

METÁSTASE CEREBRAL EM PACIENTES COM CARCINOMA DA MAMA: AVALIAÇÃO CLÍNICA DE 42 CASOS

Brain metastasis in patients with breast carcinoma: clinical trial of 42 cases

MARCO AURÉLIO SALVINO DE ARAÚJO¹ SOPHIE FRANÇOISE MAURICETTE DERCHAIN²

SUSANA TRIGO BIANCHESSI¹ NANCY MINEKO KOSEKI³ LUIZ CARLOS TEIXEIRA²

HENRIQUE BENEDITO BRENELLI²

O objetivo deste trabalho foi avaliar o perfil das mulheres com metástase cerebral de câncer da glândula mamária. Também foram avaliados os sintomas clínicos, os métodos utilizados para diagnóstico, o número das mesmas, localização topográfica e tamanho da metástase cerebral. Foi um estudo clínico retrospectivo, realizado através da revisão dos prontuários de 42 mulheres com câncer de mama atendidas no Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), e que evoluíram com metástase cerebral entre janeiro de 1986 e dezembro de 1997. A idade média das pacientes ao diagnóstico foi de 46,2 anos. Noventa e oito por cento eram portadoras de carcinomas ductais pouco diferenciados e 88% tinham invasão linfonodal axilar. A metástase cerebral foi o primeiro local de doença a distância em 33% das mulheres estudadas. Quando a primeira metástase não foi cerebral, 76% das pacientes apresentavam metástase óssea, 38% pulmonar e 24% hepática. Mais da metade das pacientes (52%) apresentavam sintomas relacionados à hipertensão intracraniana. O diagnóstico foi confirmado através de tomografia computadorizada do crânio em 92% dos casos. O total de 52% dos exames apresentou metástases cerebrais múltiplas com .61% medindo 2 centímetros ou menos. A maioria das metástases cerebrais era parenquimatosa supra ou infratentorial (91%), associada ou não a metástases no tronco. Concluiu-se que as metástases cerebrais frequentemente ocorreram após uma recidiva em outra localização, a hipertensão intracraniana foi diagnosticada em metade dos casos e a tomografia computadorizada um dos métodos de eleição para a confirmação diagnóstica, embora a ressonância magnética seja mais sensível.

Unitermos: Carcinoma mamário. Metástase cerebral. Tomografia computadorizada.

Keywords: Breast neoplasms. Brain metastasis. Computed tomography.

Área de Oncologia Genital e Patologia Mamária do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

APOIO FAPESP/ n. do projeto 98/01184-6

1 - Acadêmico de Medicina, Bolsista Fapesp.

2 - Professor Doutor em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Unicamp.

3 - Mestre em Tocoginecologia da FCM/Unicamp.

Endereço para correspondência: Marco Aurélio Salvino de Araújo - Rua Antônio Hossri, 629 - CEP 13083-370 - Campinas - SP - Telefax: (019) 2875538 - e-mail: derchain@supernet.com.br

Introdução

O câncer de mama é a principal neoplasia maligna que acomete a maioria das mulheres no mundo e, apesar do aumento da sobrevida decorrente do diagnóstico da doença em estágios clínicos iniciais e dos modernos métodos terapêuticos, mais de um terço das pacientes com este câncer irá morrer em decorrência das metástases^(2,3,6,9).

A grande controvérsia em relação ao diagnóstico das metástases está relacionada à oportunidade do diagnóstico. Muito se discute se há necessidade do rastreamento periódico através de exames laboratoriais e radiológicos ou se o diagnóstico deve ser confirmado somente após o aparecimento dos sintomas e sinais⁽⁸⁾. O reconhecimento precoce da existência da metástase permite um início rápido da terapêutica. Entretanto, este tratamento é paliativo e tem o objetivo de melhorar a qualidade de vida da paciente e aumentar o intervalo livre de sintomas. Não existe ainda um consenso quanto à importância do diagnóstico precoce e do tratamento da recidiva

no prolongamento da sobrevida. Por outro lado, em uma mulher com câncer de mama, os sintomas e sinais clínicos relacionados com a evolução natural da doença devem ser lembrados e a recorrência do tumor deve ser considerada.

