



**Ministério da Saúde**  
**Instituto Nacional de Câncer**  
**Coordenação de Ensino**  
**Curso de Aperfeiçoamento nos Moldes Fellow em Neurocirurgia Oncológica**

**TAMARA BRUN VIDALETTI**

**SOBREVIDA E PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM METÁSTASES  
CEREBRAIS DE CÂNCER DE MAMA: UM ESTUDO RETROSPECTIVO DOS  
ÚLTIMOS 10 ANOS**

**Rio de Janeiro**  
**2026**

**TAMARA BRUN VIDALETI**

**SOBREVIDA E PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM METÁSTASES  
CEREBRAIS DE CÂNCER DE MAMA: UM ESTUDO RETROSPECTIVO DOS  
ÚLTIMOS 10 ANOS**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Instituto Nacional de  
Câncer como requisito parcial para a  
conclusão do Curso de Aperfeiçoamento  
nos Moldes Fellow em Neurocirurgia  
Oncológica

Orientador: Dr. Bruno Loyola Godoy

Revisão: Dra. Shirley Burburan

Rio de Janeiro

2026

CATALOGAÇÃO NA FONTE  
INCA/COENS/SEITEC/NSIB  
Kátia Simões CRB7/5952

V649s Vidaletti, Tamara Brun.

Sobrevida e perfil epidemiológico de pacientes com metástases cerebrais de câncer de mama: um estudo retrospectivo dos últimos 10 anos. / Tamara Brun Vidaletti. – Rio de Janeiro, 2026.

23f. il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Moldes Fellow) – Instituto Nacional de Câncer, Programa de Aperfeiçoamento nos Moldes Fellow em Neurocirurgia Oncológica, Rio de Janeiro, 2026.

Orientador: Prof. Dr. Bruno Loyola Godoy.

Revisora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Shirley Burburan.

1. Neoplasias mamárias. 2. Metástase. 3. Neoplasias hormônio-dependentes. 4. avaliação de estado de Karnofsky. 5. Disseminação leptomenígea. I. Godoy, Bruno Loyola (Orient.). II. Burburan, Shirley (Rev.). III. Instituto Nacional de Câncer. IV. Título.

CDD 616.99481

**TAMARA BRUN VIDALETI**

**Sobrevida e perfil epidemiológico de pacientes com metástases cerebrais de  
câncer de mama: um estudo retrospectivo dos últimos 10 anos**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Instituto Nacional de  
Câncer como requisito parcial para a  
conclusão do Curso de Aperfeiçoamento  
nos Moldes Fellow em Neurocirurgia  
Oncológica

Aprovado em 9 de março de 2026.

Examinadores:

Documento assinado digitalmente  
 **BRUNO LOYOLA GODOY**  
Data: 16/04/2026 20:55:38-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Bruno Loyola Godoy - orientador

Documento assinado digitalmente  
 **YASMINE COURA TORRES**  
Data: 02/04/2026 10:51:17-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Yasmine Coura Torres - avaliadora

Documento assinado digitalmente  
 **MARCIO DE MIRANDA CHAVES CHRISTIANI**  
Data: 06/04/2026 10:26:12-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Márcio de Miranda Chaves Christiani - avaliadora

Rio de Janeiro

2026

## RESUMO

VIDALETTI, Tamara Brun. **Sobrevida e perfil epidemiológico de pacientes com metástases cerebrais de câncer de mama:** um estudo retrospectivo dos últimos 10 anos. Trabalho de Conclusão de Curso (Fellow em Neurocirurgia Oncológica) — Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2026.

**Introdução:** O câncer de mama é a malignidade mais frequentemente diagnosticada nas mulheres, sendo frequente as metástases cerebrais comumente encontradas nesta população. Pacientes com lesão única, volumosa e com KPS elevado possuem indicação de realizar procedimento neurocirúrgico, com posterior adjuvância oncológica e radioterápica. Este estudo se propõe a realizar uma análise epidemiológica e de sobrevida de pacientes tratadas em um centro de referência oncológica no Brasil. **Metodologia:** Este é um estudo retrospectivo, realizado através de revisão de prontuários de todas as pacientes com metástase cerebral por câncer de mama submetidas a procedimento neurocirúrgico no INCA entre os anos de 2015 a 2025. Foi feita avaliação a respeito do tratamento do câncer, assim como características da metástase, tratamento adjuvante desta, além de progressão do câncer através de disseminação leptomeníngea/paquimeníngea. **Resultado:** Foram estudadas 152 pacientes, com uma idade média de 52 anos na apresentação da metástase. Possuíam HER2+ em 52,6%, em 44,1% dos casos foram metástases cerebelares, 28,9% possuíam metástase intracraniana em apenas 1 sítio, 82,2% tiveram apenas 1 metástase cerebral. O KPS pré-operatório foi  $\geq 70\%$  em 77,5% dos casos, 14,5% das pacientes apresentaram disseminação leptomeníngea. A sobrevida pós-operatória média foi de 15 meses. **Conclusão:** A metástase cerebral é uma patologia com tratamento multimodal, o desfecho destas pacientes é dependente do perfil hormonal, da performance pré-operatória, do status oncológico e do número de lesões intracranianas.

Palavras-chave: câncer de mama; metástase cerebral; neoplasias hormônio-dependentes; avaliação de estado de Karnofsky; disseminação leptomeníngea.

## ABSTRACT

VIDALETTI, Tamara Brun. **Survival and epidemiological profile of patients with brain metastases from breast cancer:** a retrospective study of the last 10 years. Final paper (Fellowship in Oncologic Neurosurgery) — Brazilian National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro, 2026.

