



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO
DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Fábio Pires Botta

**Sobrevida de pacientes submetidos a ressecção cirúrgica
de metástases cerebrais de câncer de pulmão no Hospital
das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Cirurgia e Medicina Translacional.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Tadao Hamamoto Filho

**Botucatu
2023**

Fábio Pires Botta

Sobrevida de pacientes submetidos a ressecção
cirúrgica de metástases cerebrais de câncer de pulmão
no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de
Botucatu

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de
Mestre em Cirurgia e Medicina
Translacional.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Tadao Hamamoto Filho

Botucatu
2023

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Botta, Fábio Pires.

Sobrevida de pacientes submetidos a ressecção cirúrgica de metástases cerebrais de câncer de pulmão no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu / Fábio Pires Botta. - Botucatu, 2023

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Pedro Tadao Hamamoto Filho

Capes: 40102084

1. Pulmões - Câncer - Cirurgia. 2. Sistema nervoso - Cirurgia. 3. Cérebros - Metástase. 4. Neoplasias encefálicas. 5. Taxa de sobrevida.

Palavras-chave: Câncer de pulmão; Metástase cerebral; Neurocirurgia.

Dedicatória

Dedico este trabalho à minha família, especialmente aos meus pais, Salete e Walter, e à minha esposa, Andréia, com seu eterno incentivo e apoio para prosseguir na caminhada que me trouxe até aqui.

Agradecimentos

À Faculdade de Medicina de Botucatu, por minha humana formação médica.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Pedro Tadao Hamamoto Filho, que me acompanhou e guiou no desenvolvimento profissional, teórico e prático, nos últimos 10 anos.

Aos meus mestres de ofício no Departamento de Neurologia, Psicologia e Psiquiatria, que me inspiram a sempre buscar a excelência em cada gesto.

A Lilian Aline Rocha, por sua valiosa contribuição ao enriquecimento deste trabalho.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo suporte financeiro. Código 001

Acima de tudo, aos pacientes, que confiam humildemente suas vidas em nossas mãos por um cuidado, sempre aquém do que gostaríamos de oferecer, mas ainda assim retribuído com grande gratidão. Se não para seu melhor, nada disto faria sentido.

Epígrafe

“Vai, Carlos, ser gauche na vida” – Carlos Drummond de Andrade

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

	Página
Ilustração 1: Distribuição da casuística conforme KPS pré-operatório	37
Ilustração 2: Curvas de sobrevida em modelo de Kaplan-Meier	39
Ilustração 3: Mediana de sobrevida em dias conforme sexo (a) e curva de sobrevida em modelo Cox para sobrevida em 18 meses (b)	40
Ilustração 4: Curva de sobrevida em 18 meses no modelo de Cox em função da variação de KPS entre o pré-operatório e o pós-operatório	41
Ilustração 5: Curva de sobrevida em modelo de Cox em função de GPA2008	42
Ilustração 6: Mediana de sobrevida em dias conforme os grupos da classificação de GPA2012 (a) e curva de sobrevida em modelo de Cox em função de GPA2012 (b)	43
Ilustração 7: Curva de sobrevida em modelo de Cox em função de GPA2017 (a) e GPA2022 (b)	43
Ilustração 8: Curva de sobrevida em modelo de Cox após regressão logística multivariada para sexo(a) mudanças de KPS (b) e GPA2012 (c) ..	45
Ilustração 9: Comparação da sobrevida mediana observada por grupo prognóstico e a estimada nas escalas de GPA2008, GPA2012, GPA2017 e GPA2022	47

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1: Karnofsky Performance Status (KPS)	30
Tabela 2: Recursive Partitioning Analysis (RPA)	31
Tabela 3: Graded Prognosis Assessment (GPA2008)	31
Tabela 4: Diagnosis-Specific Graded Prognosis Assessment (GPA2012)	32
Tabela 5: Lung-MolGPA (GPA2017)	32
Tabela 6: LungGPA (GPA2022)	33
Tabela 7: Características clínicas e demográficas da casuística	36
Tabela 8: Distribuição da casuística as escalas prognósticas de GPA ...	38
Tabela 9: Evolução clínica pós-operatória	39
Tabela 10: Comparação de sobrevida média ($\pm$ desvio-padrão) em dias de acordo com características clínicas	40
Tabela 11: Sobrevida mediana em meses (IIQ) conforme grupos prognósticos de GPA	42
Tabela 10: Sobrevida média ($\pm$ desvio-padrão) em dias de acordo com grupo GPA e variação de status funcional entre pré-operatório e pós-operatório	44
Tabela 11: Regressão logística multivariada de risco de óbito	44

