. As *guidelines* recentes da EANO (Associação Europeia de Neuro-Oncologia) [12], recomendam o tratamento de metástases cerebrais com diagnóstico recente nas seguintes situações (divididos em níveis de recomendação A, B ou C (anexo 1)):

- Remoção cirúrgica quando a doença sistémica está ausente ou controlada e o Karnofsky Performance Status (KPS) é superior a 60 (Nível A).
- A radiocirurgia estereotáxica deve ser considerada em pacientes com metástases com diâmetro inferior ou igual a 3-3,5 cm (Nível B),
- A radiocirurgia estereotáxica e/ou radioterapia estereotáxica fracionada devem ser consideradas em metástases sem indicação cirúrgica devido à sua localização ou comorbilidades do doente (Nível C).

- Quando se pretende diferir a radioterapia holocraniana, a radiocirurgia estereotáxica ou a radioterapia estereotáxica fraccionada pós-operatórias devem ser administradas na cavidade de ressecção cirúrgica para melhor controlo local da doença (Nível C).
- A radioterapia holocraniana ou cuidados de suporte paliativo devem ser considerados em casos de curta sobrevida (KPS baixo e/ou doença sistémica progressiva) (Nível B).

A terapêutica médica sistémica, como a quimioterapia, é raramente utilizada no tratamento das metástases cerebrais, não só devido à penetração limitada na barreira hemato-encefálica, mas também pelo surgimento de clones resistentes às terapêuticas instituídas e que têm uma propensão elevada de invasão, apesar de existirem situações em que a sensibilidade à terapêutica da doença intracraniana pode ser diferente à da doença extracraniana [3,8]. De acordo com as *guidelines* da EANO não existem registos de agentes quimioterapêuticos dirigidos para metástases cerebrais de qualquer tumor primário, apesar de haver um encorajamento para a realização de ensaios clínicos e recomendação de nível C para a utilização de inibidores da tirosina cinase para tumores de não pequenas células do pulmão com mutações em *EGFR* ou *ALK*, para a utilização de lapatinib (com ou sem capecitabina) para metástases da mama positivas para *HER2* e ipilimumab ou inibidores *BRAF* para metástases de melanoma. De referir que, de acordo com as mesmas *guidelines*, a quimioterapia convencional pode ser utilizada no tratamento inicial de metástases cerebrais de tumores quimiosensíveis, como os tumores de pequenas células do pulmão e neoplasia da mama [12].

Ademais, tem-se verificado um efeito sinérgico entre a radioterapia e terapêuticas médicas dirigidas, como por exemplo, bloqueadores de *HER2* (pertuzumab, TDM1 (trastuzumab emantisina) e lapatinib) em doença metastática da mama; inibidores de *BRAF* (dabrafenib e trametinib) em melanoma; inibidores de *EGFR* (gefitinib, erlotinib e, mais recentemente, osimertinib) e inibidores de *ALK* (crizotinib, LDK378 ou ceritinib) em metástases do pulmão; bevacizumab (anti-*VEGF*); e inibidores de checkpoints do sistema imune [2,4,13]. Os sintomas provocados pelo edema peritumoral das metástases podem ser melhorados com corticoterapia, sendo a dexametasona o fármaco ideal [4].

O diagnóstico anatomopatológico de metástase cerebral é definido em três passos (anexo 2) [14]:

1. Estudo da morfologia do tumor através da sua análise macroscópica e histológica.
2. Imunohistoquímica: o tipo de marcadores varia consoante a presença (ou suspeita) do tumor primário de origem. Por exemplo, adenocarcinomas da mama e do pulmão

expressam CK7, com ausência de expressão de CK20. A vimentina e o CD10 encontram-se expressos em adenocarcinomas do rim. O *TTF-1* (fator de transcrição da tireóide) está expresso em 80% de adenocarcinomas do pulmão não-mucinosos, em 90% de carcinomas neuroendócrinos de pequenas células do pulmão e em 50% de carcinomas neuroendócrinos de não pequenas células do pulmão. Para metástases de neoplasia da mama, é importante o estudo da expressão de recetores hormonais de estrogénio (ER), de progesterona (PR) e de expressão de *HER2*. É mais frequente as metástases de carcinoma da mama expressarem *HER2* ou não expressarem nenhum dos marcadores mencionados (tumores triplo negativos). As metástases da mama de tumores triplo negativos expressam em 80% dos casos citoqueratinas 5/6/14. Em melanomas é importante o estudo de anticorpos anti-*HMB-45* (*human melanoma black 45*), anticorpos contra antígenos reconhecidos por células T (*melan A* ou *MART-1*) e tirosinase ou *PLN2*. Adenocarcinomas colorretais expressam CK20 e não CK7.

3. Estudo molecular: é importante para definição da terapêutica médica dirigida à doença. Em neoplasias do pulmão (particularmente em tumores de não pequenas células) é importante a pesquisa da mutação de *EGFR*. O risco de metastização do SNC é de 31%, em tumores sem a mutação e de 64% em tumores com a mutação. Em neoplasias do pulmão são também importantes o estudo da translocação de *ALK*, *ROS1* e *RET*, da amplificação de *C-MET*, mutações de *BRAF*, mutações de *DDR2* e amplificação de *FGFR1*. Metástases de melanoma expressam mutações de *BRAF* em 50% dos casos e mutações de *cKIT*, que têm sido associadas a boa resposta terapêutica com imatinib. Em adenocarcinomas colorretais, 40% apresenta mutações de *KRAS*, sendo também importante o estudo de mutações em *NRAS* e *BRAF*, para predizer a resposta ao tratamento com fármacos anti-*EGFR*.

No passado, doentes com metástases cerebrais tinham mau prognóstico, com uma mediana de sobrevivência de 1 mês sem tratamento e de 3-4 meses com tratamento. Mais recentemente, os avanços em terapêuticas oncológicas, nomeadamente a imunoterapia, permitiram uma melhoria da sobrevida [7,15]. A ESMO (Sociedade Europeia de Oncologia Médica) considera como parâmetros clínicos prognósticos mais importantes a idade do paciente, o KPS (*Karnofsky Performance Status*), o número de metástases do SNC e o estadio tumoral extracraniano [4].

Dado a relevância do tema, definiu-se como objetivo do presente trabalho o estudo epidemiológico das metástases cerebrais operadas no Hospital de Santa Maria do Centro Hospitalar de Lisboa Norte (CHLN) e a comparação dos resultados obtidos com a literatura internacional.

2. Métodos

Para a elaboração do presente estudo foram colhidos dados de 126 pacientes com diagnóstico de metástases cerebrais originadas de vários tumores primários, submetidos a tratamento neurocirúrgico entre 1995 e 2013 no Hospital de Santa Maria, do Centro Hospitalar de Lisboa Norte (CHLN). A colheita de dados teve por base os relatórios anatomopatológicos das peças operatórias e a consulta dos processos clínicos dos doentes. Foram avaliadas as seguintes variáveis: idade, sexo, localização das metástases, tamanho das metástases (avaliadas pelo cirurgião e/ou pelo anátomo-patologista), número de metástases, exames de imagem utilizados para diagnóstico, positividade para diferentes marcadores imunohistoquímicos, tumor primário de origem, ano de diagnóstico do tumor primário, data da cirurgia, extensão da remoção cirúrgica e sobrevida. Para a análise estatística dos dados recorreu-se aos programas informáticos *GraphPad Prism 7.0* e *Microsoft Excel*, sendo o primeiro utilizado para a realização de gráficos de diversos tipos (gráficos circulares, histogramas, gráficos de correlação com regressão linear, gráficos de barras, polígonos de frequências e curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier) e o último utilizado para a organização dos dados e efetuação de cálculos, nomeadamente da média, mediana, diferença temporal entre a data de cirurgia da metástase cerebral e o diagnóstico inicial do tumor primário e da frequência relativa de alguns parâmetros. Inicialmente foi realizada a caracterização estatística individual de cada um dos parâmetros, seguindo-se da caracterização estatística da relação entre estes.

3. Resultados

3.1. Caracterização da Amostra

Entre 1995 e 2013 foram operados 126 doentes com metástases cerebrais no Hospital de Santa Maria (CHLN), sendo 51,6% do sexo masculino e 48,4% do sexo feminino (fig. 1).

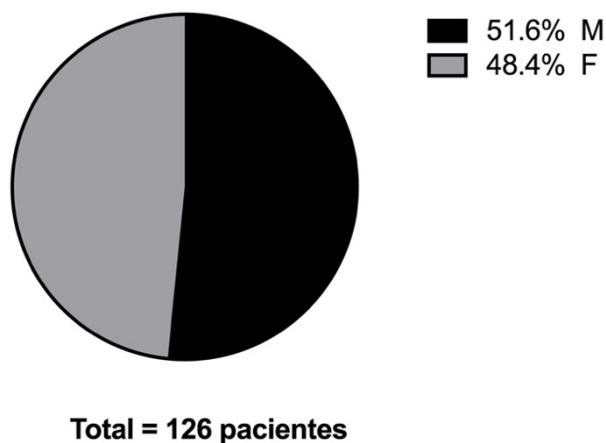


Figura 1 – Distribuição da amostra por sexo.

A idade dos doentes estava compreendida entre os 28 anos e os 90 anos, sendo mais frequente a faixa etária dos 70 anos (fig. 2). A média de idade dos pacientes era de 60,3 anos.