**Introduction:** Breast cancer is the most frequently diagnosed malignancy among women, and brain metastasis are commonly found in this population. Patients with a single, large lesion and high KPS are candidates for neurosurgical intervention, followed by oncologic and radiotherapeutic adjuvant treatment. This study aims to perform an epidemiological and survival analysis of patients treated at a reference oncology center in Brazil. **Methodology:** This is a retrospective study conducted through a review of medical records of all patients with brain metastasis from breast cancer who underwent neurosurgical procedures at INCA between 2015 and 2025. An evaluation was performed regarding cancer treatment, characteristics of the metastasis, adjuvant treatment, and cancer progression through leptomeningeal/pachymeningeal dissemination. **Results:** A total of 152 patients were studied, with a mean age of 52 years at the time of metastasis presentation. HER2 positivity was observed in 52.6% of cases; 44.1% had cerebellar metastasis; 28.9% had intracranial metastasis in only one site; and 82.2% had only one brain metastasis. Preoperative KPS was  $\geq 70\%$  in 77.5% of cases, and 14.5% of patients presented leptomeningeal dissemination. Mean postoperative survival was 15 months. **Conclusion:** Brain metastasis is a condition requiring multimodal treatment. Patient outcomes depend on hormonal profile, preoperative performance status, oncologic status, and the number of intracranial lesions.

Keywords: breast cancer; brain metastasis; hormone-dependent neoplasms; Karnofsky performance status assessment; leptomeningeal dissemination.

## LISTA DE ABREVIATURAS

|      |                                          |
|------|------------------------------------------|
| DLM  | Disseminação leptomeníngea               |
| GABA | Ácido gama-aminobutírico                 |
| GPA  | Graded Prognostic Assessment             |
| HER2 | Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 |
| IC   | Intervalo de confiança                   |
| INCA | Instituto Nacional de Câncer             |
| KPS  | Karnofsky performance status             |
| NADH | Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo       |
| QT   | Quimioterapia                            |
| RE   | Receptor de estrogênio                   |
| RH   | Receptor hormonal                        |
| RNM  | Ressonância nuclear magnética            |
| RP   | Receptor de progesterona                 |
| RT   | Radioterapia                             |
| SNC  | Sistema nervoso central                  |
| WBRT | Whole brain radiotherapy                 |
| WNT  | Wingless-related integration site        |

## SUMÁRIO

|          |                                                         |           |
|----------|---------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1</b> | <b>INTRODUÇÃO .....</b>                                 | <b>7</b>  |
| <b>2</b> | <b>REVISÃO DA LITERATURA.....</b>                       | <b>9</b>  |
| 2.1      | <i>Fisiopatologia das metástases .....</i>              | 9         |
| 2.2      | <i>Receptores hormonais no câncer de mama .....</i>     | 10        |
| 2.3      | <i>Disseminação leptomeníngea e paquimeníngea .....</i> | 11        |
| 2.4      | <i>Tratamento das metástases cerebrais.....</i>         | 12        |
| <b>3</b> | <b>MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>                         | <b>13</b> |
| <b>4</b> | <b>RESULTADOS .....</b>                                 | <b>14</b> |
| <b>5</b> | <b>DISCUSSÃO .....</b>                                  | <b>19</b> |
| <b>6</b> | <b>CONCLUSÃO.....</b>                                   | <b>21</b> |
|          | <b>REFERÊNCIAS.....</b>                                 | <b>22</b> |



## 1 INTRODUÇÃO

Câncer é uma importante causa de morte e redução da expectativa de vida. Há um aumento progressivo no número de diagnósticos de câncer devido ao envelhecimento populacional, mudança no comportamento dos indivíduos e modernização da medicina (Santos *et al.*, 2023). Quando estudados os tipos de tumores que acometem o sistema nervoso central (SNC) em adultos, encontram-se como o tipo mais frequente as metástases cerebrais (Ostrom *et al.*, 2018). Autópsias e estudos clínicos sugerem que elas ocorram em 10 a 30% dos pacientes com malignidades sistêmicas (Gállego Pérez-Larraya *et al.*, 2014).

Dentre as metástases cerebrais, as mais frequentes são as advindas do pulmão em primeiro lugar, seguida pelos cânceres de mama e em terceiro os melanomas, sendo responsáveis por mais de 75% das metástases cerebrais. Sugere-se que a prevalência destas vem aumentando devido ao envelhecimento populacional, maior número de neuroimagens realizadas nos estadiamentos, além de maior efetividade dos tratamentos oncológicos, o que aumenta a sobrevida dos pacientes (Gállego Pérez-Larraya *et al.*, 2014; Witzel *et al.*, 2016).

É sabido que o câncer de mama é a malignidade mais frequentemente diagnosticada nas mulheres, podendo ser classificados conforme a expressão ou não de receptores hormonais. (Custódio-Santos *et al.*, 2017) As metástases cerebrais por câncer de mama têm uma incidência de 10-16%, com uma sobrevida que varia de acordo com o subtipo do tumor primário (Xiong *et al.*, 2019).

Diante de uma doença expressivamente prevalente na população feminina, em que há diversas linhas de tratamento para seu câncer primário e suas complicações, é necessária a seleção do melhor tratamento a ser proposto buscando uma sobrevida otimizada destas pacientes, se tornando essencial a identificação do perfil epidemiológico, do perfil hormonal e da taxa de sobrevida de pacientes tratadas em um centro de referência em oncologia no Brasil, representando uma amostra populacional, de forma a aperfeiçoar o atendimento desta população e definir um melhor prognóstico oncológico.

Para tanto, o presente trabalho pretende avaliar os últimos 10 anos de pacientes com câncer de mama submetidas a tratamento neurocirúrgico no Instituto Nacional do Câncer (INCA) devido a metástases cerebrais, quanto a tratamentos

adjuvantes, perfil epidemiológico, perfil hormonal do tumor primário e curva de sobrevida após diagnóstico de metástase cerebral, através de revisão de prontuários.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

A metástase cerebral é comum dentre os pacientes com câncer de órgãos sólidos, nos Estados Unidos estima-se cerca de 70.000 a 400.000 de novos casos de metástases cerebrais por ano (Lamba *et al.*, 2021). Dentre os sítios primários, a mama é a segunda que mais frequentemente causa das metástase cerebral, sendo esta a neoplasia mais frequentemente diagnosticada na população feminina (Custódio-Santos *et al.*, 2017), com uma incidência de 11-24% (Michel *et al.*, 2022). O câncer de mama corresponde a 15% de todas as metástases cerebrais, podendo ser múltiplas em aproximadamente 50% dos casos (Gállego Pérez-Larraya *et al.*, 2014).