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
CNS	Congress of Neurological Surgeons
DAE	Drogas antiepiléticas
DP	Desvio Padrão
EANO	European Association of Neuro-Oncology
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
GPA	Graded Prognosis Assessment
HCFMB	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu
ICI	Immune checkpoint inhibitor
IIQ	Intervalo Inter-Quartil
KPS	Karnofsky Performance Status
MC	Metástase cerebral
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer
PD-L1	Programmed Death Ligand 1
RM	Ressonância magnética
RPA	Recursive Partitioning Analysis
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
RX	Raio-X
SCLC	Small Cell Lung Cancer
SNC	Sistema nervoso central
SUS	Sistema Único de Saúde
SWI	Susceptibility weighted imaging
TC	Tomografia Computadorizada
TKI	tyrosine kinase inhibitors
WBRT	Whole Brain Radiotherapy

RESUMO

Introdução: metástases cerebrais (MC) estão entre as mais comuns neoplasias intracranianas. Seu foco primário mais comum são cânceres de pulmão. Frequentemente são a primeira manifestação de um câncer ainda não diagnosticado. Seu tratamento envolve uma combinação entre ressecção cirúrgica, radioterapia, radiocirurgia, quimioterapia convencional, imunoterapias, terapias alvo e suporte clínico otimizado. Diversas escalas estimam a sobrevida de paciente portadores de MC com crescente importância dada à genética tumoral. Entretanto, dados biomoleculares e tratamentos oncológicos modernos são frequentemente indisponíveis nos países em desenvolvimento, onde a literatura atual internacional pode não representar a sobrevida dos pacientes. Objetivo: determinar a sobrevida dos pacientes operados de MC de câncer de pulmão em um hospital terciário do sistema público de saúde brasileiro, fatores a ela relacionados e comparar às escalas prognósticas. Metodologia: foi elaborada uma coorte retrospectiva dos pacientes operados por MC de câncer de pulmão no HCFMB. Resultados: 55 pacientes operados entre junho de 2012 e dezembro de 2022 foram recrutados. A sobrevida média foi global foi $9,3 \pm 12$ meses, com mediana de 5,8 meses (IIQ: 9,9 meses). O foco primário era desconhecido em 76,4% dos pacientes e sua sobrevida não teve diferença significativa com os demais. Sexo feminino, melhora de KPS após a cirurgia e a classificação de GPA2012 no grupo 3,5 a 4 pontos tiveram significância estatística em análise univariada para sobrevida de 18 meses. Análise multivariada demonstrou significância estatística apenas para melhora de KPS e GPA2012 para sobrevida de 18 meses. A sobrevida estimada pelas escalas de GPA2017 e GPA2022, que lançam mão de dados histológicos e biomoleculares, não se assemelharam à sobrevida observada. Conclusão: a sobrevida mediana dos pacientes operados por MC de câncer de pulmão no HCFMB foi de 5,8 meses (0,2 – 76,5 meses). A melhora de KPS em pós-operatório foi associada a uma maior sobrevida. A sobrevida observada melhor se assemelhou à estimada pela GPA2012.