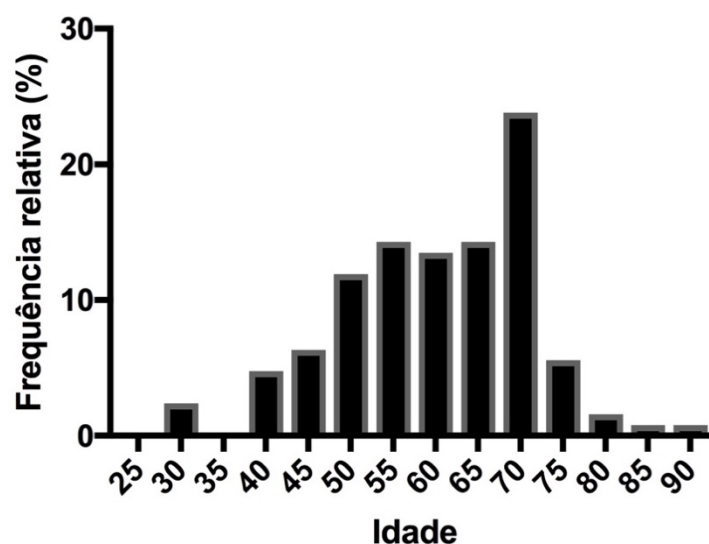


Figura 2 – Distribuição etária da amostra.

Relativamente ao método de imagem utilizado para diagnóstico das metástases cerebrais foram utilizados TAC e RMN em 52,8% dos casos (fig. 3). Em 36% dos pacientes foi efetuada apenas RMN e em 11,2% apenas TAC.

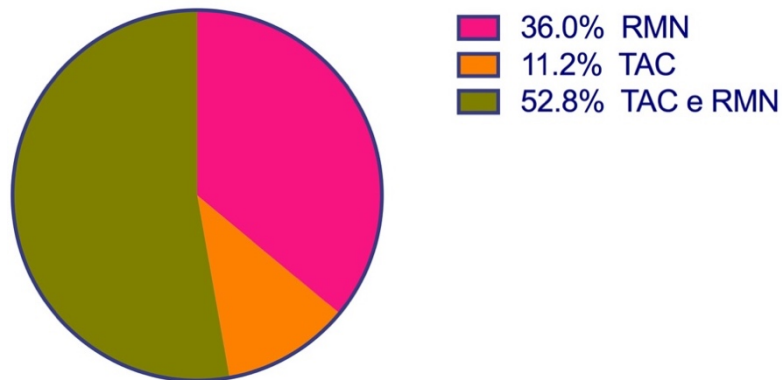


Figura 3 – Métodos de imagem utilizados para diagnóstico das metástases cerebrais.

A maioria dos doentes (65%) foi submetido a cirurgia para remoção de metástases cerebrais entre 2009 e 2013, tendo o maior número de cirurgias (19,8%) ocorrido em 2010 (fig. 4).

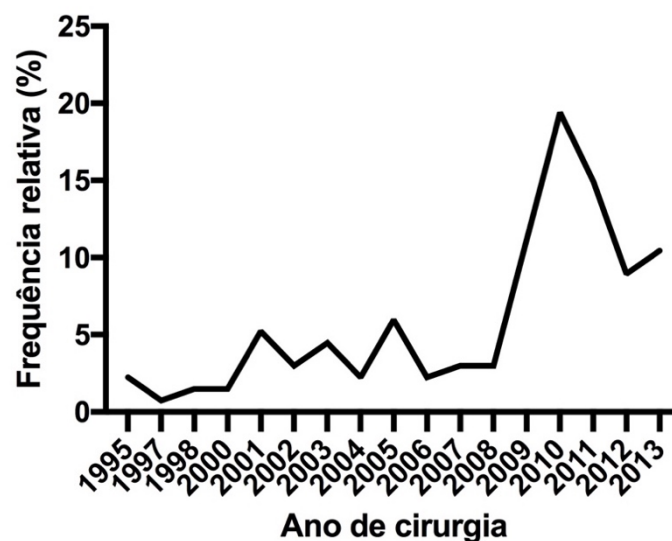


Figura 4 – Distribuição das cirurgias por ano.

A remoção cirúrgica foi total em 93,3% dos casos, subtotal em 9,4% dos pacientes, e em 1,7% dos casos foi realizada biópsia (fig. 5).

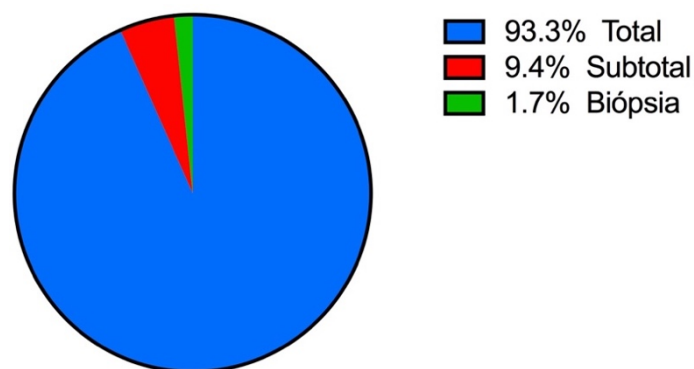


Figura 5 – Extensão de remoção cirúrgica.

Em relação à localização das metástases cerebrais, mais de metade encontrava-se no compartimento supratentorial (65,9%), 30,2% no compartimento infratentorial e 4% em ambos (fig. 6). Dentro das metástases com localização supratentorial, 40,6% encontrava-se no lobo frontal, 24% no lobo parietal, 18,8% no lobo temporal e 16,7% no lobo occipital (fig. 7). Nas metástases com localização infratentorial, a maior parte localizava-se no cerebelo (86,1% nos hemisférios cerebelosos e 11,1% no vérmis) e 2,8% no IV ventrículo (fig. 8).

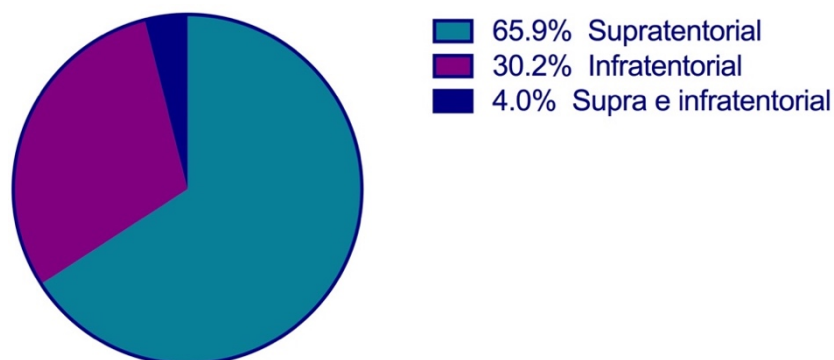


Figura 6 – Localização intracraniana das metástases.

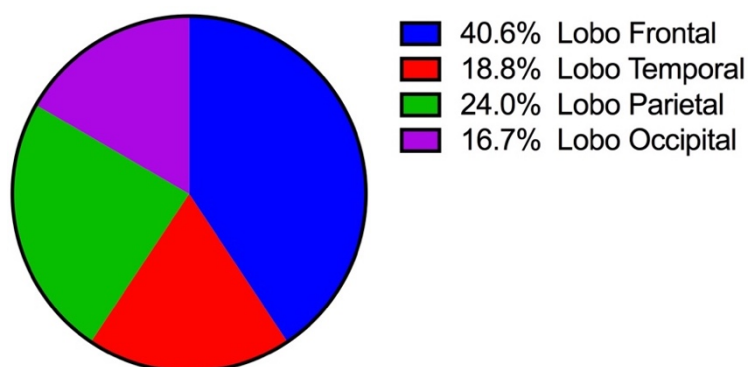


Figura 7 – Distribuição topográfica das metástases supratentoriais.

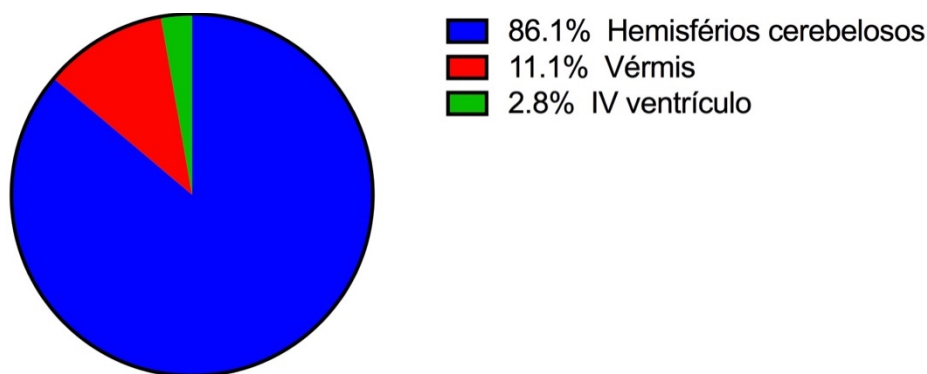


Figura 8 – Distribuição topográfica das metástases infratentoriais.

A análise da dimensão das metástases operadas (foi considerado o maior diâmetro de cada lesão) mostrou que 62,9% das lesões tinha entre 3-5 cm (fig. 9). A média da dimensão das metástases observadas foi de 3,5 cm.

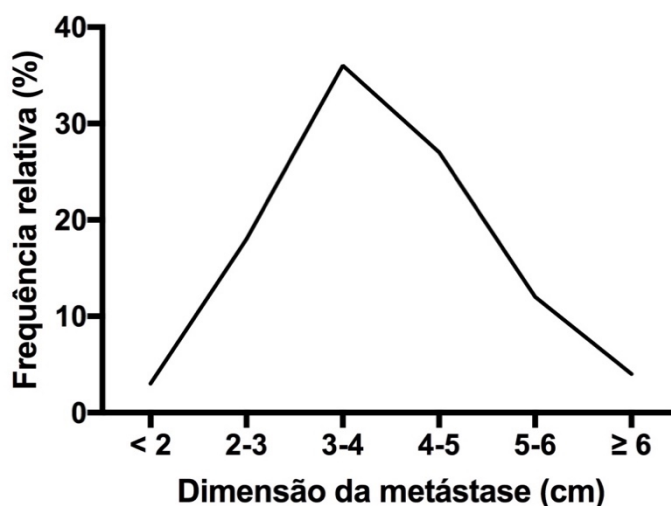


Figura 9 – Dimensão das metástases cerebrais.