As metástases cerebrais podem causar déficit neurológico, isquemias, efeito de massa, hidrocefalia obstrutiva, hipertensão intracraniana e até mesmo herniação cerebral. Os sintomas mais frequentemente encontrados são cefaleia (presente em cerca de 50% das pacientes), crise convulsiva, alteração cognitiva e comportamental. As crises convulsivas correspondem a primeira manifestação da doença em até 20% dos casos. Os sintomas costumam ter evolução progressiva ao longo de dias a semanas (Gállego Pérez-Larraya *et al.*, 2014).

Quanto a fatores de piora de desfecho, pode-se citar idade avançada, presença de comorbidades pré-existentes, presença de metástases extracranianas, número de das metástases cerebrais, escore de performance de Karnofsky (KPS) baixo e tumores triplo-negativos (Schag *et al.*, 1984; Michel *et al.*, 2022).

As metástases cerebrais por câncer de mama são frequentemente encontradas na fossa posterior e no lobo occipital, podendo haver além de metástases sólidas no parênquima, metástase dural ou doença leptomenígea (DLM). As metástases no parênquima cerebral são as mais comuns, podendo ser sólidas, císticas ou sólido-císticas, acompanhadas em geral por edema cerebral perilesional (Takahashi *et al.*, 2018).

### 2.1 Fisiopatologia das metástases

As células tumorais originárias da mama apresentam um desprendimento devido à baixa regulação de adesão das moléculas, de forma a evitar os supressores de crescimento tumoral, promovendo a sua entrada na circulação através das células endoteliais tumor-induzidas, estas células possuem uma barreira celular mais

permeável. Ocorre posteriormente uma falha do sistema imunológico, com a não identificação destas células como uma malignidade, permitindo migração para um sítio distante ao de origem. Há proliferação destas células em tecido cerebral, havendo uma tendência de maior desenvolvimento na junção entre a substância branca e cinzenta (Gállego Pérez-Larraya *et al.*, 2014; Franchino *et al.*, 2018).

A barreira hematoencefálica é tanto funcional quanto anatômica, as células tumorais aderem a barreira e através de processo infiltrativo a quebram, permitindo a entrada destas células no microambiente cerebral. É sabido que o tecido metastático proveniente do câncer de mama estimula os receptores GABA, o que é convertido em NADH na mitocôndria celular aumentando a função e a sobrevivência das células metastáticas (Franchino *et al.*, 2018).

## **2.2 Receptores hormonais no câncer de mama**

O câncer de mama pode ser classificado de acordo com a expressão de receptores hormonais (RH) tais como: RH+ e HER2- (Human Epidermal Growth Factor Receptor-type 2), RH- e HER2+, triplo-negativo (RH e HER2 negativos) e triplo-positivo (RH e HER2 positivos). As metástases cerebrais por câncer de mama podem ter uma sobrevida que varia entre 7.2 e 37.7 meses (Michel *et al.*, 2022).

Aproximadamente 15-20% dos pacientes com câncer de mama têm HER2+, associado com fenótipo clínico mais agressivo e de pior prognóstico, sendo que mais de 50% destes pacientes apresentam metástases cerebrais ao longo do curso da doença (Hackshaw *et al.*, 2021). Outros fatores que aumentam o risco de metástase cerebral são tumores primários triplo-negativos e RH negativos (Witzel *et al.*, 2016).

Há variação nas taxas de sobrevida conforme o perfil hormonal, onde os triplo-negativos possuem cerca de 3.5 meses de sobrevida e os RH/HER2+ possuem por vezes mais de 25 meses, em que o primeiro é, portanto, tido como o de pior prognóstico (Znidaric *et al.*, 2019; Michel *et al.*, 2022).

Os cânceres de mama com expressão do HER2+ e os triplo-negativos são responsáveis por cerca de 30 a 40% do desenvolvimento das metástases cerebrais. O último possui uma expressão maior da via WNT/ $\beta$ -catenina, o que representa uma maior habilidade das células cancerígenas se proliferarem no cérebro (Custódio-Santos *et al.*, 2017).

### 2.3 Disseminação leptomeníngea e paquimeníngea

A DLM é caracterizada como o envolvimento metastático de várias regiões meníngeas: aracnoide, espaço subaracnóideo e pia-máter (as chamadas leptomeninges), ocorrendo uma infiltração destes tecidos por células tumorais. (Nguyen *et al.*, 2023) Os cânceres mais associados à DLM são o de pulmão, melanoma e mama, sendo associadas metástases cerebrais simultâneas em 30 a 50% das vezes. Dez a 25% das pacientes com câncer de mama irão desenvolver DLM, sendo que a probabilidade de DLM é maior no subtipo triplo-negativo (Figura *et al.*, 2019).

Os pacientes se apresentam costumeiramente com cefaleia, náuseas, vômitos, dificuldade de marcha, déficit de nervos cranianos, convulsão, alteração de sensorio. Podendo causar hidrocefalia obstrutiva com consequente hipertensão intracraniana. O diagnóstico é dado através de avaliação liquórica e através da ressonância nuclear magnética (RNM) contrastada.

No líquido pode haver hiperproteinorraquia, hipoglicorraquia e em avaliação citopatológica a identificação de células neoplásicas, já a RNM demonstra realce dos sulcos, do epêndima e até mesmo dos nervos cranianos e espinhais (Figura *et al.*, 2019).

