

Tratamento radiocirúrgico de metástases cerebrais: a relação da histologia, localização cerebral e sintomas

Joana C. Gomes¹, A. Sá¹, R. Ramos Pinto², V. Muñoz³, Carina Coelho¹, Fátima Monsanto¹

1. Área Científica de Radioterapia, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Instituto Politécnico de Lisboa, joanacagomes@gmail.com

2. Instituto Superior de Ciências Sociais e Políticas, Universidade Técnica de Lisboa.

3. Serviço de Radioterapia, Hospital do Meixoeiro, Vigo (Espanha).

RESUMO: Objetivo – Caracterizar clínica e estatisticamente os doentes com metástases cerebrais submetidos a radiocirurgia. **Metodologia** – Análise retrospectiva dos doentes com metástases cerebrais submetidos a radiocirurgia com Linac no Hospital do Meixoeiro, sendo a informação analisada no SPSS, versão 18. **Resultados** – Avaliaram-se 116 doentes com metástases cerebrais. As localizações primárias de pulmão (54,30%) e mama (21,60%) predominaram. Destacaram-se como sintomas mais frequentes: cefaleias, fraqueza motora, hemiparesia, paresia e tonturas. Confirma-se a existência de correlação entre os sintomas decorrentes da presença de metástase e a sua localização cerebral, evidenciando a sua importância no diagnóstico precoce das metástases. O lobo frontal foi a localização cerebral predominante. **Discussão e Considerações Finais** – Verifica-se que tendencialmente não existe correlação entre a localização primária e a localização cerebral da metástase. O número de metástases tratadas não sugere ter influência no tempo de sobrevida após o seu diagnóstico. A realização de cirurgia e/ou administração de radioterapia holocraniana previamente à radiocirurgia não apresentou prolongamento de sobrevida em comparação com os doentes não submetidos a tratamento prévio.

Palavras-chave: metástase cerebral, radiocirurgia, localização primária, sintomas

Radiosurgery treatment of brain metastases: the relation of histology, brain location and symptoms

ABSTRACT: Objective – To characterize clinically and statistically patients with brain metastases who underwent radiosurgery. **Methodology** – Retrospective analysis of patients with brain metastases that underwent linear accelerator-based radiosurgery in Hospital do Meixoeiro, and the information analyzed in SPSS version 18. **Results** – Were evaluated 116 patients with brain metastases. Primary tumors of lung (54.30%) and breast (21.60%) were predominant. Symptoms that stood out as common: headache, motor deficit, hemiparesis, paresis and dizziness. It was confirmed the existence of a correlation between the symptoms arising from the presence of metastasis and its brain location, showing its importance in early diagnosis of metastases. The frontal lobe and the parietal lobe represented the most affected locations by brain metastases. **Discussion of results and Concluding Remarks** – It verified that tends to be no correlation between the primary location of the tumor and the location of brain metastasis. The number of treated metastases didn't suggest influence on survival after their diagnosis. The realization of surgery and/or administration of whole-brain irradiation therapy prior to radiosurgery, showed no prolongation of survival compared with patients that were not submitted to previous treatment.

Keywords: brain metastasis, radiosurgery, primary cancer, symptoms

Introdução

Os principais sintomas associados à presença de metástases cerebrais (MCS) são as cefaleias, fraqueza motora, distúrbios mentais e de comportamento, hemiparesia e afasia¹⁻⁷. O intervalo entre o diagnóstico da lesão primária e a metástase cerebral é dependente da histologia (cf. Tabela 1)^{1,5-8}.

nos registos médicos dos doentes, sendo elaborado um estudo retrospectivo, descritivo e correlacional utilizando o *software* SPSS, versão 18. As características do protocolo da instituição, o equipamento utilizado para tratamento de RDC em doentes com MCS e os critérios de inclusão/exclusão apresentam-se na Tabela 3.