A maioria dos pacientes apresentava uma única metástase cerebral (91,3%) e 8,7% apresentavam 2 ou mais metástases (fig. 10). O número máximo de metástases presentes num paciente neste estudo foi de três.

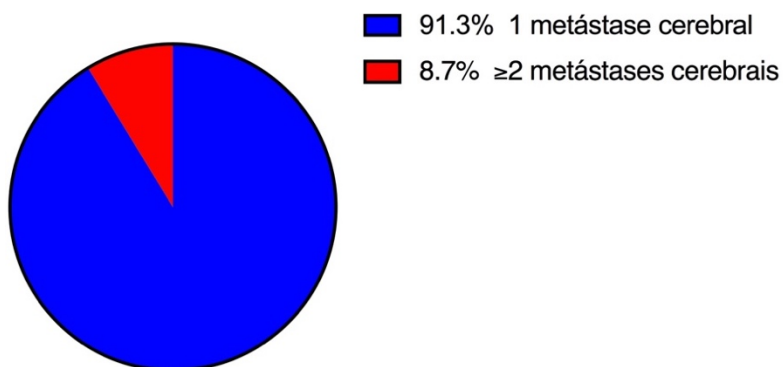


Figura 10 – Número de metástases cerebrais por paciente.

Os tumores primários que estiveram na origem das metástases cerebrais encontram-se mencionados de seguida por ordem decrescente de frequência: mama (23,0%), cólon e reto (22,2%), pulmão (19,8%), rim (19,8%), melanoma (12,7%), origem indeterminada (1,6%) e urotélio (0,8%) (fig. 11).

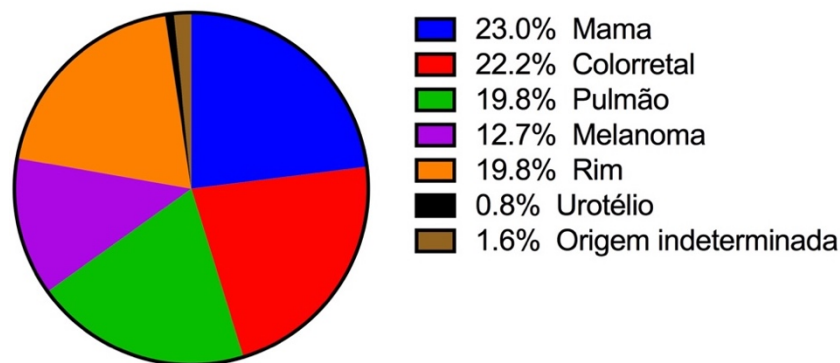


Figura 11 – Distribuição dos tumores primários de origem.

Os marcadores utilizados para o estudo histopatológico das metástases em questão foram os seguintes: a pancitoqueratina AE1/AE3, CK7, CK5/18, CK20, CD10, TTF1 (fator de transcrição da tiróide 1), S-100, c-erb (ou HER2), ER (recetor de estrogénio), PR (recetor de progesterona), EMA (antigénio epitelial da membrana), melan-A (ou MART-1) e vimentina. Entre estes, o CK7 revelou-se o mais frequente (56,9%), seguido do AE1/AE3 (38,9%), do TTF1 (23,6%) e da vimentina (16,7%).

A mediana de sobrevida dos doentes foi de 7,5 meses após cirurgia a metástases cerebrais (fig. 12).

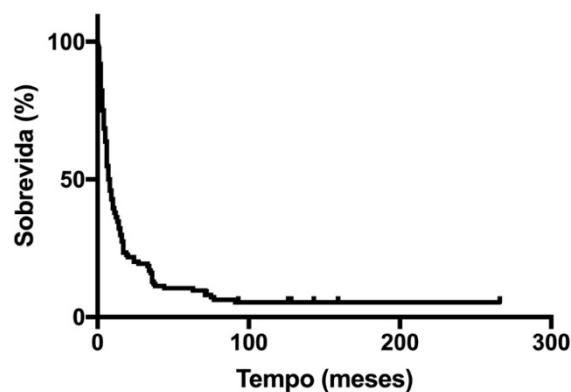


Figura 12 – Sobrevida dos doentes após cirurgia para remoção de metástases cerebrais.

3.2. Relação Entre Parâmetros

Nesta secção será feita referência aos resultados decorrentes da relação entre os diferentes parâmetros analisados anteriormente.

3.2.1. Idade

A idade dos pacientes submetidos a cirurgia manteve-se relativamente constante ao longo do tempo, apesar de algumas flutuações (fig. 13).

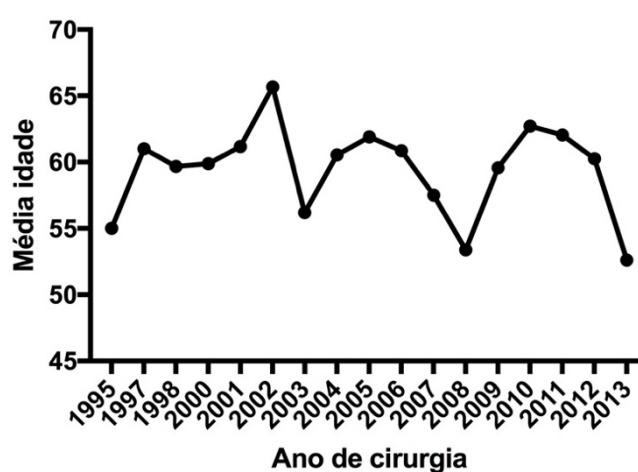


Figura 13 – Média das idades dos pacientes ao longo dos anos.

Verificou-se uma tendência para uma menor sobrevida com o aumento da idade dos doentes, após cirurgia para remoção das metástases cerebrais (fig. 14), traduzindo-se numa correlação fraca: $r = -0,2$ ($p\text{-value} = 0,02$).

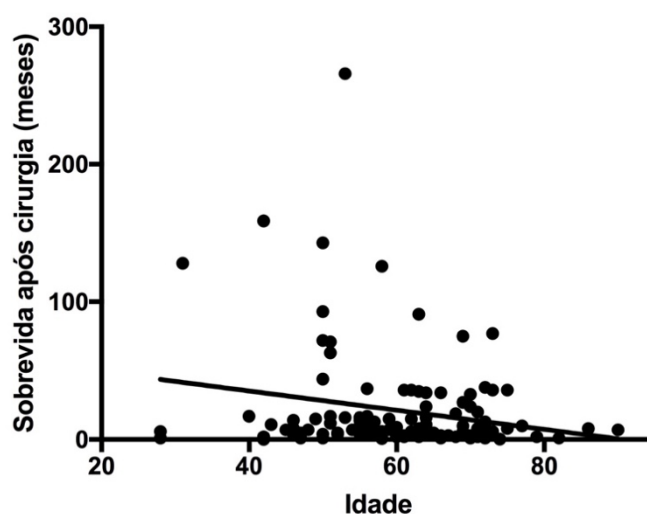


Figura 14 – Relação entre a idade dos pacientes e a sobrevida após a cirurgia.

3.2.2. Ano da cirurgia

O tamanho das metástases dos pacientes submetidos a cirurgia foi inferior no período compreendido entre 1995 e 2002 (média de 2,9 cm) (fig. 15). Em contraste, a média da dimensão das metástases entre 2003 e 2008 foi de 3,8 cm e entre 2009 e 2013 de 3,5 cm.

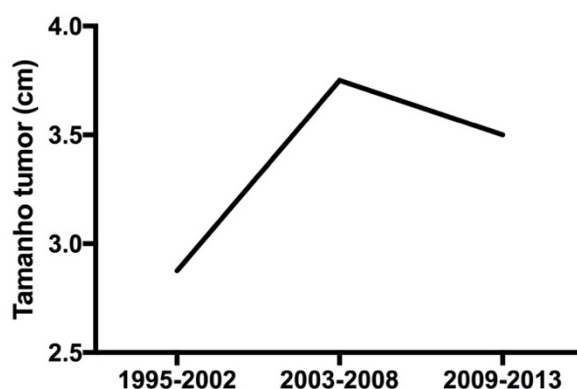


Figura 15 – Tamanho médio das metástases em função do ano em que foi realizada a cirurgia.

O tipo de tumor primário na origem das metástases também variou ao longo dos anos: entre 1995 e 2002 predominavam os tumores do rim (50%) e o melanoma (37,5%); entre 2003 e 2008 os tumores colorretais (53,6%) e os tumores do rim (28,6%); e entre 2009 e 2013, os tumores da mama (32,9%) e do pulmão (30,5%) (fig. 16).

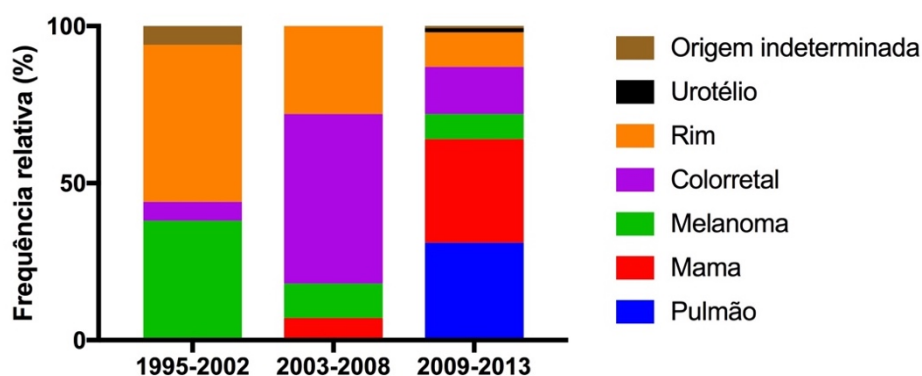


Figura 16 – Distribuição relativa do tumor primário de origem consoante o ano da cirurgia.