As metástases cerebrais ocorrem em 10% a 30% das mulheres com câncer de mama e sua taxa de mortalidade é maior que 50% no primeiro ano, independentemente do tratamento instituído^(1,3,4,9,10), sendo freqüentemente posteriores a metástases ósseas, pulmonares ou hepáticas^(1,7). Entretanto, cerca de 10%⁽⁶⁾ a 28% das pacientes⁽¹⁾ podem apresentar a metástase cerebral como primeiro sítio de recidiva.

A freqüência da localização das primeiras recidivas é geralmente locorregional com 46%, seguido do osso (27%), pulmão (11%), fígado (6%) e sistema nervoso central (4%) e, na evolução, as pacientes geralmente apresentam múltiplas metástases, sendo 30% ósseas, 23% pulmonares, 19% do sistema nervoso central e 11% hepáticas⁽²⁾.

Algumas características da paciente e da doença parecem estar associadas ao aparecimento das metástases cerebrais. A idade menor de 60 anos, menos de cinco anos de pós-menopausa, lesão primária maior que 2 cm, acometimento linfonodal axilar e recorrência local ou a distância, estão relacionados a uma maior proporção de metástases cerebrais. A radioterapia locorregional e a quimioterapia utilizadas para o tratamento da doença de mama parecem não afetar o aparecimento de metástase cerebral^(3,7).

Os sintomas mais freqüentemente associados a metástase cerebral são cefaléia, vômito e letargia, que ocorrem em aproximadamente 50% das mulheres. Paralisia de nervos cranianos (facial, trigêmeo, glossofaríngeo e hipoglosso) ocorre em cerca de 37%, polidipsia e poliúria por lesão hipofisária em 16% e fraqueza focal em membros em 10%. Os sinais de meningismo, como cefaléia e rigidez nuchal, são incomuns. O exame neurológico pode evidenciar perda da função cognitiva, afasia, ataxia, hemiparesias e papiledema, sugerindo lesão do sistema nervoso central^(7,9). A correlação entre o quadro clínico e as autópsias demonstrou que apenas 31% das pacientes com metástase cerebral apresentavam suspeita clínica em vida⁽⁷⁾.

O método diagnóstico de eleição da metástase cerebral é a tomografia computadorizada, preferencialmente. As lesões são, em sua maioria, hipodensas e hipercaptantes em relação ao parênquima cerebral. Outro método utilizado é a ressonância magnética, que é mais sensível na detecção de pequenas lesões, porém sua disponibilidade e custo elevado impedem sua utilização rotineira^(1,10).

Estas considerações nos levaram a avaliar algumas características da paciente e do tumor da mama, correlacionando-os com os achados clínicos e com o diagnóstico por imagem da metástase cerebral.

Casuística e métodos

Este é um estudo clínico retrospectivo descritivo realizado no Serviço de Oncologia Ginecológica e Patologia Mamária do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Foram selecionados os prontuários de 42 mulheres com metástase cerebral secundária ao câncer de mama e submetidas à radioterapia entre 1988 e 1996, sendo excluídas as pacientes com prontuários incompletos e aquelas com mais de um tumor primário.

Foram avaliados idade, tipo e grau histológicos, estágio clínico e patológico do câncer da mama ao diagnóstico, tamanho do tumor, invasão dos linfonodos axilares, receptores de estrógeno e progesterona, sintomas e localização relacionados à metástase cerebral, tamanho e número, e exames subsidiários realizados para o diagnóstico desta e de eventuais metástases em outra localização. Os dados foram transcritos em uma ficha pré-codificada, elaborada para o estudo, que foi preenchida para cada paciente a partir do prontuário médico, contendo as variáveis a serem analisadas. Para a coleta dos dados foi utilizado o programa Excel para microcomputador e realizada a análise descritiva das variáveis.

Em relação aos aspectos éticos, a revisão dos prontuários das pacientes não interferiu na conduta médica, realização de exames, tratamento e seguimento, mantendo-se o sigilo da fonte de informação. Foram respeitados os princípios enunciados na Declaração de Helsinque (1986). O projeto foi aprovado pelas Comissões de Pesquisa e de Ética do CAISM/HC/Unicamp e pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp), sob o n. 98/01184-6.