Tabela 1: Frequência da localização primária em doentes com metástases cerebrais e intervalo de tempo entre o diagnóstico da neoplasia primária e da metástase

Localização primária	Percentagem	Período entre diagnóstico do tumor primário e diagnóstico de metástase cerebral
Pulmão	34-54%	6-9 Meses
Mama	10-30%	2-3 Anos
Melanoma	5-21%	2-3 Anos
Primário desconhecido	10-15%	Não definido
Rim	8%	Não definido
Gastrointestinal	1-6%	2-3 Anos

Adaptado de Millender L, et al.⁵ e de Blonigen B, et al.⁶.

Cada lobo cerebral apresenta uma função específica e a presença de MCS em cada localização cerebral tem influência distinta, em termos de prognóstico, sobrevida e qualidade de vida^{1,3,8-10}.

As atuais opções de tratamento incluem cirurgia (CR), radioterapia (RT), sendo a mais convencional a radioterapia holocraniana (RTH) e a quimioterapia (QT)⁴. Considerando as várias terapêuticas para este tipo de doença, no que se refere à RT, existem várias modalidades que se apresentam na Tabela 2^{4,10-13}.

Tabela 2: Sobrevida dos doentes com metástases cerebrais

Modalidade de tratamento	Sobrevida
Nenhum tratamento	1 mês
Corticosteroides	2 meses
Radioterapia holocraniana	3-5 meses
Cirurgia seguida de radioterapia holocraniana	10 meses

Adaptado de Deinsberger R, et al.¹¹.

A RDC tem sido cada vez mais utilizada e eficaz na gestão inicial das MCS, justificada nomeadamente pela sua taxa de controlo local do tumor a variar entre os 70 e os 95%^{2,11-12,14}.

Com este estudo pretende-se caracterizar clínica e estatisticamente os doentes com MCS submetidos a RDC e avaliar se existem correlações entre variáveis associadas, tanto aos doentes com MCS como à RDC.

Métodos

Análise retrospectiva de todos os doentes com diagnóstico histológico de metástase cerebral submetidos a RDC no Hospital do Meixoeiro, no período entre Julho de 2002 e Dezembro de 2010. A informação foi recolhida com base

Tabela 3: Protocolo para RDC de MCS e equipamento utilizado

Protocolo do serviço de radioterapia para tratamento de MCS com RDC	Realização prévia de RTH com dose total de 30 Gy
	Nº de lesões ≤ 3
	Ø de cada lesão ≤ 3 cm
	KPS ≥ 70
	Sem doença extracraniana ativa
	Realizar RDC 4 semanas após final da administração da RTH com confirmação/definição das lesões por RMN
A realização prévia de CR ou a não administração de RTH não são fatores de exclusão	
A RDC, até Maio de 2008, foi administrada com recurso a um LINAC Mevatron Primus Siemens®, com energia de 6 MV, modificada para RDC com cones cilíndricos	
A partir de Maio de 2008 utiliza-se o mesmo equipamento, mas modificado para RDC com micromultilâminas da BrainLAB®. O <i>software</i> de simulação utilizado é o IPLAN RT, versão 4.1 e o de planeamento, IPLAN Dose, versão 4.1.1	
Excluídos os doentes que não apresentavam registo de alguma variável do estudo	

Resultados e Discussão

Analisados 116 doentes num total de 169 metástases cerebrais, submetidos a RDC entre Julho de 2002 e Dezembro de 2010. Até à data final de recolha dos dados apenas 24 doentes estavam vivos.

As MCS são as neoplasias mais prevalentes do sistema nervoso central, englobando até 40% dos doentes com cancro^{1,4-5}.