O tratamento desta condição pode ser realizado através de administração intratecal de agente quimioterápico ou mesmo através de *whole brain radiotherapy* (WBRT), melhorando a função neurológica dos pacientes sintomáticos, porém sem aumento de sobrevida (Figura *et al.*, 2019).

A sobrevida média das pacientes com DLM sem tratamento é de 6 a 8 semanas. Com tratamento otimizado que pode incluir quimioterapia intratecal, hormonioterapia e WBRT a sobrevida pode chegar a 4 meses (Figura *et al.*, 2019; Znidaric *et al.*, 2019; Pellerino *et al.*, 2020; Huppert *et al.*, 2024; Wallace *et al.*, 2024).

A disseminação dural é menos frequente, mais observada nos cânceres de mama e próstata, ela ocorre por infiltração direta do crânio. A RNM contrastada demonstra importante espessamento da paquimeninge. Os sintomas mais frequentes são neuropatia craniana, déficits neurológicos e crise convulsiva. O tratamento de escolha é a WBRT, nas pacientes HER2+ a hormonioterapia é uma opção (Takahashi *et al.*, 2018).

## 2.4 Tratamento das metástases cerebrais

Nos casos de KPS baixo e múltiplas lesões considera-se tratamento com radioterapia, sendo proposta a radiocirurgia em casos de melhor prognóstico ou número limitado de metástases cerebrais (Niikura *et al.*, 2014). Terapia sistêmica com hormônios, como o trastuzumab, são consideradas se o tumor for HER2+ (Takahashi *et al.*, 2018). Sendo indicado para seu tratamento com neurocirurgia preferencialmente se aumento da pressão intracraniana, se lesões maiores de 3cm ou se for uma lesão única (Takahashi *et al.*, 2018).

A cirurgia é indicada em pacientes com prognóstico mais favorável (KPS elevado, com RH+, baixo número de metástases cerebrais e sem metástases extracranianas), possuindo boa indicação especialmente em mulheres com metástase cerebral maior de 3cm ou em fossa posterior. Após cirurgia costuma-se realizar adjuvância com radioterapia (RT), o tratamento associado permite menor risco de recorrência naquela localização, apresentam melhor performance por maior período, além de uma sobrevida média de 40 semanas. (Niikura *et al.*, 2014; Pellerino *et al.*, 2020; Raghavendra *et al.*, 2024).

A sobrevida das pacientes com metástases cerebrais varia, possuindo uma média geral de 28.7 meses, tendo a expressão hormonal como grande fator prognóstico, em que paciente triplo-negativo possuem uma sobrevida em torno de 14 meses, enquanto as HER2+ gira em torno de 34 meses após o tratamento adequado das metástases cerebrais (Boram *et al.*, 2017; Raghavendra *et al.*, 2024).

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

É um estudo retrospectivo, realizado através da revisão dos prontuários das pacientes com diagnóstico de câncer de mama metastático intracraniano, com comprovação histopatológica, matriculadas no INCA – Rio de Janeiro, RJ, que foram submetidas a tratamento neurocirúrgico no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2025.

Foram excluídas as pacientes que possuíam menos de 18 anos ou aquelas em que não foi possível a obtenção de todas as informações mediante revisão de prontuário. Não foi realizado nenhum tipo de contato com pacientes ou familiares dos indivíduos estudados. O projeto foi aprovado pelo Comitê em Ética e Pesquisa do INCA sob o CAAE 90177625.3.0000.5274, parecer nº 7.878.696.

Os dados avaliados foram idade, presença ou ausência dos marcadores hormonais no tumor primário, presença de metástases extracranianas, número de das metástases cerebrais, KPS pré-operatório e pós-operatório imediato, tamanho da metástase cerebral, localização da metástase cerebral dentro do crânio, tratamento proposto ao CM, tratamento adjuvante realizado para a metástase cerebral (WBRT, radiocirurgia, terapia hormonal, quimioterapia (QT), suporte), índice de GPA (realizado no site: <https://brainmetgpa.com>), tempo de sobrevida após cirurgia, presença ou não de DLM ou disseminação paquimeníngea, nas pacientes com DLM/paquimeníngea foi detalhado o tratamento proposto (WBRT e/ou QT intratecal e/ou hormonioterapia e/ou suporte) e quanto tempo após o diagnóstico de câncer de mama ocorreu a identificação da DLM/paquimeníngea.

Foram digitados os dados no programa Excel e posteriormente exportados para o programa SPSS v. 20.0 para análise estatística. Após a avaliação das variáveis quantitativas enquanto à sua normalidade pelo teste de Shapiro Wilk, estas foram descritas pela média e o desvio padrão na presença de distribuição normal e mediana e intervalo interquartil em caso de assimetria.

Para comparar variáveis com distribuição assimétrica antes e depois foi utilizado o teste de Wilcoxon. Análises de sobrevida foram realizadas através da curva de Kaplan Meier, e foram comparadas as curvas pelo teste de log rank. Para associação de variáveis categóricas foi utilizado o teste de Qui-quadrado ou o teste Exato de Fisher de acordo com a distribuição das categorias. Foi considerado um nível de significância de 5%.

## 4 RESULTADOS

Foram avaliadas 152 pacientes, com uma média de idade no diagnóstico do câncer de mama de 48 anos, sendo que a mais jovem tinha 26 anos e a mais velha 71 anos. Quando estudado o perfil hormonal, 80 (52,6%) possuíam HER2+, 90 (58,2%) RP+, 91 (59,9%) RE+, 29 (19,1%) da amostra era triplo-negativo e 44 (29,6%) triplo-positivo. Quanto ao tratamento do CM, 124 (81,6%) foram submetidas à mastectomia, 87 (57,2%) à RT, 144 (94,7%) à QT e hormonioterapia em 107 (70,4%) casos (Tabela 1).

