

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA

**AVALIAÇÃO DE SOBREVIVÊNCIA DAS PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA E  
METÁSTASE CEREBRAL CONFORME ESCORE PROGNÓSTICO  
GPA MODIFICADO.**

Investigadores:

José Bines

Fernanda César Moura

**Fernanda Cesar Moura**

**AVALIAÇÃO DE SOBREVIVÊNCIA DAS PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA E  
METÁSTASE CEREBRAL CONFORME ESCORE PROGNÓSTICO  
GPA MODIFICADO.**

Projeto de Pesquisa a ser realizado no Serviço de Oncologia  
Clínica do Instituto Nacional do Câncer.

Investigadores: José Bines

Fernanda César Moura

**RIO DE JANEIRO, FEVEREIRO DE 2017**

## **Introdução:**

Metástase cerebral é uma importante e frequente causa de morbidade e mortalidade em adultos com câncer. Ocorre em 10-30% dos pacientes com câncer [1]. A incidência de pacientes com metástase cerebral vem aumentando devido ao melhor controle da doença sistêmica, aumento da sobrevida e detecção precoce pelos métodos de imagem. Está associada a pior prognóstico e a mediana de sobrevida em pacientes não tratados é de 1 mês, de 4-6 meses em pacientes tratados com radioterapia de crânio total (whole brain radiotherapy - (WBRT) e radiocirurgia, ou mais de 16 meses em pacientes com metástase única ressecada por neurocirurgia [2,3]. Alguns pacientes, pela heterogeneidade da doença, apresentam sobrevida maior [4].

Câncer de mama é o câncer mais comum em mulheres no mundo, sua sobrevida é determinada pela presença de metástase à distância. Representa a segunda causa de metástase cerebral [5]. A taxa de recaída em SNC varia de acordo com estágio da doença, subtipo histológico, metástase em outros sítios, idade [6]. O sistema nervoso central (SNC) é um dos primeiros sítios de recaída em pacientes HER 2 positivo que fizeram tratamento adjuvante ou metastático, pelo melhor controle da doença sistêmica e pouca penetração da droga na barreira hematoencefálica [7].

A carcinomatose meníngea (CM) resulta da disseminação das células malignas para as leptomeninges e para o espaço subaracnóide, produzindo sinais e sintomas neurológicos característicos de envolvimento multifocal. Pacientes com câncer de mama e metástase leptomeníngea tem um prognóstico limitado. A sobrevida global mediana dessas pacientes é de 4 meses [8].

Vários escores prognósticos têm sido desenvolvidos a fim de prever sobrevida global em pacientes com metástases cerebrais. As principais variáveis analisadas incluem idade, pontuação na escala de Karnofsky (KPS), subtipo do tumor primário, número de metástases cerebrais e extensão da doença extracraniana [9]. Em 1997, o RTOG (Radiation Therapy Oncologic Group), foi o primeiro a criar uma classificação de prognóstico, publicou a análise recursiva parcializada (RPA – recursive partitioning analysis), um escore prognóstico para pacientes com metástase cerebral. Identificava subtipo do tumor, idade e KPS como fatores prognósticos independentes, os quais também foram incorporados ao escore de avaliação prognóstica graduada (GPA – Graded prognostic assessment). Pela relevância do número de metástases cerebrais (> três ou ≤ três), foi criado um GPA modificado que adicionou esse item e foi validado como um independente preditor de sobrevida global [9,10,11].

Os subtipos moleculares de câncer de mama afetam o curso clínico e prognóstico. São divididos em tipo luminal, tumores ER (receptor de estrogênio) positivo e HER2 negativo; luminal HER2,

tumores ER positivo e HER2 positivo; tipo HER2, tumores ER negativo e HER2 positivo e triplo negativo, tumores ER negativo e HER2 negativo. Vários estudos demonstram que a sobrevida mediana de pacientes triplo negativo alcança 3 a 4 meses. Embora os pacientes com tumores Her 2 positivo tenham alta incidência de metástase cerebral, a sobrevida mediana é maior para esses pacientes comparado com triplo negativo e tipo luminal [12].