Resultados

A média de idade das pacientes foi de 46,2 anos (mínima de 27 anos e máxima de 66 anos), sendo que 86% das mulheres tinham idade entre 35 e 65 anos. O resultado anatomopatológico das neoplasias mostrou 98% de carcinomas ductais invasivos, apenas um caso de carcinoma lobular invasivo e 76% dos carcinomas grau histológico III. O estágio clínico inicial era avançado em 57%, incluindo estádios III (43%) e IV (14%). O exame anatomopatológico mostrou que 88% das pacientes apresentavam acometimento linfonodal axilar, com 59% de N1 (linfonodos não-coalescentes) e 29% de N2 (coalescentes). Nos casos em que os receptores hormonais foram avaliados, 8 em 11 foram positivos para estrógeno, 6 em 9 para progesterona (tabela 1). Em relação à primeira metástase, neste grupo de pacientes com metástase cerebral observamos que em 33% dos casos a metástase

Tabela 1. Distribuição das mulheres segundo as características da paciente e da doença

Variáveis	Número	%
Idade ao diagnóstico		
< 35	4	9
35 a 65	36	86
> 65	2	5
Tipo histológico		
Ductal invasivo	41	98
Lobular invasivo	1	2
Grau histológico		
I ou II	6	24
III	19	76
Ignorado	17	
Estádio clínico		
I ou II	18	43
III	18	43
IV	6	14
N patológico		
0	5	12
1	25	59
2	12	29
TOTAL	42	100

Tabela 2. Distribuição das mulheres com metástase cerebral segundo a localização da primeira metástase

Primeira metástase	Número	%
Cerebral	14	33
Óssea	12	29
Pulmonar	9	21
Hepática	4	10
Pleural	2	5
Orbital	1	2
TOTAL	42	100

Tabela 3. Localização da primeira metástase quando outro local precedeu a metástase cerebral

Primeira metástase	Número	%
Óssea	9	31
Pulmonar	5	17
Hepática	1	5
Pleural	1	4
Óssea + pulmonar	6	21
Óssea + hepática	7	24
TOTAL	29	100

Tabela 4. Distribuição das mulheres segundo os sintomas que motivaram a investigação cerebral

Sintomas	Número	%
Cefaléia	6	15
Vômito	2	10
Cefaléia, vômito e papiledema	12	31
Fraqueza focal de membros	6	15
Convulsão	7	18
Outros	4	10
TOTAL	37	100

Tabela 5. Distribuição das mulheres segundo algumas características das metástases

Características	Número	%
Localização		
Parênquima	25	78
Tronco	2	6
Medula	0	0
Meninge	1	3
Parênquima + tronco	4	12
Ignorado	10	
Tamanho da metástase		
< ou = 2	8	61
>2	5	38
Ignorado	29	
Número das metástases		
Múltipla	22	52
Única	20	48
TOTAL	42	100

cerebral foi a primeira, seguida da óssea (29%), hepática (21%), pleural e um caso de metástase em órbita (tabela 2).

Excluindo as pacientes que apresentaram como primeira recidiva a metástase cerebral, esta foi precedida por 31% apenas óssea, 17% apenas pulmonar, um caso de metástase hepática e um de pleural, 21% de metástase óssea e pulmonar e 24% de óssea e hepática (tabela 3). A sintomatologia mais freqüente relacionou-se com hipertensão intracraniana, que ocorreu em 56% dos casos. Os demais sintomas foram: 18% de convulsão, 15% de fraqueza focal de membros, 10% de outros sintomas como tontura, parestesia, acidente vascular cerebral embólico e alteração de consciência (tabela 4).

Na tabela 5 observamos que em relação à localização da metástase cerebral tivemos 78% em parênquima, 6% em tronco, 13% em parênquima e tronco e apenas um caso em meninge. O tamanho da metástase foi menor ou igual a 2 centímetros em 62% e maior em 39% dos casos, excluindo os 29 casos ignorados. As metástases foram múltiplas em 52% dos casos e única em 48% (figuras 1 e 2).