A respeito do diagnóstico das metástases cerebrais, a média de idade foi de 52 anos, a mais jovem com 27 anos e a mais velha com 75 anos. Quanto à localização das metástases, 67 (44,1%) foram cerebelares, 29 (19,1%) frontal, 17 (11,2%) parietal, 13 (8,6%) temporal, 10 (6,6%) parietooccipital, 5 (3,3%) occipital, em núcleos da base, temporo-occipital e temporo-parietal 1 (0,7%) em cada. Quarenta e quatro (28,9%) dos casos possuíam metástase extracraniana em 1 sítio no momento da neurocirurgia, 27 (17,7%) metástases em 2 locais e 5 (3,2%) casos em 3 locais (Tabela 1).

Cento e vinte e cinco (82,2%) tiveram apenas 1 metástase cerebral, 16 (10,5%) tiveram 2 metástases cerebrais, 8 (5,2%) com 3 metástases cerebrais, e  $\geq 4$  metástases cerebrais em 3 (1,9%) casos. O KPS pré-operatório foi maior ou igual a 70% em 117 (77,5%) casos, já o KPS pós-operatório foi 106 (70,2%). Após procedimento neurocirúrgico, os tratamentos adjuvantes instituídos foram radiocirurgia em 88 (56,7%), hormonioterapia em 48 (31,6%), QT em 39 (25,7%), medidas de suporte em 27 (17,8%) e em 24 (15,8%) WBRT (Tabela 1).

A disseminação leptomeníngea foi identificada em 22 (14,5%) casos, sendo que 13 (6,3%) da amostra possuía HER2+, 17 (16,3%) RH+, 2 (6,9%) eram triplo-negativo e 10 (22,2%) triplo-positivo (Tabela 1). O tratamento foi em 13 (59,9%) com WBRT, suporte em 11 (50%), hormonioterapia em 3 (13,6%), não houve casos de tratamento com QT intratecal. A disseminação paquimeníngea ocorreu em 9 (5,9%) casos, 4 (2,6%) casos foram tratados com WBRT e 1 (0,6%) com hormonioterapia, 6 (3,9%) receberam tratamento de suporte.



**Tabela 1 – Perfil epidemiológico**

| <b>Perfil hormonal</b>                      | <b>n (%)</b> |
|---------------------------------------------|--------------|
| HER2+                                       | 90 (58,2)    |
| RP+                                         | 91 (59,9)    |
| RE+                                         | 91 (59,9)    |
| Triplo-negativo                             | 29 (19,1)    |
| Triplo-positivo                             | 44 (29,6)    |
|                                             |              |
| <b>Tratamento do câncer de mama</b>         | <b>n (%)</b> |
| Mastectomia                                 | 124 (81,6)   |
| RT                                          | 87 (57,2)    |
| QT                                          | 144 (94,7)   |
| Hormonioterapia                             | 107 (70,4)   |
|                                             |              |
| <b>Localização das metástases cerebrais</b> | <b>n (%)</b> |
| Cerebelar                                   | 67 (44,1)    |
| Frontal                                     | 29 (19,1)    |
| Parietal                                    | 17 (11,2)    |
| Temporal                                    | 13 (8,6)     |
| Parietooccipital                            | 10 (6,6)     |
| Occipital                                   | 5 (3,3)      |
|                                             |              |
| <b>Nº das metástases cerebrais</b>          | <b>n (%)</b> |
| 1                                           | 125 (82,2)   |
| 2                                           | 16 (10,5)    |
| 3                                           | 8 (5,2)      |
| ≥ 4                                         | 3 (1,9)      |
|                                             |              |
| <b>KPS pré-operatório</b>                   | <b>n (%)</b> |
| ≥ 70%                                       | 117 (77,8)   |
| < 70%                                       | 35 (22,2)    |
|                                             |              |
| <b>KPS pós-operatório</b>                   | <b>n (%)</b> |
| ≥ 70%                                       | 106 (70,2)   |
| < 70%                                       | 46 (29,8)    |
|                                             |              |
| <b>Adjuvância</b>                           | <b>n (%)</b> |
| Radiocirurgia                               | 88 (56,7)    |
| Hormonioterapia                             | 48 (31,6)    |
| QT                                          | 39 (25,7)    |

|                                  |              |
|----------------------------------|--------------|
| Suporte                          | 27 (17,8)    |
| WBRT                             | 24 (15,8)    |
|                                  |              |
| <b>Disseminação leptomenígea</b> | <b>n (%)</b> |
|                                  | 22 (14,5)    |
| HER2+                            | 13 (6,3)     |
| RH+                              | 17 (16,3)    |
| Triplo-negativo                  | 2 (6,9)      |
| Triplo-positivo                  | 10 (22,2)    |