A terapêutica dos pacientes com metástase cerebral varia de acordo com o número de lesões e avaliação dos fatores prognósticos. A WBRT é mais utilizada quando há múltiplas metástases cerebrais, oligometástase com doença sistêmica pouco controlada, oligometástase grande para radiocirurgia, reirradiação tardia após nova progressão e após radiocirurgia e neurocirurgia. Com o aumento da sobrevida desses pacientes, o declínio cognitivo causado pela radioterapia tem sido mais vivenciado. A radiocirurgia deve ser considerada quando há de 1-3 lesões. A ressecção cirúrgica deve ser indicada quando o diagnóstico da lesão cerebral é incerto e lesão > 4 cm [13].

Após progressão de doença extracraniana, a biópsia do sítio de metástase pode elucidar uma mudança molecular que poderia contribuir para resistência ao tratamento e ajudar na escolha de tratamentos subsequentes. Discordância em ER, PR e status HER2 pode ser observada em 10-16% entre o tumor primário e o sítio de doença metastática [14].

A análise de um escore prognóstico que incorpora parâmetros clínicos simples pode fornecer informações clínicas relevantes para a escolha do melhor tratamento. O Centro de Câncer MD Anderson desenvolveu o GPA modificado (quadro 1), que dividia os pacientes em 4 grupos baseado no GPA score: 0 a 1; 1,5-2,0; 2,5-3,0; 3,5-4. Quanto maior a pontuação do escore melhor o prognóstico. O escore avalia KPS, idade ao diagnóstico, subtipo do tumor (receptor hormonal positivo/Her 2 positivo, receptor hormonal negativo/Her 2 positivo, receptor hormonal positivo/Her 2 negativo ou triplo negativo) e número de metástases cerebrais (> 1, 1 a 3 e > 3). Pacientes com melhor prognóstico e de escore mais alto eram as pacientes jovens, com melhor KPS e pouco número de metástases cerebrais. O número de metástases cerebrais foi um preditor independente para sobrevida global. Os pacientes com mais de 3 metástases cerebrais tiveram um aumento no risco de morte.

Fator	0	0,5	1,0	1,5	2,0
KPS	≤ 50	60	70 a 80	90 a 100	-
Subtipo	Triplo negativo	Receptor hormonal positivo/Her	Receptor hormonal negativo/Her	Receptor hormonal positivo/Her	-

		2 negativo	2 positivo	2 positivo
Idade, anos	> 50	≤ 50	-	-
Nº de metástases cerebrais	> 3	1 a 3	-	-

Quadro 1 – Escore prognóstico GPA modificado

O presente estudo visa avaliar as características das pacientes com câncer de mama e metástase cerebral através de um escore prognóstico e verificar se através da melhor estratificação dessas pacientes há um melhor direcionamento do tratamento.

### **Objetivo primário:**

- Análise de sobrevida global das pacientes com câncer de mama e metástase cerebral, aplicando o escore de prognóstico GPA modificado.

### **Objetivo secundário:**

- Descrever as características das pacientes, dos tumores e tratamentos nos casos de câncer de mama com extensão para SNC.
- Avaliar a frequência de subtipos de câncer de mama na amostra estudada
- Avaliar a concordância entre o subtipo histológico do tumor primário e o da metástase em SNC.
- Descrever as características clínicas das pacientes com carcinomatose meníngea, forma de apresentação inicial e subtipo do tumor.

### **Materiais e Métodos:**

Estudo de coorte, retrospectivo, o qual serão coletados dados em prontuário de pacientes com câncer de mama que foram diagnosticadas com metástase cerebral entre 01 de janeiro de 2009 a 31 de dezembro de 2012, submetidas ao tratamento com radioterapia, radiocirurgia e neurocirurgia no Instituto Nacional de Câncer.

Os dados serão coletados dos prontuários pelos próprios pesquisadores responsáveis pelo estudo e serão inseridos em uma Ficha eletrônica de coleta de dados (eCRF). A eCRF será customizada pela equipe de gerenciamento de dados da Área Representativa de Pesquisa Clínica (ARPC/INCA), por

meio do sistema OpenClinica Enterprise. Esse sistema é baseado em internet e está em conformidade com as Boas Práticas Clínicas.

Estima-se que no período proposto (2009 a 2012), 300 pacientes sejam elegíveis a essa coorte. Como o estudo é exploratório, usaremos a amostra de toda a população elegível no período para as análises exploratórias.

Para o estudo serão coletadas as seguintes variáveis: idade ao diagnóstico, KPS, subtipo do tumor e número de metástases cerebrais.

O intervalo de sobrevida global será calculado do momento do diagnóstico de metástase em SNC até o óbito por qualquer causa ou até a data de última consulta.