A mediana da sobrevida ao longo dos anos foi de 13 meses entre 1995 e 2002, 7 meses entre 2003 e 2008 e 8 meses entre 2009 e 2013 ($p\text{-value} = 0,04$) (fig. 17). Apesar da mediana não revelar grande diferença, é notória a diferença na curva de sobrevida entre os anos de 2003-

2008 e 2009-2013. Por exemplo, aos 24 meses a sobrevida entre 2003 e 2008 era de 33,3% e de 12,6% entre 2009 e 2013.

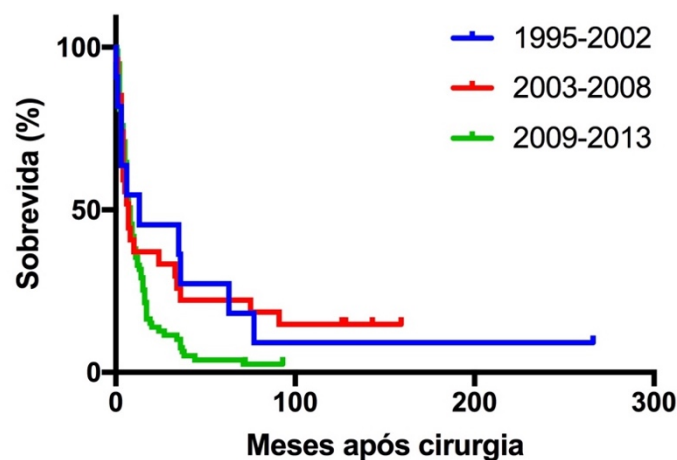


Figura 17 – Sobrevida dos doentes consoante o ano em que foi realizada a cirurgia.

3.2.3. Intervalo entre o diagnóstico do tumor primário e a cirurgia à metástase cerebral

O intervalo de tempo entre o diagnóstico inicial do tumor primário e a cirurgia às metástases cerebrais foi outro parâmetro analisado. Verificou-se que o intervalo mais frequente foi de cerca de 20 meses (40,6%) (fig. 18), estando este associado aos seguintes tumores primários (enumerados por ordem decrescente de frequência): neoplasia colorretal (38,5%), neoplasia do pulmão (23,1%), melanoma (19,2%), neoplasia da mama (15,4%) e neoplasia renal (3,8%). De referir que a mediana deste parâmetro era de 24 meses e a média de 46 meses.

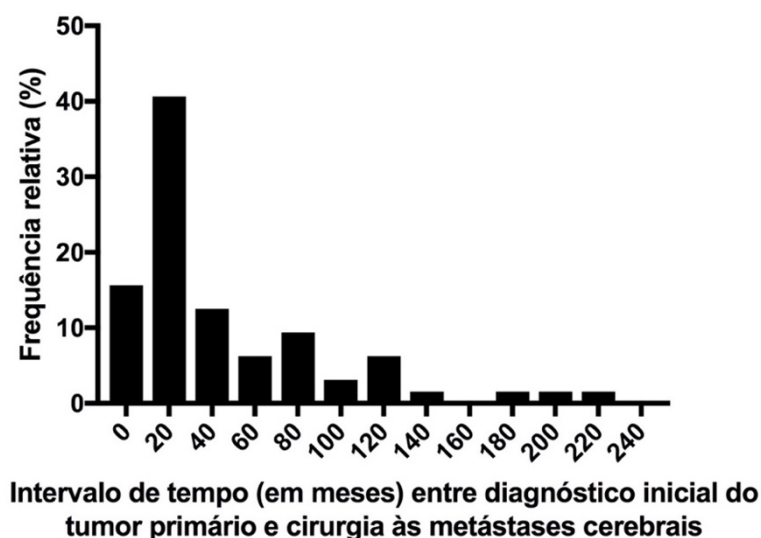


Figura 18 – Intervalo de tempo entre o diagnóstico inicial do tumor primário e a cirurgia às metástases cerebrais.

3.2.4. Extensão da remoção

Os doentes submetidos a remoção cirúrgica total das metástases apresentavam uma sobrevida mediana de 7 meses, enquanto que os doentes submetidos a remoção subtotal apresentavam uma sobrevida mediana de 3 meses ($p\text{-value} = 0,27$) (fig. 19).

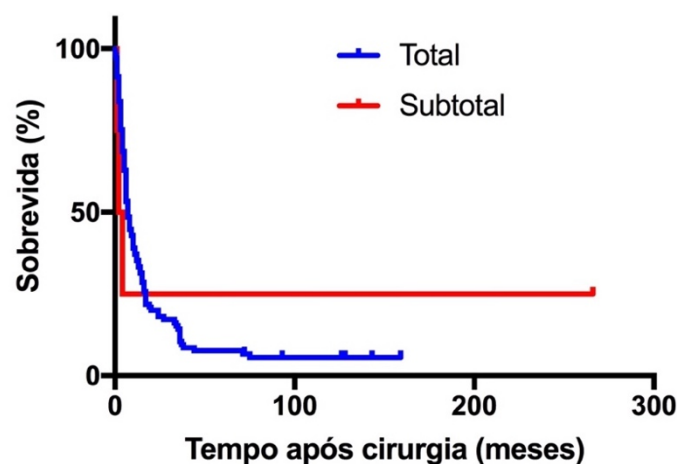


Figura 19 – Sobrevida consoante a extensão da remoção da metástase.

3.2.5. Localização da metástase

A sobrevida mediana de doentes com metástases supratentoriais era de 8 meses, ligeiramente superior à sobrevida mediana de doentes com metástases infratentoriais (6 meses) e doentes com metástases supra e infratentoriais (7 meses) ($p\text{-value} = 0,03$) (fig. 20). Verificou-se uma tendência para uma pior sobrevida nos doentes com metástases da fossa posterior.

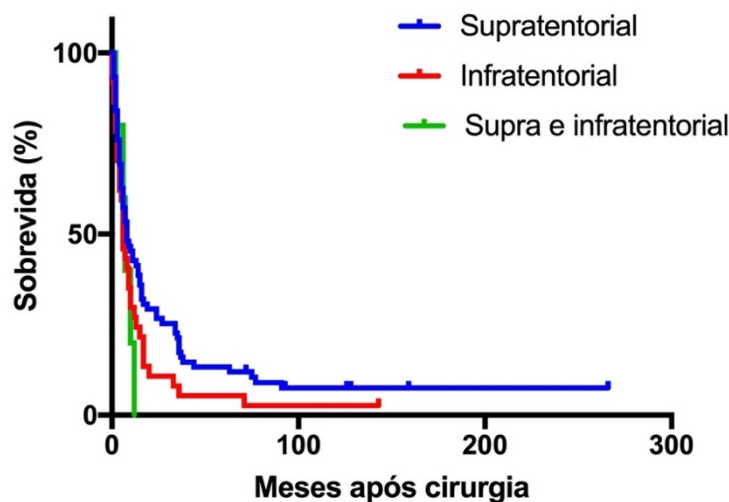


Figura 20 – Sobrevida em função da localização das metástases no compartimento intracraniano.

3.2.6. Tumor primário de origem

As metástases de melanoma, de origem renal e de origem colorretal eram na sua maioria supratentoriais (84,6%, 77,3% e 73,1%, respetivamente). Os tumores do pulmão (33,3%) e da mama (31,6%) apresentaram metástases infratentoriais mais frequentes (fig. 21).

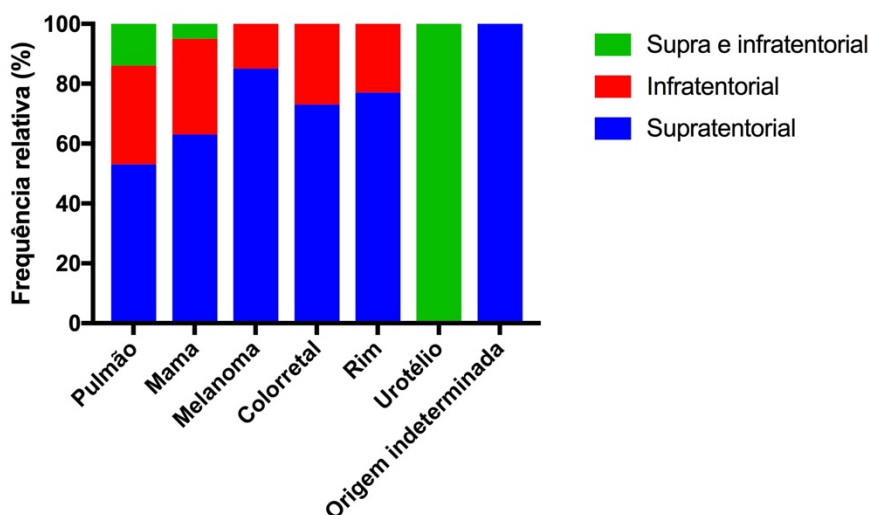


Figura 21 – Distribuição das metástases no compartimento intracraniano consoante o tumor primário de origem.

As medianas de sobrevida dos pacientes de acordo com o tumor primário (fig. 22) foram as seguintes: 9,5 meses para tumores do pulmão, 9 meses para tumores da mama, 5 meses para melanoma, 4,5 meses para tumores colorretais, 5 meses para tumores de origem indeterminada, 16 meses para tumores de origem renal e 2 meses para tumores do urotélio ($p\text{-value} = 0,04$). Verificou-se que os pacientes com metástases de origem renal apresentavam melhor prognóstico em relação aos outros pacientes.