Tabela 4: Características dos doentes e localização primária

Nº total de doentes	116
Nº total de metástases	169
Nº doentes do sexo masculino	68
Nº doentes do sexo feminino	48
Nº/% Pulmão	63/54,30%
Nº/% Mama	25/21,60%
Nº/% Melanoma	6/5,20%
Nº/% Reto	4/3,40%
Nº/% Rim	3/2,60%
Nº/% Útero	3/2,60%
Nº/% Cólon	2/1,70%
Nº/% Esófago	2/1,70%
Nº/% Próstata	2/1,70%
Nº/% Outras localizações*	6/5,20%

Outras localizações*: Gástrico, Cerebral, Bexiga, Timoma, Tiróide, Sarcoma

Verificou-se que a maioria dos doentes é do sexo masculino. Relativamente à localização primária das MCS (cf. Tabela 4), o pulmão surge como a mais frequente, seguindo-se a mama, o melanoma, o reto, o rim e útero. Os resultados relativamente à incidência das histologias corroboram os dados da literatura, revelando percentagens idênticas às dos estudos realizados sobre o tema^{1,5-6}.

Na amostra geral, a idade média aquando do diagnóstico da neoplasia primária foi de 56,65±12,54 anos, sendo os doentes submetidos a RDC num período médio de 6,67±11,33 meses após o diagnóstico de MCS. A idade média de morte foi de 61,49±11,31 anos.

Verificou-se que o diagnóstico de tumor de útero, mama e cólon ocorre em média numa idade mais precoce que o diagnóstico das restantes histologias (cf. Tabela 5). Este facto poderá estar associado aos esquemas de rastreio para o diagnóstico de cancro de útero, cólon e, principalmente, mama.

O intervalo de tempo decorrido entre o diagnóstico da neoplasia primária e o diagnóstico de MCS foi mais precoce nos doentes com histologia de cólon, outras localizações e pulmão. O intervalo referente ao pulmão é o mais representativo, uma vez que o número de doentes é mais elevado neste grupo e, também, porque a alta taxa de MCS que caracteriza os tumores de pulmão, em especial do carcinoma de pequenas células, é apresentada aquando do seu diagnóstico, em que 50% dos casos já apresenta metastização cerebral¹. As histologias de útero e próstata apresentaram maior intervalo de tempo entre o seu diagnóstico e o diagnóstico de MCS, explicado pela baixa e tardia taxa de metastização cerebral que caracterizam ambas as patologias⁵⁻⁶.

O período de sobrevivência após o diagnóstico da neoplasia primária é mais prolongado nos doentes com histologia

Tabela 5: Idade média aquando do diagnóstico da localização primária, intervalo entre o diagnóstico da neoplasia primária e da metástase, tempo de sobrevivência após o diagnóstico da neoplasia primária

Idade média aquando o diagnóstico da lesão primária	56,65±12,54	
Tempo entre o diagnóstico de metástase e a radiocirurgia (meses)	6,67±11,33	
Idade média aquando a morte	61,49±11,31	
Idade Média aquando o diagnóstico de:	Pulmão	58,12±11,13
	Mama	51,31±13,49
	Rim	54,34±11,64
	Melanoma	67,31±8,32
	Útero	51,17±21,75
	Cólon	49,38±22,28
	Reto	63,75±7,84
	Esófago	56,76±6,34
	Próstata	47,86±30,93
	Outras Localizações*	57,30±11,74
Período (anos) entre o diagnóstico da localização primária e de MCS	Pulmão	1,9±1,87
	Mama	3,43±3,10
	Rim	3,19±3,66
	Melanoma	3,99±2,67
	Útero	8,54±10,22
	Cólon	0,97±1,02
	Reto	1,81±0,81
	Esófago	3,28±2,07
	Próstata	4,32±5,78
	Outras localizações*	1,12±0,83
Período (anos) entre o diagnóstico da localização primária e morte	Pulmão	2,61±2,38
	Mama	3,78±3,67
	Rim	4,61±3,94
	Melanoma	4,60±3,36
	Útero	8,27±11,25
	Cólon	1,35±1,91
	Reto	2,71±0,80
	Esófago	3,22±4,56
	Próstata	5,09±7,20
	Outras Localizações*	1,87±1,57

Outras localizações*: Gástrico, Cerebral, Bexiga, Timoma, Tiróide, Sarcoma

de útero, próstata, rim, melanoma e mama e muito inferior na histologia de cólon, outras localizações e pulmão.