As variáveis numéricas serão representadas por média e desvio-padrão ou mediana e valores mínimo e máximo. As variáveis categóricas serão representadas pelo valor absoluto e porcentagem.

O método de Kaplan-Meier será empregado para a análise de sobrevida e os estratos serão comparados pelo teste de Log-Rank. O aplicativo SPSS para Windows versão 18.0 será utilizado para realização das análises estatísticas. Valores de  $p < 0,05$  serão considerados estatisticamente significativos.

**Critérios de inclusão:**

- Pacientes com diagnóstico de câncer de mama e metástase cerebral entre 01 de janeiro de 2009 a 31 de dezembro de 2012, documentada por tomografia de crânio e/ou ressonância magnética de crânio, e/ou citologia oncológica nos casos de carcinomatose meníngea.

- Pacientes submetidos à radioterapia, radiocirurgia e neurocirurgia em qualquer momento da doença.

**Critérios de exclusão:**

- Ausência de documentação de algum dos critérios que compõem o escore: idade, KPS, subtipo do tumor e número de metástases cerebrais.

**Cronograma:**

O cronograma de execução das etapas deste estudo está discriminado abaixo:

--	--	--	--	--

	Março a Maio 2016	Junho a Agosto 2016	Setembro a novembro 2016	Dezembro 2016
Escrita do projeto e encaminhamento ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)	x x			
Levantamento e análise dos dados da INTRANET e de prontuários		x	x	
Análises estatísticas, elaboração de material para divulgação científica.			x	x

### Considerações Éticas:

O projeto aqui proposto envolverá a coleta de diferentes informações na INTRANET e em prontuários de pacientes solicitados ao arquivo do INCA. O presente estudo será conduzido em conformidade com a resolução 466/12 as Boas Práticas Clínicas. Toda documentação envolvida é de caráter confidencial e será mantida sob controle dos profissionais envolvidos no projeto. O acesso aos dados eletrônicos só será permitido aos pesquisadores envolvidos no projeto. Foi solicitada isenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Esse projeto só terá início após sua respectiva análise e aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do INCA. Qualquer alteração no protocolo será submetida à nova aprovação por forma de emenda.

### Orçamento

O estudo não receberá nenhum tipo de financiamento, nem remuneração aos pesquisadores. O sistema OpenClinica Enterprise é mantido pela Divisão de Ensaios Clínicos e Desenvolvimento de Fármacos / INCA, sem custo adicional para novos estudos. Como a Ficha Clínica será eletrônica, não haverá uso de papel ou impressão para coleta, gerenciamento e análise de dados, apenas para a impressão dos Documentos Essenciais para arquivo físico, conforme exigido pelas Boas Práticas Clínicas.

Papel, cartucho de impressora custeados pelo investigador-----100,00

Anexo 1  
**FICHA DE COLETA DE DADOS**

Validação de um escore prognóstico para avaliar sobrevida das pacientes com câncer de mama e metástase cerebral no Instituto Nacional de Câncer.

1. Data do preenchimento: \_\_\_\_\_

2. Código de identificação: \_\_\_\_\_

3. Data de Nascimento: \_\_\_\_\_

4. Etnia: (1) branca (2) parda (3) negra (4) outros

5. Data do Diagnóstico: \_\_\_\_\_  
(Data do primeiro laudo histopatológico)

6. Características da neoplasia ao diagnóstico:

Clínico ( ) Patológico ( ) 0 – não / 1 - sim

T \_\_\_\_\_ N \_\_\_\_\_ M \_\_\_\_\_

Grau: ( ) I ( ) II ( ) III ( ) Não avaliado

Estabelecer: para os abaixo (1=positivo, 2=negativo, 3=desconhecido)

RE \_\_\_\_\_ RP \_\_\_\_\_ HER2 \_\_\_\_\_

7. Tratamento (neo)adjuvante: : ( 0) não (1) sim

Início \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Fim \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

8. Data de diagnóstico de doença metastática: \_\_\_\_\_

9. Apresentação da doença em SNC:

(1) Sintomas (2) Assintomático (3) Desconhecido

Se sintomas, especificar – (0) não (1) sim: Cefaléia ( ) Convulsão ( )

Alteração de nível de consciência ( ) Alteração cognitiva ( )

Alteração focal ( ) Outros ( )