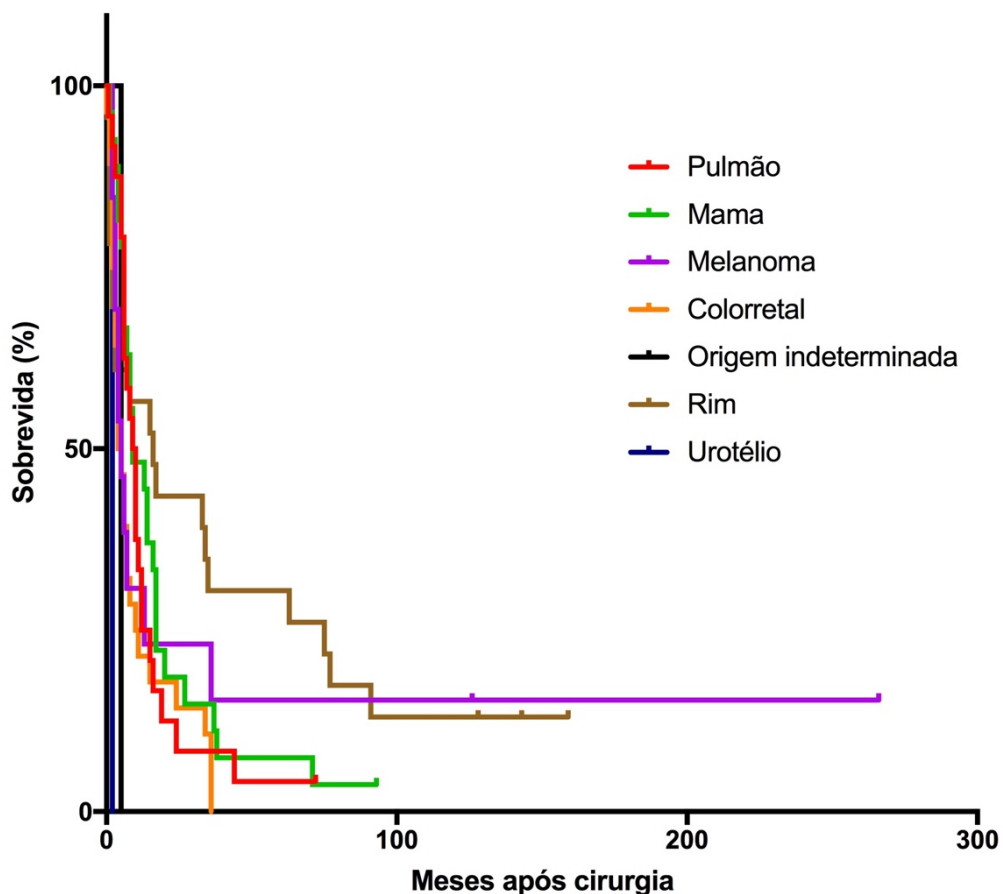


Figura 22 – Sobrevida após a cirurgia a metástase cerebral consoante o tumor primário de origem.

3.2.7. Metástases múltiplas

Onze doentes da amostra apresentavam 2 ou mais metástases cerebrais, tendo a maioria uma localização supratentorial (45,5%) (fig. 23), tal como constatado nos doentes com metástases únicas.

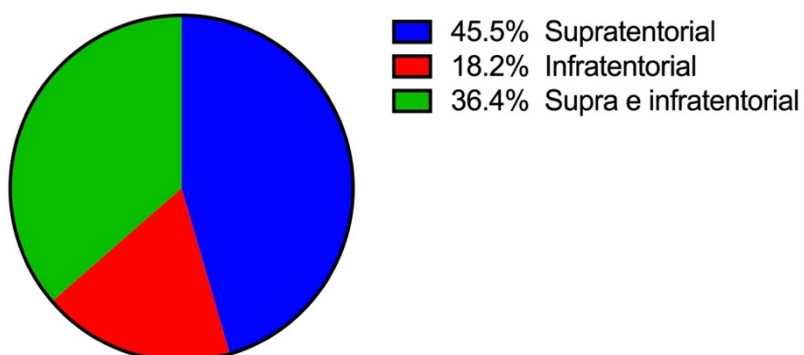


Figura 23 – Localização das metástases cerebrais múltiplas de acordo com o compartimento intracraniano.

A maioria dos doentes com lesões múltiplas tinham metástases provenientes de cancro do pulmão (36,4%) e cancro da mama (27,3%) (fig. 24).

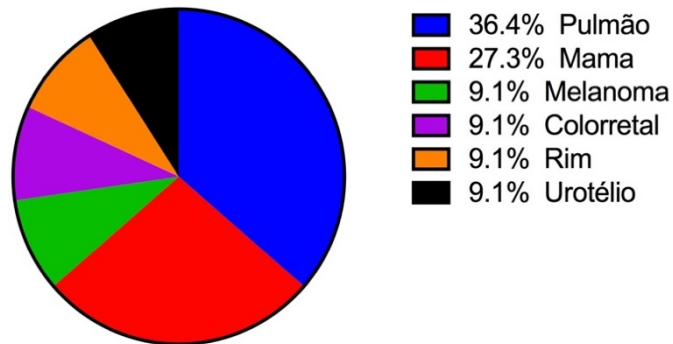


Figura 24 – Tumor primário de origem nos doentes com metástases cerebrais múltiplas.

Face ao reduzido tamanho da amostra de pacientes com metástases múltiplas, não foi possível comparar a curva de sobrevida com a dos doentes operados a metástases únicas ($p\text{-value} = 0,58$) (fig. 25).

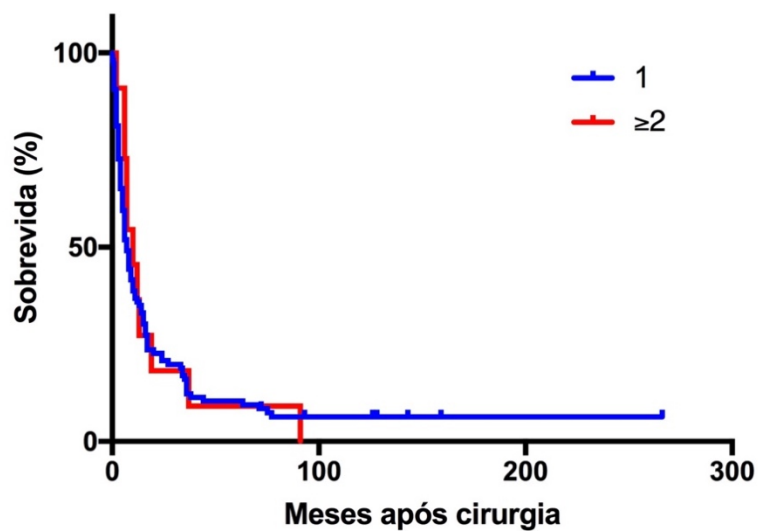


Figura 25 – Sobrevida dos pacientes consoante o número de metástases.

3.2.8. Marcadores imunohistoquímicos

Em relação aos marcadores imunohistoquímicos usados para diagnóstico dos tumores primários de origem, os marcadores c-erb, ER e PR tinham expressão apenas em metástases da mama, o marcador EMA nos tumores de origem renal, Melan-A e S-100 em metástases de melanoma (fig. 26). A maior parte das metástases positivas para TTF1 eram provenientes do pulmão (94,1%) e a maioria das metástases positivas a vimentina era de origem renal (66,7%). Os tumores com igual imunorreatividade para CK5/18 e CD10 eram do rim (80%) e do pulmão (20%). Os marcadores AE1/AE3 e CK7 tinham maior expressão nas metástases do pulmão (42,9% e 46,3%, respetivamente) e da mama (39,3% e 46,3%, respetivamente). Um terço (33,3%) dos tumores imunorreativos a CK20 era de origem colorretal.

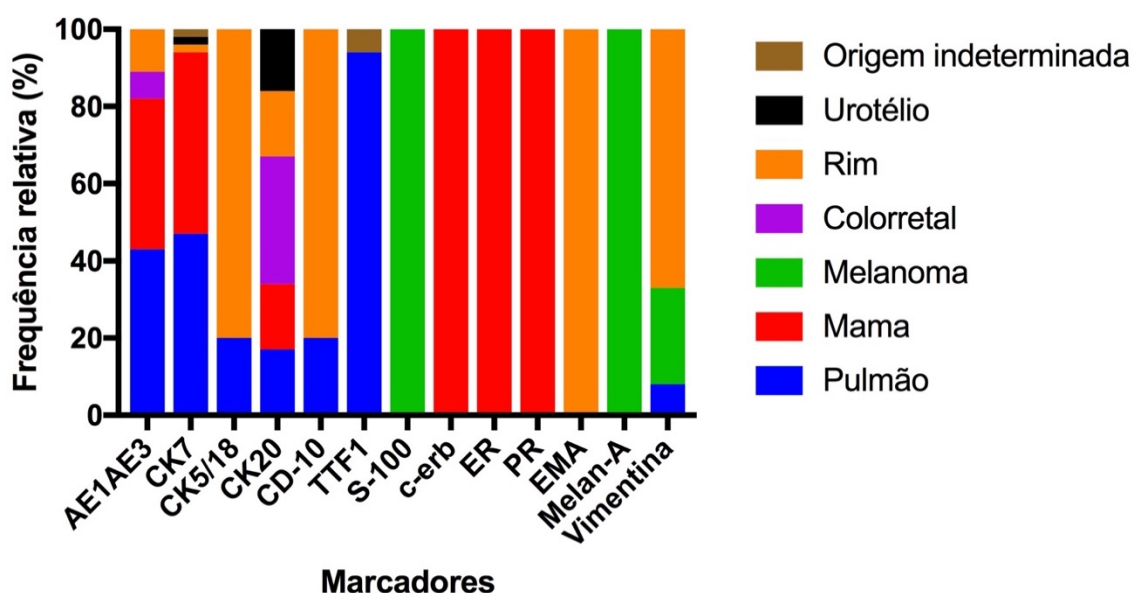


Figura 26 – Distribuição dos diferentes marcadores imunohistoquímicos consoante o tumor primário de origem.

Foi analisada a sobrevida dos doentes de acordo com a imunorreatividade das metástases para marcadores específicos dos tumores primários mais frequentes.

Nas metástases de origem pulmonar, a mediana da sobrevida foi de 7,5 meses para tumores TTF1 positivos em comparação com 13 meses para tumores negativos para TTF1 ($p\text{-value} = 0,07$) (fig. 27).