Relativamente ao número de metástases por doente, confirma-se que este foi severamente superior no grupo das metástases únicas. Verificou-se que não existe correlação entre o número total de MCS e o tempo de sobrevivência após o seu diagnóstico.

Diversos autores evidenciam a tendência do melanoma, seguido dos tumores pulmonares e de mama, em desenvolver MCS múltiplas; por outro lado, o rim, a próstata, o útero, o cólon e o reto apresentam maior tendência para desenvolver metástase cerebral única^{1,3,8,10}. Neste estudo, o pulmão apresenta maior frequência de lesões únicas, o que refuta a literatura existente. Por outro lado, os resultados para a mama corroboram os dados da literatura.

Não existe correlação entre a localização primária e o número de metástases cerebrais diagnosticadas (valor $p = 0,856$).

Como sintomas/manifestações clínicas decorrentes da presença de MCS (cf. Figura 1) evidenciaram-se cefaleias, fraqueza motora, paresia, hemiparesia e tonturas. Os resultados foram semelhantes aos referidos na literatura¹⁻⁷.

Verificou-se a existência de sintomas que se manifestam pela presença de metástase numa determinada localização cerebral. Verificaram-se as seguintes correspondências: a debilidade generalizada sugere estar associada à presença de metástase no lobo frontal e parietal, enquanto a afasia está relacionada com a presença de metástase no lobo temporal. Vômitos, náuseas, tonturas, vertigens, diplopia e debilidade generalizada sugerem estar relacionados com a presença de metástase no lobo occipital. Vômitos, tonturas, náuseas, diplopia, debilidade generalizada e vertigens estão associados à presença de metástases no cerebelo. Vômitos, vertigens, diplopia e afasia estão relacionados com lesão no tronco cerebral e a debilidade generalizada, tonturas e náuseas estão, por sua vez, relacionadas com a presença de metástase no hipotálamo. A monitorização dos sintomas poderá, assim, ser um fator importante no diagnóstico precoce de MCS.

Como é possível analisar na Figura 2, o lobo frontal e parietal representam as localizações cerebrais mais acometidas.

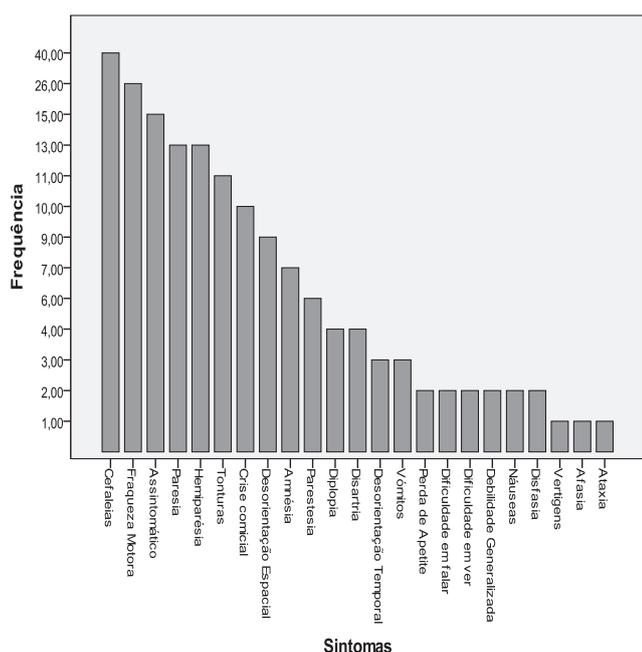


Figura 1: Sintomas decorrentes da presença de metástase cerebral.

Os resultados foram concordantes com alguns presentes na literatura¹⁴, mas verificou-se que não existe correlação entre a localização primária e a localização cerebral da metástase (valor $p = 0,896$).

A idade média mais precoce aquando do diagnóstico de MCS (cf. Tabela 6) é observada no tronco cerebral e cerebelo e mais avançada no lobo occipital e frontal. Relativamente ao intervalo de tempo entre o diagnóstico da neoplasia primária e da metástase cerebral, foi severamente mais curto nos casos das lesões localizadas no tronco cerebral e no lobo frontal. O cerebelo e o occipital apresentam um período superior entre o diagnóstico da neoplasia primária e da metástase cerebral.

