

METÁSTASES CEREBRAIS

Revisão de uma população Hospitalar

RITA ALMEIDA, MANUEL GONÇALVES, PINTO VIANA,
MARTINHO PIMENTA, JOAQUIM MONTEIRO, COSTA MARQUES, CABRAL BEIRÃO
Serviços de Neurologia, Neurocirurgia, Medicina 1.
Hospital de Santo António dos Capuchos, Lisboa

RESUMO

As metástases cerebrais ocorrem em cerca de 20-30% dos doentes com neoplasias sistémicas. A incidência deste tipo particular de lesão cerebral tem tendência a aumentar progressivamente devido à maior diferenciação das actuais técnicas neuroimagiológicas e dos actuais esquemas terapêuticos, cada vez mais eficazes. Neste estudo retrospectivo foram analisados os doentes internados nos Serviços de Neurologia, Neurocirurgia e Medicina, e os seguidos na Unidade de Quimioterapia do nosso Hospital, com o diagnóstico de metástase cerebral. Determinou-se a distribuição etária e por sexos, a semiologia neurológica e as características imagiológicas, o tipo de neoplasia primária, a terapêutica efectuada, bem como os índices de sobrevida e o prognóstico global deste grupo de doentes.

SUMMARY

Cerebral Metastases: Review of a Hospital-based Population

Cerebral Metastases are diagnosed in approximately 20-30% of patients with primary tumours. Because of the improvement of central nervous system imaging technology and of the newly effective therapeutic schemes, the incidence of this particular type of cerebral lesion tends to increase. In this retrospective study the authors review the patients admitted in the Neurology, Neurosurgery and Medicine departments and in the outpatient chemotherapy consultation, with a diagnosis of cerebral metastases. Sex and age, neurologic symptoms at presentation, neuroradiologic findings, primary tumour origin, treatment outcomes and prognosis were evaluated in this population.

INTRODUÇÃO

As metástases cerebrais ocorrem em cerca de 20-30% dos doentes com neoplasias sistémicas¹⁻⁶. A incidência deste tipo particular de lesão cerebral tem tendência a aumentar progressivamente, facto este plenamente justificado quer pela maior diferenciação das actuais técnicas de neuroimagem, quer pela melhoria dos índices de sobrevida obtidos à custa de esquemas terapêuticos antitumorais cada vez mais eficazes¹. Assim, em muitos doentes com uma neoplasia primária controlada, é a existência de metástases cerebrais que vem agravar significativamente o prognóstico global, se tivermos em conta que, sem tratamento, o tempo médio de sobrevida será de 1-2 meses².

OBJECTIVOS

Com o objectivo de conhecer a história natural e a evolução clínica dos casos de metastização cerebral, foi efectuado um estudo retrospectivo dos doentes internados nos serviços de Neurologia, Neurocirurgia, Medicina e daqueles seguidos na Unidade de Quimioterapia do nosso hospital.

Procurou-se determinar a distribuição por sexos e idades, a semiologia neurológica e as características neuroimagiológicas por tomografia computadorizada cranioencefálica (TC CE), bem como o tipo de neoplasia primária, a atitude terapêutica adoptada e os índices de sobrevida obtidos nesta população.

MATERIAL E MÉTODOS

No período de tempo compreendido entre Janeiro de 1990 e Março de 1994 (51 meses), foram seleccionados 126 doentes com metástases de localização exclusivamente cerebral, num total de 1870 doentes do foro oncológico. Foram excluídos do estudo os casos de carcinomatose meníngea.

RESULTADOS

Os 126 doentes, 89 do sexo masculino e 37 do sexo feminino, tinham uma média etária de 56,1 anos (intervalo de variação: 33 - 84 anos).

Em termos semiológicos, 69% apresentavam sinais focais do Sistema Nervoso Central (SNC), sendo a hemiparésia o mais frequente, 65% cefaleias, 32% epilepsia, 23% hipertensão intracraniana (HIC), 22% alterações neuropsicológicas (predominando as alterações do humor e do comportamento) e em 10% dos casos existia ataxia cerebelosa. Em 2 doentes com neoplasia do pulmão, o diagnóstico de metástase cerebral foi efectuado através de exames de rotina, não existindo àquela data qualquer sinal ou sintoma sugestivo de atingimento do SNC (*Quadro 1*):

Quadro 1 - Quadros Neurológicos

Sinais Focais do SNC	69%
Cefaleias	65%
Epilepsia	32%
Hipertensão intracraniana	23%
Alterações neuropsicológicas	22%
Ataxia cerebelosa	10%
Assintomáticos	1,6%

O diagnóstico de metastização cerebral foi efectuado através da realização de TC CE, repetida em todos os doentes pelo menos uma vez após a instituição da terapêutica. Em termos topográficos, 110 doentes apresentavam lesões de localização supratentorial (87%), sendo cerebelosa a localização nos restantes. Foram encontradas 96 lesões solitárias, sendo as restantes múltiplas (mínimo de 2, máximo de 7). As localizações mais frequentes foram o lobo parietal (55%) e o lobo frontal (30%).