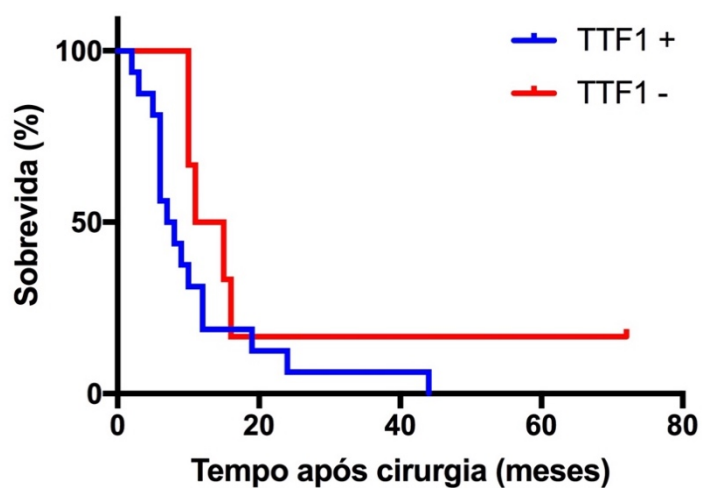


Figura 27 – Sobrevida de acordo com a imunorreatividade para TTF1.

Relativamente às metástases com origem em tumores da mama, verificou-se uma tendência para um melhor prognóstico nos tumores com positividade para ER ($p\text{-value} = 0,29$), PR ($p\text{-value} = 0,46$) e c-erb ($p\text{-value} = 0,22$) (fig. 28, fig. 29 e fig. 30).

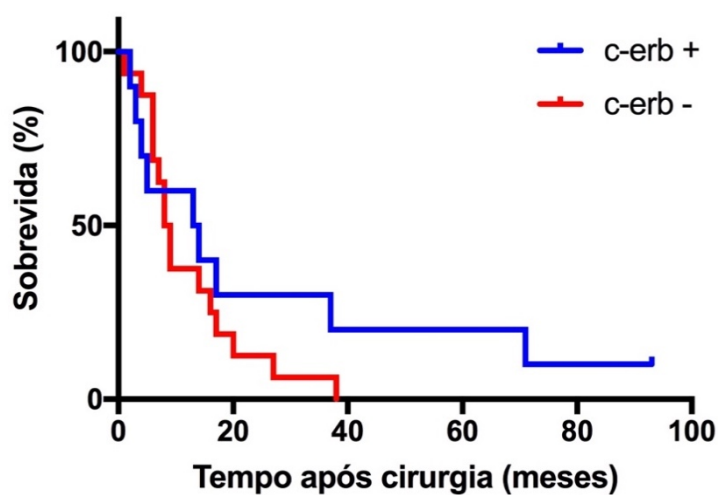


Figura 28 - Sobrevida de doentes com cancro da mama de acordo com imunorreatividade para c-erb.

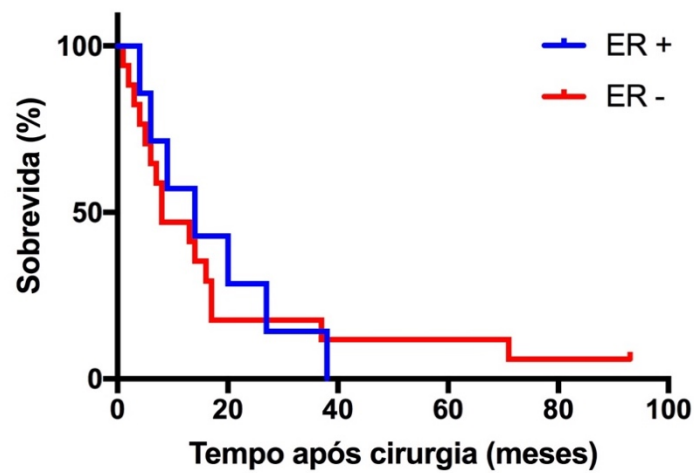


Figura 29 - Sobrevida de doentes com cancro da mama de acordo com imunorreatividade para ER.

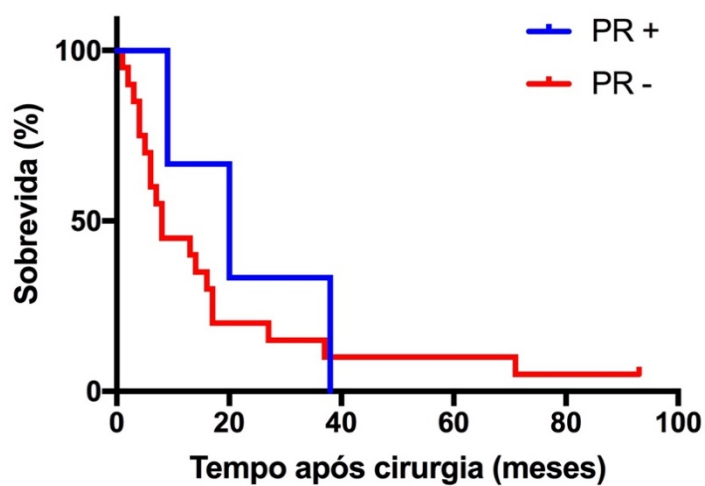


Figura 30 - Sobrevida de doentes com cancro da mama de acordo com imunorreatividade para PR.

Nos doentes com melanoma, verificou-se uma tendência para um melhor prognóstico nos tumores imunopositivos para S-100 ($p\text{-value} = 0,22$) (fig. 31) e imunonegativos para Melan-A ($p\text{-value} = 0,61$) (fig. 32).

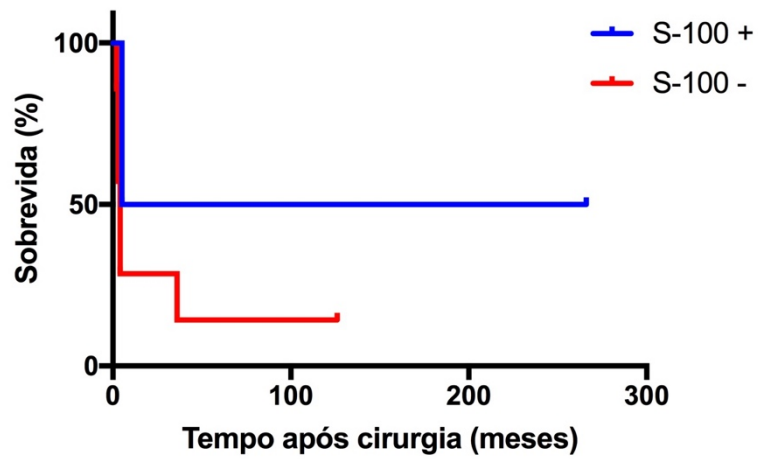


Figura 31 - Sobrevida de doentes com melanoma de acordo com imunorreatividade para S-100.

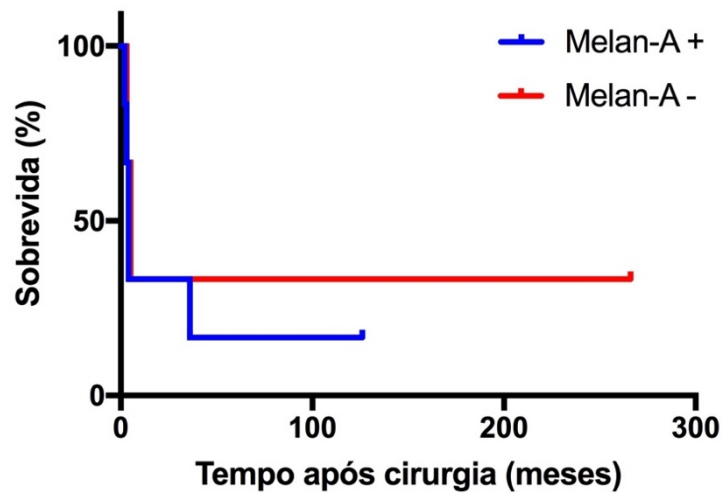


Figura 32 - Sobrevida de doentes com melanoma de acordo com imunorreatividade para Melan-A.

4. Discussão

4.1. Discussão dos resultados

Os resultados obtidos pelo estudo estatístico realizado à amostra populacional permitem corroborar alguns factos já mencionados anteriormente, podendo constatar-se o seguinte:

4.1.1. Idade e sexo

As características demográficas da nossa amostra estão de acordo com as descritas pelo Instituto Nacional de Estatística para doentes com neoplasias [1]. O agravamento do prognóstico com a idade está relacionado com o aumento de comorbilidades, o que leva a um risco maior de mortalidade [16].

4.1.2. Ano da cirurgia e dimensão das metástases

O aumento do número de pacientes operados a metástases cerebrais com o passar dos anos poderá ser consequência do aumento de neoplasias como pulmão e melanoma, da maior acessibilidade a exames de imagem e do aumento da incidência da doença metastática do SNC [3,6,7].

O facto de a sobrevida ser inferior nos doentes da nossa amostra operados entre 2009 e 2013 quando comparada com anos anteriores, poderá estar relacionado com o alargamento das indicações cirúrgicas, em doentes com mais co-morbilidades médicas e com doença metastática sistémica mais avançada [17].

A indicação para tratar cirurgicamente metástases com dimensões inferiores a 3 cm entre 1995 e 2002, pode ser explicada pelo facto da utilização da radiocirurgia estereotáxica ser nessa altura ainda limitada (agora recomendada pela EANO para metástases com dimensões abaixo dos 3-3,5 cm). De referir que nesse período predominaram as metástases de origem renal, que são habitualmente radiorresistentes [12,18,19].

4.1.3. Extensão da remoção cirúrgica

A remoção cirúrgica das metástases cerebrais permite diminuir o efeito de massa e regredir pelo menos em parte os défices neurológicos, pelo que sempre que possível, deve ser feita

uma excisão total da lesão, o que aconteceu na maioria dos pacientes incluídos neste estudo. A sobrevida em pacientes submetidos a remoção subtotal é concordante com a literatura [18, 20].