O tempo de sobrevivência após a administração de RDC, definido em meses na Tabela 6, é mais prolongado nas metástases localizadas nos lobos occipital e parietal. Por outro lado, MCS no tronco cerebral e nos lobos temporal e frontal apresentam um período de tempo de sobrevivência mais reduzido desde a administração da RDC, devido ao elevado número de doentes com histologia de pulmão que estão associados a uma sobrevivência curta após tratamento.

Verificou-se a administração de uma dose média inferior nas lesões localizadas ao nível do hipotálamo, tronco cerebral e cerebelo. Por oposição, verificou-se a administração de dose mais elevada nas metástases localizadas no lobo frontal e parietal.

Apenas 24,1% dos doentes foram submetidos a ressecção cirúrgica da metástase e 90,5% foram submetidos a irradiação holocraniana previamente à RDC.

Os diversos autores sugerem que a administração de RTH seguida de RDC é o tratamento que permite uma maior percentagem de controlo tumoral; no entanto, outros autores reservam a RTH para casos em que se verifica recorrência após tratamento de RDC¹¹.

Evidenciou-se que o tempo médio de tratamento entre a RDC e a morte (com ou sem tratamento prévio) é idêntico. Assim, segundo o presente estudo não se justifica a administração de RTH e/ou CR previamente à RDC.

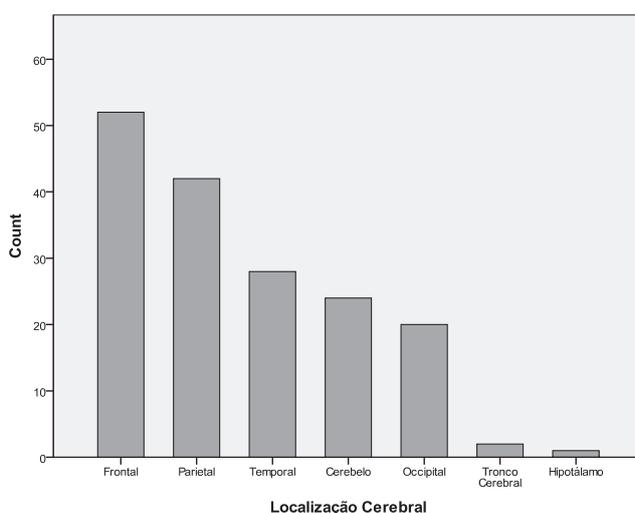


Figura 2: Frequência de cada localização cerebral.

Tabela 6: Características das localizações cerebrais

Localização Cerebral	Idade aquando do diagnóstico da metástase (anos)	Período decorrente entre o diagnóstico do tumor primário e o da Metástase (anos)	Tempo de sobrevida após a RDC (meses)	Dose média (intervalo) Gy
Frontal	60,96±13,33	1,97±2,05	8,02±9,28	18,29±2,21 (12-25)
Parietal	59,09±10,42	2,01±1,69	8,76±7,36	17,95±1,21 (16-21)
Temporal	57,72±9,74	2,47±1,81	7,57±6,73	17,11±2,41 (12-20)
Cerebelo	57,50±12,26	3,58±4,42	8,25±11,21	16,67±2,33 (10-22)
Occipital	61,24±12,89	2,96±2,87	10,65±7,65	17,05±1,96(12-20)
Tronco Cerebral	52,30±8,60	0,98±1,14	0,6±0,85	15±4,24 (12-18)
Hipotálamo	83,94	10,01	8,63	12

Considerações finais

As melhores combinações de tratamento para as MCS são ainda um tema que necessita ser amplamente debatido.

A histologia pulmonar apresenta um reduzido intervalo entre o seu diagnóstico e o diagnóstico de MCS, fator que é influenciado pelo facto de ser frequente o diagnóstico de MCS aquando do diagnóstico do tumor primário, reduzindo, assim, o intervalo médio de sobrevida.