Em relação ao tumor primitivo foram diagnosticadas 45 neoplasias do pulmão (sendo o Carcinoma Epidermóide o tipo mais frequente, logo seguido do Adenocarcinoma), 27 da mama, 15 do cólon, 8 melanomas e em 31 doentes não foi encontrada a neoplasia primária, apesar de exaustivamente procurada. Neste último caso o tipo histológico da metástase cerebral mais frequentemente encontrado foi o Adenocarcinoma.

Em 44 doentes (35%) a metástases cerebral foi reveladora da doença neoplásica. A grande maioria destes doentes (75%) era do sexo masculino e tinha um Adenocarcinoma do pulmão.

O tempo médio decorrido entre o diagnóstico da neoplasia primária e o aparecimento das metástases cerebrais

foi de 18 meses (< 3 meses para o melanoma, por vezes >30 meses para a neoplasia da mama).

TERAPÊUTICA

Dos 126 doentes, 36 (29%) foram submetidos a intervenção neurocirúrgica. Os critérios de selecção mais importantes foram os seguintes:

- A presença de metástase única, cirurgicamente acessível;
- bom estado geral (status de performance: índice de Karnofsky);
- esperança de vida superior ou igual a 1 ano (neoplasia primária);

Dos 36 doentes operados, 35 apresentavam uma única metástase cerebral. Em apenas 1 caso se procedeu à ressecção cirúrgica de duas metástases, ambas localizadas no hemisfério cerebral direito, em 2 tempos operatórios com 15 dias de intervalo. Tratava-se de uma doente de 34 anos, com uma neoplasia da mama diagnosticada 2 anos antes.

A morbilidade intra e pós-operatória foi mínima, havendo apenas a referir o aparecimento de crises convulsivas em 2 casos, apesar de todos os doentes estarem sob terapêutica profiláctica com fenitoína (300 mg/dia). A mortalidade durante estes períodos foi nula.

Destes 36 doentes, 30 efectuaram radioterapia (RT) pós-operatória de tipo convencional, numa dose total de 40 Gray, em 10 a 12 sessões.

Os restantes 90 doentes não apresentavam critérios para cirurgia das metástases cerebrais, sendo a grande maioria excluída por apresentar uma baixa esperança de vida, inerente ao prognóstico da neoplasia primária. Os doentes não operados, num total de 71%, iniciaram esquemas de quimioterapia (QT) e/ou RT (geralmente apenas uma das alternativas, nomeadamente a RT, devido ao aparecimento de múltiplos efeitos secundários).

Nos doentes em que a metástase cerebral foi reveladora da neoplasia primária e que não apresentavam critérios para cirurgia de ressecção, procedeu-se a biópsia lesional estereotáxica (3 casos).

PROGNÓSTICO

Dos 36 doentes submetidos a intervenção neurocirúrgica, 26 recuperaram na quase totalidade dos seus défices neurológicos. Os restantes mantiveram-se estacionários ou sofreram mesmo agravamento do seu quadro neurológico. Apenas 1 doente apresentou recorrência das metástases cerebrais.

O tempo médio de sobrevida foi de 8 meses para os doentes em que apenas foi efectuada ressecção da metástase cerebral, e de 12 meses para aqueles que efectuaram RT pós-operatória. Nos restantes casos o tempo médio de sobrevida dependeu sobretudo do tipo de neoplasia primária:

- * Neoplasia da mama e cólon: 11 meses
- * Neoplasia do pulmão: 7 meses
- * Neoplasia de localização primária desconhecida: 4 meses
- * Melanoma: 3 meses

DISCUSSÃO

Nesta revisão de 126 casos de metastização cerebral, representando um total de 6,7% da população de doentes oncológicos analisada, obtivemos alguns resultados semelhantes aos referidos na literatura, nomeadamente no que respeita à distribuição etária e por sexos, semiologia neurológica e tipo de neoplasia primária¹⁻¹¹.

Assim, do total de doentes estudados, 71% era do sexo masculino, maioritariamente na 6ª década de vida. No que respeita a sinais e sintomas neurológicos apresentados por estes doentes, os dados obtidos apontam para uma predominância dos sinais focais do SNC, das cefaleias e da epilepsia.

Tradicionalmente atribui-se ao melanoma e às múltiplas metástases cerebrais um elevado potencial epileptogénico^{2,8} o que levanta a questão polémica de terapêutica antiepiléptica de tipo profilático. Na nossa série, todos os doentes com pelo menos 2 crises convulsivas iniciaram terapêutica antiepiléptica, bem como aqueles submetidos a intervenção neurocirúrgica.