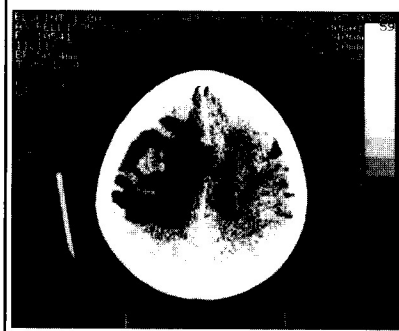
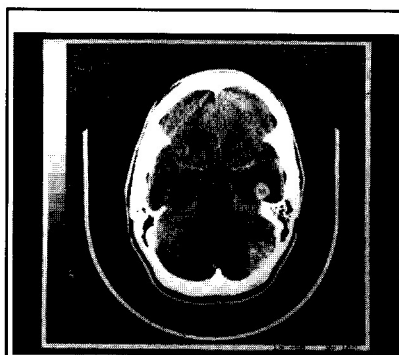


Figura 1. Tomografia computadorizada de metástase cerebral menor que 2 cm (superior) e de metástase cerebral maior que 2 cm (inferior)

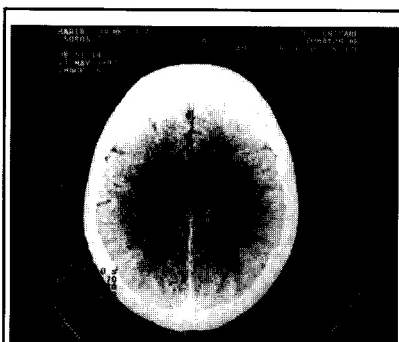


Figura 2. Tomografia computadorizada de metástase em parênquima cerebral (superior) e metástases cerebrais múltiplas (inferior)

Discussão

A grande maioria das pacientes encontrava-se na faixa etária de 35 a 65 anos e com estádios clínicos mais avançados ao diagnóstico do câncer de mama. A casuística mostrou alta prevalência dos carcinomas ductais pouco diferenciados e com acometimento linfonodal axilar. Na população estudada, a metástase cerebral foi freqüentemente posterior às demais

metástases (71%) e as que a precederam foram geralmente óssea, pulmonar e hepática, concordando com os estudos de Tsukada et al. (1983) e Boogert et al. (1992)^(7,1). Entretanto, a metástase cerebral foi a primeira recidiva a distância em 33% das pacientes com metástase cerebral.

O diagnóstico das metástases varia conforme a oportunidade e os métodos utilizados. Em estudo de necropsia de Tsukada et al. (1983)⁽⁷⁾ observou-se que as metástases do sistema nervoso central desenvolveram no estágio final da doença, e freqüentemente não eram reconhecidas clinicamente. Somente 31% desses casos foram diagnosticados ou suspeitados antes do óbito.

Os sintomas mais prevalentes são concordantes com a literatura. Os relacionados com o aumento da pressão intracraniana, como cefaléia, vômitos e letargia, foram responsáveis por 56% dos quadros clínicos e 15% de fraqueza focal em membros, valores próximos dos encontrados por Tsukada et al. (1983)⁽⁷⁾, que foram 52% e 10%, respectivamente. Nesta casuística, 18% das pacientes apresentaram convulsão como única manifestação clínica da metástase cerebral.

O método diagnóstico mais utilizado foi a tomografia computadorizada do crânio, assim como se observou na literatura^(1,10). A ressonância nuclear magnética vem substituindo gradativamente a tomografia computadorizada no diagnóstico de pacientes sintomáticas. Possui maior sensibilidade para tumores do sistema nervoso central e oferece mais informações sobre a extensão da lesão e sua caracterização, porém possui menor especificidade. Tem melhor resolução em lesões das fossas média e posterior, pois diminui os artefatos apresentados na tomografia computadorizada⁽⁵⁾. Apesar disso, a ressonância magnética é de custo bastante elevado e são poucos os equipamentos disponíveis, sendo, portanto, pouco acessível à população em geral.

As lesões cerebrais foram múltiplas em 52,4% dos casos. Este dado é concordante com o citado na literatura, sendo que os autores relatam lesões cerebrais múltiplas em 50% a 77%^(1,7). Apenas lesões únicas têm indicação cirúrgica ou radioterapia estereotáxica e melhor prognóstico. Quando as lesões são múltiplas, a alternativa terapêutica mais usada é a radioterapia holocraniana com intuito paliativo, com melhora da qualidade de vida e pequeno aumento do tempo de sobrevivência⁽⁹⁾.