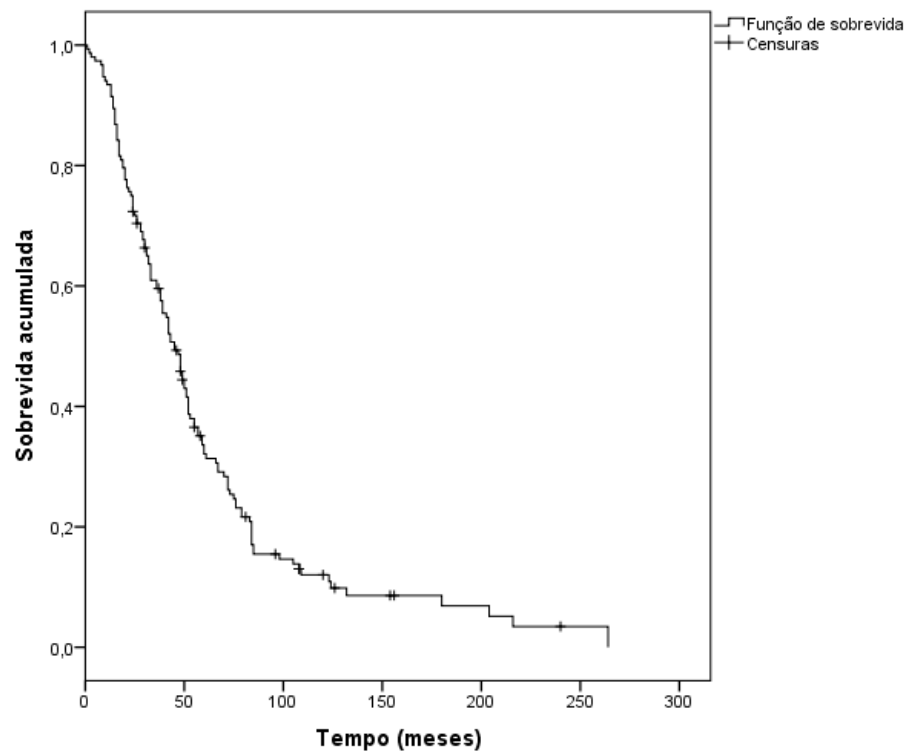
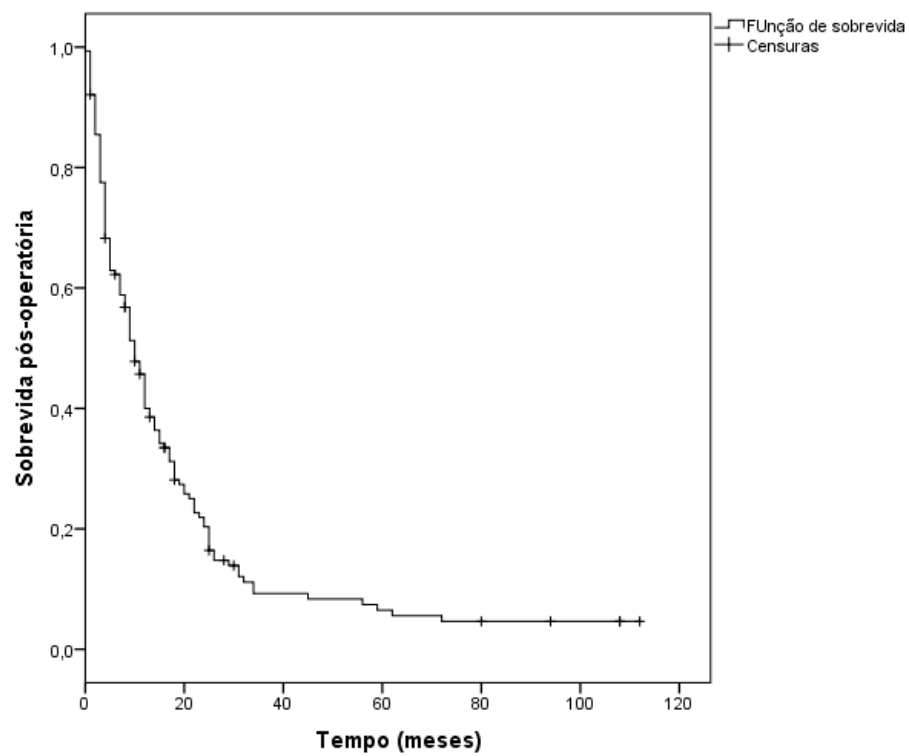
Fonte: A autora

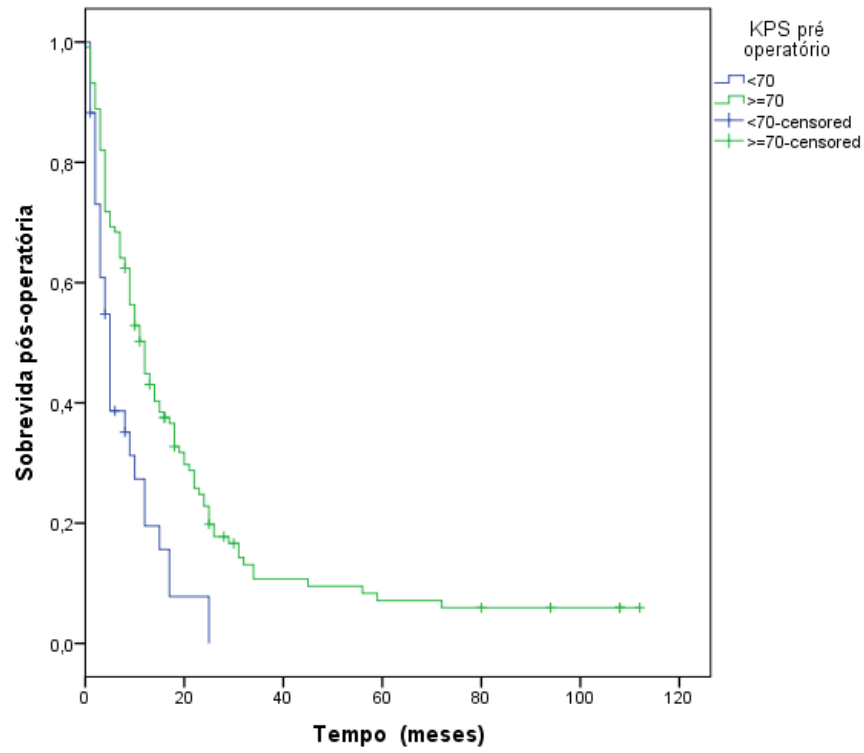
A sobrevida geral média foi de 45 meses (IC 95% 37,7-52,2) (Gráfico 1). A sobrevida pós-operatória apresentou uma média de 10 meses (IC 95% 8,0-11,9)(Gráfico 2). O índice de GPA apresentou uma média de 22,2 meses, com o menor valor de 6 meses e o maior de 36,3 meses. Ao fim do seguimento de 10 anos 133 (87,5%) evoluíram a óbito.