4.1.4. Localização das metástases

De acordo com o descrito na literatura, a maior parte das metástases cerebrais no presente estudo estava localizada no compartimento supratentorial, sendo os tumores do cerebelo os mais frequentes no compartimento infratentorial [9,21,22]. Um estudo idêntico de Saha *et al.* [23] mostrou resultados semelhantes: uma maior incidência de metástases supratentoriais (97,2%), em contraste com os tumores infratentoriais cuja localização cerebelosa era mais frequente; no entanto, os tumores supratentoriais mais frequentes eram em localização parietal (48,0%), ao contrário do presente estudo, em que eram as metástases frontais as mais frequentes. Porém, tratando-se de estudos com número limitado de doentes (o presente estudo com 126 pacientes e o de Saha *et al.* com 72 pacientes), não se podem tirar conclusões.

A tendência para um melhor prognóstico nas metástases supratentoriais é corroborada por outros estudos publicados. Pietrantônio *et al.* [24] publicaram uma série com 224 pacientes mostrando que a localização supratentorial era um fator de bom prognóstico em metástases cerebrais. Todavia, noutro estudo uni-institucional Damiens *et al.* [25], mostraram que fatores como sexo, idade, localização, número de metástases e o tempo para o diagnóstico não tinham influência no prognóstico.

4.1.5. Tumor primário de origem

Os tumores primários de origem das metástases dos pacientes da nossa amostra são os mesmos referidos pela literatura [7].

Num estudo de Graf *et al.*, baseado em 234 casos autopsiados com metástases cerebrais, observou-se uma preferência das células neoplásicas por diferentes partes do cérebro: metástases de melanoma ocorriam preferencialmente nos lobos frontal e temporal; metástases da mama ocorriam no cerebelo e gânglios basais; metástases do pulmão localizavam-se tendencialmente no lobo occipital (neoplasia de grandes células) e no cerebelo (neoplasia de células pavimentosas); metástases de carcinoma de pequenas células do pulmão eram encontradas igualmente em todas as regiões do encéfalo [26]. Também outros estudos

mostraram preferência pelo cerebelo em metástases do pulmão e da mama [22]. Do mesmo modo, no presente estudo verificou-se uma distribuição no compartimento cerebral que coincide com as distribuições encontradas na literatura.

De acordo com a teoria “*seed and soil*” de Paget, o local específico de metastização das células neoplásicas não é só definido pela localização anatômica ou proximidade de locais para metastização secundária e fatores hemodinâmicos, como proposto por Ewing em 1928. Este fenômeno resulta da interação entre as células neoplásicas e o microambiente do local de metastização, apesar da tendência das metástases cerebrais se desenvolverem nos ramos terminais de artérias no limite entre a substância branca e substância cinzenta, assim como em áreas “*watershed*”, ou seja, zonas-limite vascularizadas por mais do que uma artéria cerebral onde há diminuição de perfusão sanguínea [22, 27]. Por exemplo, Tomasevic *et al.* mostraram que metástases da mama *HER2* positivas tinham uma tendência maior para localização no cerebelo do que metástases *HER2* negativas [28].

O presente estudo sugere que o prognóstico também varia consoante o tumor primário de origem, mas não é possível tirar conclusões devido ao reduzido número de pacientes.

4.1.6. Marcadores imunohistoquímicos

A análise da sobrevida dos pacientes de acordo com a imunorreatividade para alguns marcadores específicos não nos permitiu tirar grandes conclusões devido ao tamanho reduzido da nossa amostra. A pesquisa da literatura permitiu encontrar algumas referências nos tumores primários mais frequentes.

- Metástases do pulmão: numa meta-análise, Qian *et al.* observou que a utilização de TTF1 como fator de prognóstico em pacientes com neoplasia de não pequenas células do pulmão era controversa devido à heterogeneidade de resultados em diferentes estudos sendo necessários estudos prospectivos [29].
- Metástases da mama: a tendência para um melhor prognóstico em metástases positivas para *HER2*, ER e PR no nosso estudo foi corroborada numa revisão de Leone *et al.* [30].
- Metástases de melanoma: a proteína S100, para além de marcador imunohistoquímico, também pode ser utilizada como biomarcador serológico na forma de S100B, sendo esta associada a doença avançada de melanoma e um prognóstico menos favorável, contrariamente à tendência verificada no presente estudo [31]. A expressão da Melan A/MART1 como fator prognóstico tem mostrado resultados contraditórios [32].

4.2. Limitações do estudo

O presente estudo apresenta algumas limitações que a seguir se descrevem:

- Número limitado de doentes da amostra (n=126);
- Tratando-se duma série cirúrgica, não abrange doentes com diagnóstico de metástases cerebrais e submetidos a outros tratamentos como radioterapia convencional, radiocirurgia ou quimioterapia intratecal;
- Sendo o período de estudo prolongado no tempo (entre 1995 e 2013), há alguma variabilidade nas metástases estudadas, devido a alterações nas indicações operatórias ao longo do tempo;
- Ausência de estudos moleculares e genéticos mais detalhados.

4.3. Conclusão

Apesar dos avanços da ciência e da técnica, a doença metastática cerebral tem ainda um prognóstico muito desfavorável.

Neste estudo procurou-se caracterizar uma população de doentes operados a metástases cerebrais no Hospital de Santa Maria do CHLN. Apesar das limitações inerentes ao tamanho da amostra, particularmente para cada tipo de tumor primário, concluiu-se que a idade, a localização das metástases no compartimento intracraniano e o tumor primário de origem podem influenciar o prognóstico.

Será importante a realização de estudos futuros (se possível, a nível nacional) com maior número de doentes, incluindo estudos genéticos e moleculares.

5. Agradecimentos

A realização do presente trabalho é o culminar de um longo percurso de 6 anos designado por Mestrado Integrado em Medicina.

Para o presente trabalho, eu gostava de agradecer primeiramente a minha orientadora, a Prof.^a Dr.^a Cláudia Faria, pela sua disponibilidade, paciência e boa disposição, não só durante este processo, mas também nos últimos 2 anos que me permitiram evoluir como futuro clínico.

Também gostava de agradecer os meus pais que sempre acreditaram em mim e se esforçaram para que eu tivesse uma vida melhor, independentemente das circunstâncias.

Aos meus colegas, amigos e tutores, quer em Portugal, quer noutros países como a Austrália, Reino Unido e Macau: o meu muito obrigado por me nutrirem um sentimento de crescimento e maturidade ao longo destes anos e por me fazerem acreditar mais nas minhas capacidades.

E, finalmente, queria agradecer os pacientes com quem me cruzei em todos estes anos. Em toda a sua vulnerabilidade inevitável, mostraram-me mais da natureza humana e da efemeridade da vida. É na relação especial que criei com eles que procurei a minha verdadeira razão de ser na Medicina: viver a aprender e compreender melhor a natureza humana, aplicando o que se aprendeu na vida diária, e esforçar para que alguém consiga viver com alguma qualidade, mesmo que esse tempo seja bastante limitado.

6. Bibliografia

- [1] Instituto Nacional de Estatística (2018) *Causas de Morte 2016*. Lisboa: Instituto Nacional de Estatística, I.P.; p. 6, 22-26
- [2] McFaline-Figueroa, J.R.; Lee, E.Q. (2018) *Brain tumors*. Am J Med. 2018 Jan 31. pii:S0002-9343(18)30031-7
- [3] Owonikoko, T.; Arbiser, J.; Zelnak, A.; Shu, HK; Shim, H.; Robin, A.; Kalkanis, S.; Whitsett, T.; Salhia, B.; Tran, N.; Ryken, T.; Moore, M.; Egan, K.; Olson, J. (2014) *Current approaches to the treatment of metastatic brain tumours*. Nat Rev Clin Oncol. 2014 April; 11(4): 203-222
- [4] Preusser, M. *Management of CNS metastases*. In: Preusser, M.; Weller, M. (Eds.) *Neuro-oncology Essentials for Clinicians*. Switzerland: ESMO Press; 2017; 8:43-47
- [5] Renfrow, J.; Lesser, G. (2013) *Molecular subtyping of brain metastases and implication for therapy*. Curr Treat Options Oncol. 2013 Dec;14(4):514-27
- [6] Nayak, L.; Lee, E.; Wen, P. (2011) *Epidemiology of Brain Metastases*. Curr Oncol Rep (2012) 14:48-54
- [7] Coiteiro, D. *Neoplasias intracranianas*. In: Ferro, J.; Pimentel, J. (Eds.) *Neurologia Fundamental*. Lisboa: Lidel; 2013; 13:260-264
- [8] DeAngelis, L.; Wen, P. *Primary and Metastatic Tumors of the Nervous System*. In: Kasper, D.; Fauci, A.; Hauser, S.; Longo, D.; Jameson, J.; Loscalzo, J. (Eds.) *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Vol. 2. United States of America: McGraw-Hill Education; 2015; 118:598-605
- [9] Tsao MN, Lloyd N, Wong RKS, et al. *Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases*. Cochrane Database Syst Rev (Online). 2012;4:CD003869