O tempo de sobrevida dos doentes demonstrou ser semelhante para 1, 2 ou 3 lesões cerebrais.

A taxa de sobrevivência dos doentes diagnosticados com MCS e que preferem não realizar tratamento é de apenas 4 semanas¹¹, o que justifica a investigação sobre o tratamento radiocirúrgico das MCS.

Referências Bibliográficas

- Maldaun MV. Radiocirurgia no tratamento das metástases cerebrais: resposta terapêutica e complicações baseadas na localização da lesão [Internet] [Dissertation]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2006 [cited 2010 Dec 28]. Available from: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5138/tde-11122006-103842/pt-br.php>. Portuguese
- Gibbs IC, Soltys SG. Central nervous system metastases. In Lu JJ, Brady LW, Heilmann HP, Molls M, editors. Radiation oncology: an evidence-based approach. New York: Springer; 2008. p. 611-22. ISBN 978-3642096037
- Einstein DB. Metastatic cancer to the central nervous system. In Chang AE, Ganz PA, Hayes DF, Kinsella T, Pass HI, Schiller JH, editors. Oncology: an evidence-based approach. New York: Springer; 2006. p. 1621-34. ISBN 978-0387242910
- Molenaar R, Wiggeraad R, Verbeek-de Kanter A, Walchenbach R, Vecht C. Relationship between volume, dose and local control in stereotactic radiosurgery of brain metastasis. *Br J Neurosurg*. 2009;23(2):170-8.
- Millender L, Wara W. Palliative care. In Hansen EK, Roach M, editors. Handbook of evidence-based radiation oncology. New York: Springer; 2006. ISBN 978-0387306476
- Blonigen BJ, Steinmetz RD, Levin L, Lamba MA, Warnick RE, Breneman JC. Irradiated volume as a predictor of brain radionecrosis after linear accelerator stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;77(4):996-1001.
- Zimm S, Wampler GL, Stablein D, Hazra T, Young HF. Intracerebral metastases in solid-tumor patients: natural history and results of treatment. *Cancer*. 1981;48(2):384-94.
- Nevinny-Stickel M. Radiosurgery and conventional radiotherapy of brain metastases. *Memo: magazine eur med oncol*. 2008;1 Suppl 2:24-7.
- Correa DD. Cognition in brain tumour patients. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2008;8(3):242-8.
- Schouten LJ, Rutten J, Huvneers HA, Twijnstra A. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer*. 2002;94(10):2698-705.
- Deinsberger R, Tidstrand J. LINAC radiosurgery as single treatment in cerebral metastases. *J Neurooncol*. 2006;76(1):77-83.
- Maldaun MV, Aguiar PH, Lang F, Suki D, Wildrick D, Sawaya R. Radiosurgery in the treatment of brain metastases: critical review regarding complications. *Neurosurg Rev*. 2008;31(1):1-9.
- Mascarenhas F, Sá da Costa M, Ortiz M, Almeida A, Carvalho H, Gonçalves Ferreira A, et al. A radiocirurgia estereotática em tumores benignos e malignos do sistema nervoso central [Stereotactic radiosurgery in the intracranial benign neoplasms and malignant tumors of the brain]. *Acta Med Port [Internet]*. 2005 [cited 2010 Dec 23];18:45-60. Available from: <http://www.actamedicaportuguesa.com/pdf/2005-18/1/045-060.pdf>. Portuguese
- Onishi FJ, Melo JG, Melo PM, Lanzoni OP, Settanni F, Ferraz FA. Tratamento cirúrgico de metástases intracranianas [Surgery treatment of brain metastases]. *Rev Neurociencias*. [Internet]. 2005 [cited 2011 May 27];13(1):11-6. Available from: <https://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/2005/RN%2013%2001/Pages%20from%20RN%2013%2001-2.pdf>. Portuguese

Artigo recebido em 15.10.2011 e aprovado em 02.03.2012.