Concluimos que a maioria das pacientes deste estudo teve o diagnóstico do câncer de mama em estádios avançados. Parece não haver dúvidas de que os carcinomas ductais pouco diferenciados e com invasão linfonodal têm um pior prognóstico com relação ao aparecimento da metástase cerebral. A metástase cerebral é freqüentemente posterior às demais, seguindo-se à óssea, à pulmonar e à hepática, nesta ordem. Na maioria dos

hospitais públicos brasileiros não é rotina realizar exame complementar de rastreamento para metástase cerebral. Entretanto, qualquer sintoma ou sinal neurológico em mulher com câncer de mama deve ser investigado com exames complementares, principalmente os relacionados a processos

expansivos intracerebrais que levam à cefaléia, vômitos, letargia, convulsões e alterações motoras e sensitivas. A maioria das lesões tem localização parenquimatosa que pode ser diagnosticada pela tomografia computadorizada, mais acessível à população e de menor custo que a ressonância magnética.

Summary

This study aimed to evaluate the profiles of women with brain metastases of breast cancer. It also evaluated the clinical symptoms, the method utilized for the diagnostic of cerebral metastasis, the number, topographic location and size of the cerebral metastases. This retrospective clinical evaluation reviewed the records of 42 women with breast cancer, who developed cerebral metastases between January 1996 and December 1997, at the Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher - CAISM - Campinas's Hospital. The mean age of the patients at diagnosis was 46,2 years. A total of 98% of the women presented undifferentiated ductal carcinoma, and 88% presented axillary lymphonodi invasion. The cerebrum was the first location of metastasis in 33% of the studied women. When the first metastasis was not cerebral, 76% of the patients presented bone metastasis, 38% pulmonary, and 24% hepatic. More than half the patients (52%) presented symptoms related to intracranial hypertension. The diagnosis was confirmed through cranium computerized tomography in 92% of the cases. A total of 52% of the exams presented multiple cerebral metastases with 61% of them presenting two centimeters or less. The majority of the lesions were supra or infratentorial parenchymatous (91%), associated or not to lesions in the trunk. In conclusion, brain metastases occurred frequently after other metastases. Intracranial hypertension was diagnosed in half of the cases and the computerized tomography was the method of choice for diagnosis confirmation, although magnetic ressonance is more sensitive.

Referências bibliográficas

1. Boogerd W, Dalesio O, Bais EM, et al. Response of brain metastases from breast cancer to systemic chemotherapy. *Cancer* 1992; 69:972-80.
2. Carty NJ, Foggitt A, Hamilton CR, et al. Patterns of clinical metastasis in breast cancer: an analysis of 100 patients. *Eur J Surg Oncol* 1995; 21:607-8.
3. Di Stefano A, Yan Yap H, Hortobagyi GN et al. The natural history of breast cancer patients with brain metastases. *Cancer* 1979; 44:1.913-8
4. Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer* 1996; 78:1.470-6.
5. Putaman CE, Ravin CE. Central nervous system: the brain neoplasms of the brain, cranial nerves, and meninges. In: *Textbook of diagnostic imaging*. 2nd ed.

Philadelphia: WB Saunders 1994, p. 203-4

6. Sastre-Garau X, Jouve M, Asselain B et al. Infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Cancer* 1996; 77:113-20.
7. Tsukada Y, Fouad A, Pickren JW et al. Central nervous system metastasis from breast carcinoma: autopsy study. *Cancer* 1983; 52:2.349-53.
8. Wiegel T, Kreusel KM, Bornfeld N et al. Frequency of asymptomatic choroidal metastasis in patients with disseminated breast cancer: results of a prospective screening programme. *Br J Ophthalmol* 1998; 82:1.159-61.
9. Wong K, Henderson IC. Management of metastatic breast cancer. *Word J Surg* 1994; 18:98-111.
10. Wróński M, Arbit E, McCormick B. Surgical treatment of 70 patients with brain metastases from breast carcinoma. *Cancer* 1997; 80:1.746-54.7. Srougi M, Simon SD. *Câncer urológico*. São Paulo: Editora Marprint; 1996.