O KPS pré-operatório  $\geq 70\%$  foi associado a maior sobrevida pós-operatória com uma média de 12 meses (IC 95% 9,6-13,3), enquanto que a média dos pacientes com KPS  $< 70\%$  foi de 5 meses (IC 95% 3,4-6,5) com um  $p < 0.0001$  (Gráfico 3). A relevância estatística se mantém quando avaliado isoladamente o KPS pós-operatório, em que aqueles com KPS  $\geq 70\%$  possuíram uma sobrevida média de 12 meses (IC 95% 8,8-15,1), enquanto os pacientes com KPS  $< 70\%$  uma média de 4 meses (IC 95% 2,5-5,4) com  $p < 0.0001$ .

Quando relacionada à sobrevida pós-operatória com a topografia da lesão (fossa posterior e supratentorial) não houve diferença estatisticamente significativa ( $p=0.195$ ).

O perfil hormonal foi relacionado com a sobrevida pós-operatória, sendo identificado que pacientes HER2+ sobrevivem uma média de 12 meses (IC 95% 8,8-15,1) em comparação aos demais pacientes com sobrevida de 7 meses (IC 95% 4,2-9,7) com  $p=0.005$ . Nos pacientes triplo-negativos a sobrevida média foi de 6 meses (IC 95% 4,0-7,9) enquanto àqueles pacientes com algum receptor hormonal presente possuíram uma média de 12 meses (IC 95% 9,7-14,2) com  $p=0.014$ . Os triplo-positivos apresentaram média de sobrevida de 18 meses (IC 95% 12,2-23,7) com um  $p=0.005$ . Os pacientes com lesão ressecada na fossa posterior apresentaram mais DLM que os demais, correspondendo a 12 casos (16,9%) com um  $p=0.572$ .

**Gráfico 1 – Curva de sobrevida geral****Gráfico 2 – Curva de sobrevida pós-operatória**

**Gráfico 3 – Sobrevida pós-operatória relacionada ao KPS pré-operatório**

## 5 DISCUSSÃO

Quando comparados os resultados deste estudo com os de Xiong *et al* 2019, identifica-se uma média de idade mais elevada, sendo que 44% da amostra possuía entre 50 e 64 anos, no estudo de Znidaric *et al.* (2019), 70% das pacientes possuíam mais de 50 anos.

Quando avaliado o perfil hormonal, Xiong *et al.* (2019), identificaram o HER2+ em 15,2% da amostra, enquanto no trabalho de Michel e cols., 2022, 40,9% da amostra eram HER2+, neste trabalho 58,2% possuíam positividade para este hormônio. Quanto à sobrevida média, os pacientes triplo-negativo tiveram 7 meses, assim como neste estudo em que se encontrou uma média de 6 meses. A respeito dos tumores triplo-positivos, encontram-se também valores próximos, 18 neste e 20 meses naquele.

Já Niikura *et al.*, 2014, em seu estudo com 1256 pacientes, identificaram uma sobrevida geral média de 8.7 meses, quando subclassificadas quanto ao perfil hormonal, pacientes com HER2+ obtiveram sobrevida de 16.5 meses e as triplo-negativas de somente 4.9 meses. Quando comparados com o presente estudo, as pacientes HER2+ obtiveram uma sobrevida média de 12 meses, e as triplo-negativas de 6 meses. O índice de GPA estimou uma sobrevida média de 22,2 meses.

Quando avaliado status oncológico, no estudo de Znidaric *et al.* (2019), 84,6% das estudadas tinham doença extracraniana no momento do diagnóstico da metástase cerebral, contra 49,8% no presente estudo. Quanto ao número de metástases cerebrais, no estudo de Znidaric *et al* (2019), apenas 21% apresentaram-se com 1 metástase cerebral e 49,6% com 3 ou mais lesões, no estudo de Michel *et al.* (2022), houve 65,9% da amostra com metástase cerebral única, enquanto neste estudo identificou-se 82,2% da amostra com metástase cerebral única e 1,9% com 4 ou mais metástases. No trabalho de Michel *al.* (2022), 32,3% tiveram metástases cerebrais múltiplas.

Quanto à performance dos pacientes, Znidaric *et al.* (2019), identificaram um KPS pré-operatório maior de 80% em 50% da população, já neste estudo o KPS foi maior de 70% em 77,5% com sobrevida média dessas pacientes de 12 meses, no estudo de Michel *et al.* (2022), 87,5% da amostra possuía KPS maior de 80% apresentando sobrevida de 22 meses, já no de Michel *et al.* (2022), 61,3% da amostra possuía KPS de 90%.

A respeito da DLM, os resultados entre os estudos foram semelhantes, com 16,5% da amostra com DLM naquele estudo e 14,5% neste. A sobrevida média dessas pacientes foi de 2,4 meses. Quando estudaram a localização das metástases cerebrais, Michel *et al.*(2022), identificaram 37,1% da amostra com lesões em fossa posterior, sendo 36,6% infratentoriais, enquanto neste estudo foram 44,1%.

A respeito da sobrevida dos pacientes com metástase cerebral por câncer de mama, Znidaric *et al.*(2022), apresentaram um tempo de seguimento de 7.5 anos, com uma sobrevida média de 7.6 meses (39% em 1 ano e 19% em 2 anos), os pacientes triplo-negativos obtiveram sobrevida média de 3.2 meses. Já Michel *et al* 2022 encontrou uma sobrevida média de 17 meses, tendo realizado RT pós-operatória em 87,5% da amostra.

Segundo Niikura *et al.* (2014) os fatores de risco associados ao desenvolvimento de metástases cerebrais são pacientes jovens, com  $\geq 2$  sítios metastáticos extracranianos e HER2+, sendo que neste último há um risco 2 a 4 vezes maior de desenvolver tumores no SNC, risco elevado também encontrado em pacientes triplo-negativo, havendo neste último alto risco de recidiva de lesão intracraniana.