- [10] Lin, A.; Campian, J.; Chicoine, M.; Huang, J.; Tran, D. *Neuro-Oncology*. In: Govindan, R.; Morgensztern, D. (Eds.) *The Washington Manual of Oncology*. Washington: Wolters Kluwer; 2014; 10:111-113
- [11] Fink, K.R.; Fink, J.R. (2013) *Imaging of brain metastases*. Surg Neurol Int. 2013; 4(Suppl 4): S209-S219
- [12] Soffietti, R.; Abacioglu, U.; Baumert, B.; Combs, S.; Kinhult, S.; Kros, J.; Marosi, C.; Metellus, P.; Radvach, A.; Freixa, S.; Brada, M.; Carapella, C.; Preusser, M.; Rhun, E.; Rudà, R.; Tonn, J.; Weber, D.; Weller, M. (2017) *Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO)*. Neuro-Oncology 19(2), 162-174
- [13] Koba, T.; Kijima, T.; Takimoto, T.; Hirata, H.; Naito, Y.; Hamaguchi, M.; Otsuka, T.; Kuroyama, M.; Nagatomo, I.; Takeda, Y.; Kida, H.; Kumanogoh, A. (2017) *Rapid intracranial response to osimertinib, without radiotherapy, in nonsmall cell lung cancer patients harbouring the EGFR T790M mutation: Two Case Reports*. Medicine (Baltimore). 2017 Feb;96(6):e6087
- [14] Bekaert, L.; Emery, E.; Levallet, G.; Lechapt-Zalcman, E. (2017) *Histopathologic diagnosis of brain metastases: current trends in management and future considerations*. Brain Tumor Pathol (2017) 34:8-19
- [15] Stelzer, K. (2013) *Epidemiology and prognosis of brain metastases*. Surg Neurol Int 2013;4:S192-202
- [16] Haas, B; Wunsch, H. (2016) *How does prior health status (age, comorbidities and frailty) determine critical illness and outcome*. Curr Opin Crit Care 2016, 22:500-505
- [17] Chibbaro, S.; Rocco, F.D.; Makiese, O.; Mirone, G.; Marsella, M.; Lukaszewicz, A.C.; Vicaut, E.; Turner, B.; Hamdi, S.; Spiriev, T.; Emidio, P.D.; Pirrachio, R.; Payen, D.; George, B.; Bresson, D. (2011) *Neurosurgery and elderly: analysis through the years*. Neurosurg Rev 34:229-234

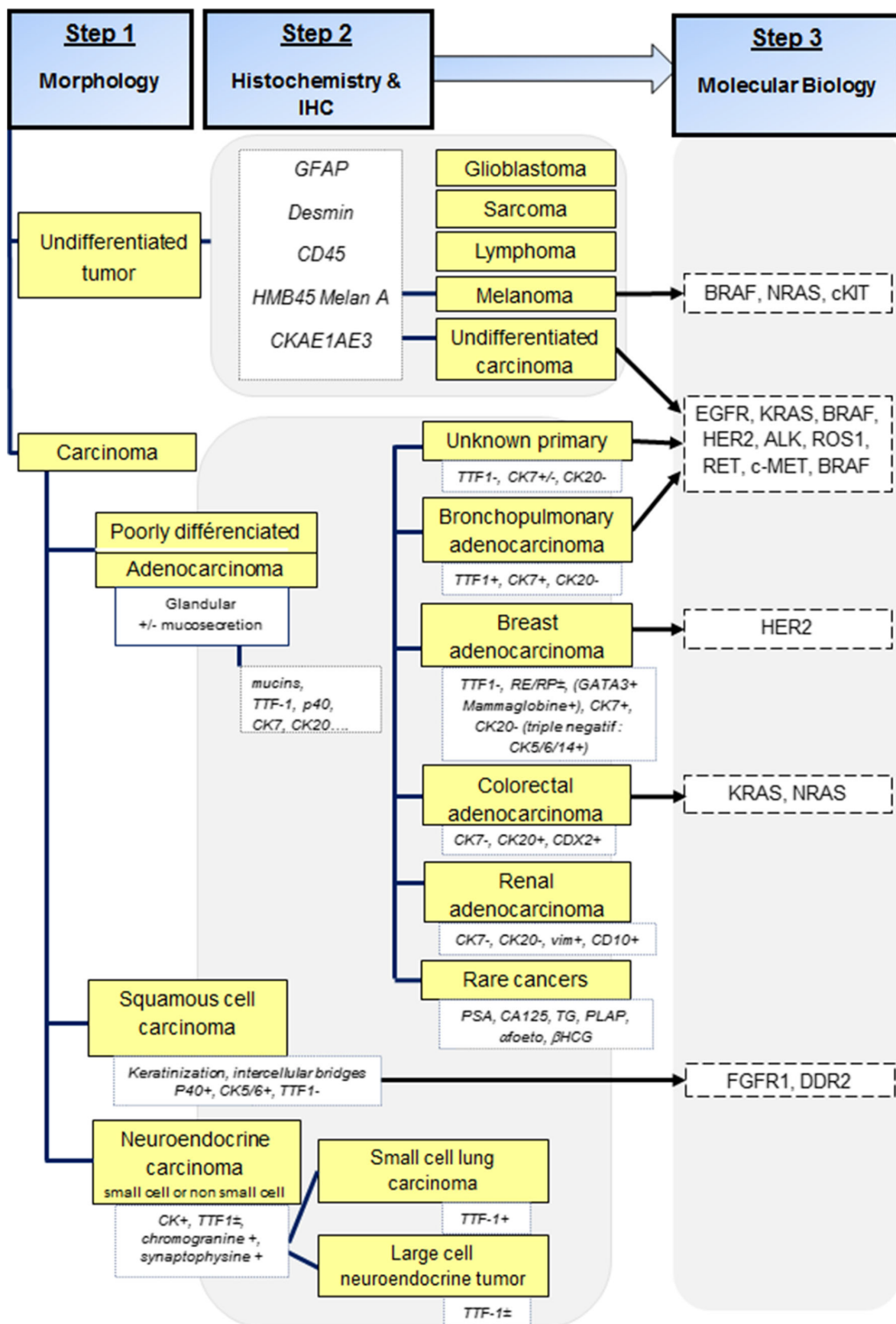
- [18] Kim, YH; Kin, JW; Chung, HT; Paek, SH; Kim, DG; Jung, HW. (2012) *Brain metastasis from renal cell carcinoma*. Prog Neurol Surg. 2012;25:163-75
- [19] Rock, J.P.; Haines, S.; Recht, L.; Bernstein, M.; Sawaya, R.; Mikkelsen, T.; Loeffler, J. (2000) *Practice parameters for the management of single brain metastasis*. Neurosurg Focus 9 (6): Clinical Pearl 2, 2000
- [20] Schodel, P.; Schebesch, KM; Brawanski, A.; Proescholdt, M. (2013) *Surgical resection of brain metastases – impact on neurological outcome*. Int. J. Mol. Sci. 2013, 14, 8708-8718
- [21] Berghoff, A.S.; Rajky, O.; Winkler, F.; Bartsch, R.; Furtner, J.; Hainfellner, J.A.; Goodman, S.L.; Weller, M.; Schittenhelm, J.; Preusser, M. (2013) *Invasion patterns in brain metastases of solid cancers*. Neuro-Oncology 15(12):1664-1672, 2013
- [22] Yanagihara, T.K.; Lee, A.; Wang, T.J.C. (2017) *Quantitative analysis of the Spatial Distribution of Metastatic Brain Lesions*. Tomography 2017 March; 3(1): 16-22
- [23] Saha, A.; Ghosh, S.; Roy, C.; Choudhury, K.; Chakrabarty, B.; Sarkar, R. (2013) *Demographic and clinical profile of patients with brain metastases: A retrospective study*. Asian J Neurosurg 2013 Jul-Sep; 8(2):157-161
- [24] Pietrantonio, F; Aprile, G.; Rimassa, L.; Franco, P.; Lonardi, S.; Cremolini, C.; Biondani, P.; Sbicego, E.; Pasqualetti, F.; Tomasello, G.; Nigam, M.; Casagrande, M.; Ghidini, M.; Muni, R.; Montrone, S.; Bergamo, F.; Berenato, R.; Fontanella, C.; Bozzarelli, S.; Moretto, R.; Battaglin, F.; Bartolomeo, M.; Braud, F.; Miceli, R. (2015) *A new nomogram for estimating survival in patients with brain metastases secondary to colorectal cancer*. Radiother Oncol. 2015 Nov;117(2):315-21
- [25] Damiens, K.; Ayoub, J.P.M.; Lemieux, B.; Aubin, F.; Saliba, W.; Campeau, M.P.; Tehfe, M. (2012) *Clinical features and course of brain metastases in colorectal cancer: an experience from a single institution*. Curr Oncol, Vol 19, pp. 254-258.
- [26] Graf, A.H.; Buchberger, W.; Langmayr, H.; Schmid, K. (1988) *Site preference of metastatic tumour of the brain*. Virchows Archiv A Pathol Anat Hispathol 412:493-498

- [27] Mendoza, M.; Khanna, C. (2009) *Revisiting the seed and soil in cancer metastasis*. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology 41 (2009) 1452-1462
- [28] Tomasevic, Z.; Tomasevic, Z.; Kovac, Z.; Milovanovic, Z. (2014) *Breast cancer metastases to cerebellum*. Journal of Clinical Oncology 32, no.15_suppl. DOI: 10.1200/jco.2014.32.15_suppl.e11600
- [29] Qian, HH.; Xu, TS; Cai, XQ; Ji, TL; Guo, Hx. (2015) *Prognostic value of TTF-1 expression in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis*. Clin Chim Acta 2015 Dec 7;451(Pt B):208-14
- [30] Leone, J.P.; Leone, B.A. (2015) *Breast cancer brain metastases: the last frontier*. Exp Hematol Oncol (2015) 4:33
- [31] Weinstein, D.; Leininger, J.; Hamby, C.; Safai, B. (2014) *Diagnostic and Prognostic Biomarkers in Melanoma*. J Clin Aesthet Dermatol. 2014;7(6):13-24
- [32] Maddodi, N.; Setaluri, V. (2010) *Prognostic Significance of Melanoma Differentiation and Trans-Differentiation*. Cancers 2010, 2, 989-999

7. Anexos

Anexo 1 – Definição dos diferentes níveis de recomendação para atuação clínica [12].

Nível de recomendação	Requerimentos
A	Pelo menos um estudo de classe I (ensaio clínico de fase 3 randomizados) ou 2 estudos de classe IIa (ensaio clínico de fase II randomizados).
B	Pelo menos um estudo de classe IIa ou vários estudos de classe IIb (um braço de ensaio clínico de fase II) e III (estudos prospectivos, por exemplo estudos observacionais, de coorte ou de caso-controle, e retrospectivos).
C	Pelo menos 2 estudos de classe III.



Anexo 2 – Esquematização da abordagem anatomo-patológica para com metástases do SNC [1].