Quanto ao tipo de neoplasia primária, o pulmão e a mama são habitualmente, e por ordem decrescente, os tumores mais frequentemente encontrados neste tipo de situação. Em algumas séries^{1,4} a neoplasia do pulmão chega mesmo a ser responsável por 60-70% dos casos de metastização cerebral, contra os 36% por nós encontrados.

Nos casos de metástase cerebral reveladora da neoplasia primária do pulmão, o Adenocarcinoma foi o tipo histológico mais frequentemente encontrado (75% dos doentes deste grupo).

De realçar nesta série uma elevada percentagem de neoplasias primárias de localização desconhecida (25%), valor mais elevado que o obtido nas séries da literatura, facto para o qual não encontramos justificação¹²⁻¹⁵.

Nos doentes com melanoma a metastização sistémica é a principal causa de morte. O envolvimento do SNC pode atingir os 50%, sendo as metástases cerebrais desta neoplasia as que apresentam pior prognóstico⁸. São na sua maioria múltiplas, assumindo muitas vezes um aspecto hemorrágico, e no que respeita à terapêutica são habitualmente radioresistentes. O mau prognóstico advém da deficiente resposta obtida com a radioterapia craniana e da inoperabilidade das lesões cerebrais⁸. A radiocirurgia tem sido apresentada como uma alternativa para o tratamento destas situações, numa tentativa de suprir a precária resposta obtida com os esquemas terapêuticos convencionais para o melanoma metastizado. A radiocirurgia tem igualmente sido utilizada nalguns tipos de metástases cerebrais de outras neoplasias primárias, para além do melanoma, inacessíveis à cirurgia de tipo convencional (quer pela sua multiplicidade, quer pelas suas dimensões e localização). Trata-se duma terapêutica promissora, cujo objectivo primário é o controlo local da doença¹⁶.

Encontrámos 8 melanomas, 7 dos quais com metástases múltiplas, 3 de localização supra e infratentorial.

Em termos neuroimagiológicos a localização mais frequente das metástases cerebrais foi o lobo parietal, ao contrário do habitualmente referido na literatura, na qual se aponta para uma nítida preferência pelo lobo frontal¹⁻⁵. A

grande maioria das lesões ocupava o andar supratentorial, havendo apenas 16 metástases cerebelosas, o que em termos de prognóstico pode ser considerado, à priori, favorável. Certos autores consideram a existência de metástases cerebelosas um factor de mau prognóstico, colocando o doente em alto risco para o desenvolvimento de carcinomatose meníngea¹.

Em termos percentuais, e no que respeita ao número de metástases, encontramos em 76% dos casos lesões únicas e em 24% lesões múltiplas. Trata-se dum valor um pouco mais elevado, no caso das metástases únicas, do que o habitualmente referido em séries semelhantes a esta (30-40%)¹⁷.

No que respeita à terapêutica, foram seleccionados 36 doentes para cirurgia de ressecção da metástase cerebral. Os critérios de selecção procuraram conjugar a existência de uma lesão única (em 35 doentes) e cirurgicamente acessível, a um relativo bom estado geral, num doente em que se anteveja uma esperança de vida de pelo menos 1 ano relativamente à sua neoplasia primária. Os doentes foram previamente submetidos a uma avaliação do seu estado de performance, através da determinação do índice percentual de Karnofsky. Valores inferiores a 50% constituíram motivo para recusa cirúrgica, mesmo nos casos de lesão única e cirurgicamente acessível.

A maioria dos doentes beneficiou consideravelmente da cirurgia da metástase, havendo uma recuperação quase total dos défices neurológicos em 72% dos casos.

Os resultados obtidos com a terapêutica de ressecção cirúrgica das metástases variam obviamente com os critérios de selecção adoptados. Na série de Smalley *et al*¹⁷ esses critérios foram, comparativamente aos nossos, ainda mais restritivos. Assim, tiveram também em conta a idade (apenas doentes com menos de 50 anos), a gravidade dos défices neurológicos (foram excluídos os doentes com défices neurológicos graves) bem como a localização hemisférica da lesão (só foram operadas as lesões do hemisfério cerebral não dominante)

Do total de casos analisados os doentes submetidos a ressecção cirúrgica da metástase e que efectuaram RT pós-operatória (num total de 30) obtiveram o melhor tempo de sobrevida (12 meses). Os doentes com melanoma, em QT e/ou RT obtiveram o pior tempo de sobrevida, que nalguns casos foi inferior a 3 meses.