## 6 CONCLUSÃO

A metástase cerebral por câncer de mama é uma patologia com tratamento multimodal, o desfecho destas pacientes é dependente do perfil hormonal, da performance pré-operatória, do status oncológico e do número de lesões intracranianas. A impressão dos autores foi de que as pacientes atendidas no INCA, onde estudo foi realizado, eram pacientes mais graves, com casos mais avançados e com tumores de maiores dimensões do que os encontrados na literatura. Além do que, a maioria dos tumores operados foram em fossa posterior, o que pode justificar uma pior sobrevida e piora da performance pós-operatória.

Porém não há robustez nos dados atuais para a comprovação estatística destas impressões, sendo necessário prosseguir com o estudo. A metástase cerebral ainda é uma patologia com sobrevida curta e que reduz performance das pacientes, merecendo atenção e dedicação ao seu tratamento.

## REFERÊNCIAS

- BORAM, HA. *et al.* Effects of postoperative radiotherapy on leptomeningeal carcinomatosis or Dural metastasis after resection of brain metastases in breast cancer patients. **Cancer Research and Treatment: Official Journal of Korean Cancer Association**, [s.l.], v. 49, n. 3, p. 748–758, 2017.
- CUSTÓDIO-SANTOS, T.; VIDEIRA, M.; BRITO, M. A. Brain metastasization of breast cancer. **Biochimica et biophysica acta**, [s.l.], v. 1868, n. 1, p. 132–147, 2017.
- FIGURA, N. B. *et al.* Breast leptomeningeal disease: a review of current practices and updates on management. **Breast cancer research and treatment**, [s.l.], v. 177, n. 2, p. 277–294, 2019.
- FRANCHINO, F.; RUDÀ, R.; SOFFIETTI, R. Mechanisms and therapy for cancer metastasis to the brain. **Frontiers in Oncology**, [s.l.], v. 8, p. 161, 2018.
- GÁLLEGO PÉREZ-LARRAYA, J.; HILDEBRAND, J. Brain metastases. **Handbook of clinical neurology**, [s.l.], v. 121, p. 1143–1157, 2014.
- HACKSHAW, M. D. *et al.* Prognostic factors of brain metastasis and survival among HER2-positive metastatic breast cancer patients: a systematic literature review. **BMC cancer**, [s.l.], v. 21, n. 1, p. 967, 2021.
- HUPPERT, L. A. *et al.* Demographic and clinical characteristics of patients with metastatic breast cancer and leptomeningeal disease: a single center retrospective cohort study. **Breast cancer research and treatment**, [s.l.], v. 206, n. 3, p. 625–636, 2024.
- LAMBA, N.; WEN, P. Y.; AIZER, A. A. Epidemiology of brain metastases and leptomeningeal disease. **Neuro-oncology**, [s.l.], v. 23, n. 9, p. 1447–1456, 2021.
- MICHEL, A. *et al.* Prediction of short and long survival after surgery for breast cancer brain metastases. **Cancers**, [s.l.], v. 14, n. 6, p. 1437, 2022a.
- MICHEL, A. *et al.* Radiographic markers of breast cancer brain metastases: relation to clinical characteristics and postoperative outcome. **Acta neurochirurgica**, [s.l.], v. 164, n. 2, p. 439–449, 2022b.
- NGUYEN, A. *et al.* Leptomeningeal metastasis: A review of the pathophysiology, diagnostic methodology, and therapeutic landscape. **Current oncology (Toronto, Ont.)**, v. 30, n. 6, p. 5906–5931, 2023.
- NIIKURA, N. *et al.* Brain metastases in breast cancer. **Japanese journal of clinical oncology**, [s.l.], v. 44, n. 12, p. 1133–1140, 2014.
- NIIKURA, 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 Research and Treatment**, [s.l.], v. 147, n. 1, p. 103–112, 2014.

OSTROM, Q. T.; WRIGHT, C. H.; BARNHOLTZ-SLOAN, J. S. Brain metastases: epidemiology. **Handbook of clinical neurology**, v. 149, p. 27–42, 2018.

PELLERINO, A. *et al.* Management of brain and leptomeningeal metastases from breast cancer. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 22, p. 8534, 2020.

RAGHAVENDRA, A.S.; IBRAHIM, N.K. Breast cancer brain metastasis: A comprehensive review. **JCO Oncology Practice**, [s.l.], v. 20, n. 10, p. 1348–1359, 2024.

SANTOS, M. DE O. *et al.* Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. **Revista Brasileira de Cancerologia**, [s.l.], v. 69, n. 1, 2023.

SCHAG, C. C.; HEINRICH, R. L.; GANZ, P. A. Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines. **Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology**, [s.l.], v. 2, n. 3, p. 187–193, 1984.

TAKAHASHI, H.; ISOGAWA, M. Management of breast cancer brain metastases. **Chinese clinical oncology**, [s.l.], v. 7, n. 3, p. 30, 2018.

WALLACE, G. *et al.* Factors associated with overall survival in breast cancer patients with leptomeningeal disease (LMD): a single institutional retrospective review. **Breast cancer research: BCR**, [s.l.], v. 26, n. 1, p. 55, 2024.

WITZEL, I. *et al.* Breast cancer brain metastases: biology and new clinical perspectives. **Breast cancer research: BCR**, [s.l.], v. 18, n. 1, p. 8, 2016.

XIONG, Y. *et al.* Nomogram-predicted survival of breast cancer brain metastasis: A SEER-based population study. **World neurosurgery**, [s.l.], v. 128, p. e823–e834, 2019.

ZNIDARIC, T. *et al.* Breast cancer patients with brain metastases or leptomeningeal disease: 10-year results of a national cohort with validation of prognostic indexes. **The breast journal**, [s.l.], v. 25, n. 6, p. 1117–1125, 2019.