10. Performance Status (PS - ECOG) na primeira consulta quando documentada doença em SNC:

(0) Sem sintomas

(1) Sintomas da doença, mas deambula e leva seu dia a dia normal

(2) Fora do leito mais de 50% do tempo

(3) No leito mais de 50% do tempo, carente de cuidados mais intensivos

(4) Restrito ao leito

11. Sítios de metástase quando documentada doença em SNC:

(1) OSSO (2) PELE (3) PULMÃO (4) PLEURA (5) FÍGADO

(6) LINFONODOS (7) OUTROS

12. Número de lesões cerebrais

(1) 1 (2) 2 (3) 3 (4) Mais de 3 (5) Desconhecido

13. Biópsia em SNC (0) não (1) sim

DATA:

14. Neurocirurgia (0) não (1) sim

DATA:

15. Radioterapia – WBRT (0) não (1) sim

DATA:

16. Radiocirurgia (0) não (1) sim

DATA:

17. IHQ na biópsia de SNC:

Se positivo (0), negativo (1): RE \_\_\_\_\_ RP \_\_\_\_\_ HER2 \_\_\_\_\_

18. Presença de carcinomatose meníngea:

(0) não (1) Sim.

Se sim, especificar sintomas.

19. Tratamentos sistêmico após progressão de doença em SNC:

(0) não (1) sim

20. Terapia anti Her 2 após progressão de doença em SNC:

(0) não (1) sim

21. Número de internações durante e/ou após diagnóstico de lesão em SNC:

22. Transferência para unidade de Cuidado paliativo:

(0) não (1) sim

Se sim, data da transferência:

23. Óbito:

(0) Não (1) Sim

Data do Óbito: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

24. Última consulta no INCA Data: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

## Referências :

1. [Posner JB. Management of brain metastases. Rev Neurol \(Paris\).](#) 1992;148(6-7):477-87. Niikura N, Sai Shigehira, Tokuda Y, et al. Brain metastases in breast cancer. JJCO 2014, 44 (12)1133-1140.
2. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. Whole Brain radiation therapy with ou without stereotactic radiosurgery boots for patients with one to three brain metástases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. Lancet 2004; 363: 1665-72.
3. Honda Y, Aruga T, Yamashita T, et al. Prolonged survival after diagnosis of brain metastasis from breast cancer: contributing factors and treatment implications. JJCO 2015, 45(8)713-718.
4. Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, et al. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. J Clin Oncol 2004; 22:2865.
5. Evans AJ, James JJ, Cornford EJ, et al. Brain metastases from breast cancer: identification of a high-risk group. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2004; 16:345.
6. Chong J, Ahn S, Lee Hak, et al. Local control of brain metastasis: treatment outcome of focal brain treatments in relation to subtypes. J Breast Cancer 2015: 18(1):29-35.
7. Lee S, Ahn HK, Park YH, et al. Leptomeningeal metastases from breast cancer: intrinsic subtypes may affect unique clinical manifestations. Breast Cancer Res Treat. 2011 Oct;129(3):809-17. Epub 2011 Jul 23.
8. Subbiah I, Lei X, Weinberg J, et al. Validation and development of a modified breast graded prognostic assessment as a tool for survival in patiets with breast cancer and brain metastases. JCO Clin Oncol 2015. 33: 2239-2245.
9. Sperduto P, Luo X, Valicenti R, et al. Secondary Analysis of RTOG 9508, a Phase 3 Randomized Trial of Whole Brain Radiation Therapy versus WBRT plus Stereotactic Radiosurgery; Poststratified by the Graded Prognostic Assessment (GPA). Int J Radiation Oncol Biol Phys, 2014: 90(3):526-531.
10. Villa S, Weber D, Moretones C, et al. Validation of the new graded prognostic assessment scale for brain metastases: a multicenter prospective study. Radiation Oncology 2011, 6: 23.

11. Nikura N, Hayashi N, Masuda N, et al. Treatment outcomes and prognostic factors for patients with brain metastases from breast cancer of each subtype: a multicenter retrospective analysis. *Breast Cancer Res Treat* (2014) 147:103–112.
12. Lin X, De Angelis L. Treatment of Brain Metastases. *J Clin Oncol* 2015. 33:3475-3484.
13. Amir E, Miller N, Geddie W, et al. Prospective study evaluating the impact of tissue confirmation of metastatic disease in patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:587–92.