No Japão, onde as neoplasias são a principal causa de morte, têm sido tentados, com algum sucesso, esquemas de terapêutica múltipla, nomeadamente, RT e QT após cirurgia das metástases cerebrais por neoplasia do pulmão¹⁸. Estas estratégias terapêuticas estão necessariamente associadas a um elevado número de efeitos colaterais, que alguns dos nossos doentes não toleraram.

COMENTÁRIOS FINAIS

As metástases cerebrais são responsáveis directas pela morte de muitos doentes do foro oncológico, sobretudo se múltiplas e cirurgicamente inacessíveis. A maneira mais adequada de tratar estes doentes, cada vez em maior número, ainda constitui actualmente uma questão susceptível de debate. As linhas de conduta terapêutica adopta-

das nestes casos variam consideravelmente de instituição para instituição, e na própria instituição. Parece-nos no entanto claro, com base quer nos nossos resultados quer naqueles obtidos em séries semelhantes, que os doentes submetidos a cirurgia de ressecção da metástase cerebral apresentam o melhor prognóstico global, muito em particular os que efectuaram RT craniana adjuvante.

Por outro lado, uma detecção precoce das metástases cerebrais em doentes com uma neoplasia primária diagnosticada e controlada do ponto de vista terapêutico, sobretudo nos tumores do pulmão e da mama, poderá igualmente melhorar os seus índices de sobrevida.

O doente do foro oncológico com metastização cerebral beneficiaria certamente de uma estratégia terapêutica consensual, obtida com base na experiência clínica das várias instituições hospitalares especializadas a nível nacional neste tipo de patologia.

BIBLIOGRAFIA

1. TRILLET V, CATAJAR FJ et al: Cerebral Metastases as First Symptom of Bronchogenic Carcinoma. *Cancer* 1990; 67: 2935-40
2. DELARIVE J, TRIBOLLET N: Metastases Cérébrales: Étude d'un Collectif Chirurgicale de 81 Cas. *Neurochirurgie* 1992; 38: 89-97
3. ZIMM S, WAMPLER GL, STABLEIN D et al: Intracerebral Metastases in Solid Tumour Patients: Natural History and Results of Treatment. *Cancer* 1981; 48: 384-94
4. FRENCH LA, AUSMAN JT: Metastatic Neoplasm to the Brain. *Clin Neurosurg* 1977; 4: 81-91
5. ROVIROSA A, BUDI R, VICENTE P et al: Cerebral Metastases in Adenocarcinoma of the Colon. *Rev Esp Enferm Dig* 1991; 79: 281-3
6. NEWMAN SJ, HANSEN HH: Frequency, Diagnosis, and Treatment of Brain Metastases in 247 Consecutive Patients with Bronchogenic Carcinoma. *Cancer* 1974; 33: 492-96
7. RODRIGUEZ GC, SOPER JT, BERCHUCK A et al: Improved Palliation of Cerebral Metastases in Epithelial Ovarian Cancer using a Combined Modality Approach Including Radiation Therapy, Chemotherapy, and Surgery. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1553-60
8. DAVEY P, O'BRIEN P: Disposition of Cerebral Metastases from Malignant Melanoma: Implications for Radiosurgery. *Neurosurgery* 1991; 28: 8-15
9. DELATTRE JY, KROL G, THALER HT, POSNER JB: Distribution of Brain Metastases. *Arch Neurol* 1988; 45: 741-44
10. POSNER JB: Surgery for Metastases to the Brain. *N Eng J Med* 1990; 322: 544-45
11. ZIMM S, WAMPLER GL, STABLEIN D et al: Intracerebral Metastases in Solid Tumour Patients: Natural History and Results of Treatment. *Cancer* 1981; 48: 384-94
12. ALTMAN E et al: An Analysis of 1539 Patients with Cancer of Unknown Primary Site. *Cancer* 1986; 57: 120-4
13. GRECO F et al: Advanced Poorly Differentiated Carcinoma of Unknown Primary Site: Recognition of a Treatable Syndrome. *Ann Int Med* 1986; 104: 547-53
14. LE CHEVALIER T et al: Sites of Primary Malignancies in Patients Presenting with Cerebral Metastases. *Cancer* 1985; 56: 880-82
15. CHASSARD JL, ZONAI ME, GÉRARD JP et al: La Radiotherapy des Métastases Cerebrales. *Rev Neurol* 1988; 144: 489-93
16. ADLER RJ et al: Stereotactic radiosurgical treatment of brain metastases. *J Neurosurg* 1992; 76: 444-449
17. SMALLEY RS et al: Resection for solitary brain metastasis. *J Neurosurg* 1992; 77: 531-540
18. USHIO Y et al: Chemotherapy of Brain Metastases from Lung Carcinoma: A Controlled Randomized Study. *Neurosurg* 1991; 28: 201-201