ABSTRACT

Introduction: brain metastasis (BM) are among the most common intracranial tumors. Its most frequent primary focus is lung cancer. BM are often the first symptom of an undiagnosed cancer. Its treatment may involve a combination of surgery, radiation therapy, chemotherapy, target and immunotherapy and best supportive care. Published scales attempt to estimate the survival of patients with BM and show growing importance of the genetic pattern of the disease. However, biomolecular testing and modern oncologic treatment are often unavailable in developing countries, where patient survival may differ from literature description. Aims: determine the survival of patients operated on BM from lung cancer at a high complexity hospital within the Brazilian public health system, analyze related variables and compare it to the prognostic scales. Methods: a retrospective cohort was elaborated with patients that received surgical treatment for BM from lung cancer at the HCFMB. Results: 55 patients operated on between June 2012 and December 2022 were recruited. The average survival was 9.3 ± 12 months, with median survival of 5.8 months (IQR: 9.9). Primary focus was unknown on 76.4% of patients, and their survival did not differ from those who had been previously diagnosed of their disease. Female sex, improvement on KPS after surgery and GPA2012 scoring between 3.5 and 4 points were statistically associated with increased survival on 18 months. Multivariate analysis showed statistical significance only for improvement on KPS e GPA2012 for greater survival rate on 18 months. The estimated survival by the GPA2017 and GPA2022 scales, which use histological and biomolecular data, did not resemble the observed survival. Conclusions: median survival of patients operated on BM from lung cancer at the HCFMB was 5.8 months (0.2 – 76.5). Improvement on KPS post operatively was associated with longer survival. The observed survival best resembled the estimated survival by the GPA2012.

SUMÁRIO

	Página
1. INTRODUÇÃO	13
1.1. Epidemiologia	13
1.1.1. Neoplasias pulmonares	15
1.2. Quadro clínico	15
1.3. Diagnóstico	17
1.4. Tratamento	19
1.5. Avaliação prognóstica	22
2. JUSTIFICATIVA	25
3. OBJETIVOS	27
3.1. Objetivo primário	27
3.2. Objetivos secundário	27
4. MATERIAL E MÉTODOS	29
4.1. Desenho do estudo	29
4.2. Escalas aplicadas	29
4.3. Análise estatística	34
5. RESULTADOS	36
6. DISCUSSÃO.....	48
7. CONCLUSÕES	54
8. REFERÊNCIAS	56
9. ARTIGO	67
10.ANEXOS	84

INTRODUÇÃO

1. Introdução

O sistema nervoso central (SNC) é dividido em encéfalo e medula. O encéfalo é o componente do SNC localizado na cavidade intracraniana e, por sua vez, é dividido em cerebelo, tronco encefálico e cérebro, este último formado pelo telencéfalo juntamente com o diencefalo (Machado e Haertel, 2005). Apesar desta nomenclatura anatômica, é frequente o uso da palavra “cérebro” como tradução livre para o termo inglês “*brain*”, cujo equivalente, na realidade, é “encéfalo”. Consequentemente, o vocabulário empregado com frequência na prática clínica para se referir a “*brain metastasis*” é o termo “metástase cerebral”, mesmo para lesões cerebelares ou de tronco-encefálico. A expressão “metástase intracraniana” pode ainda abranger os demais elementos intracranianos e se referir, portanto, a implantações meníngeas. Ciente destas variações, a nomenclatura adotada neste texto será de “metástases cerebrais” como correspondente a “*brain metastasis*”, expressão empregada nas publicações internacionais, devido a seu amplo emprego na prática clínica e literatura médica em língua portuguesa. Metástases para cerebelo e tronco encefálico serão, portanto, englobadas em “metástases cerebrais”.

1.1. Epidemiologia

Metástases cerebrais (MC) estão entre as neoplasias intracranianas mais comuns, com taxa incidência estimada de 6,6 a 14,4:100.000 pessoas/ano (Barnholtz-Sloan et al., 2004; Nayak et al., 2012). Sua incidência se compara à de tumores primários de sistema nervoso central (SNC), estimada em 18,1:100.000 pessoas/ano, dentre os quais gliomas são 6:100.000 pessoas/ano (Porter et al., 2010), e meningiomas de 1,3 a 7,8:100.000 pessoas/ano (Baldi et al., 2018). A prevalência exata das MC é de difícil determinação pois são uma manifestação usualmente tardia de uma doença terminal e, com isso, muitos casos vão a óbito sem serem diagnosticados. Estudos populacionais apontam incidência de MC de até 9,6% em pacientes oncológicos e estudos de necropsia as identificam em até um quarto dos pacientes falecidos por câncer (Gavrilovic e Posner, 2005).

A grande maioria das MC tem origem em neoplasias de pulmão, mama, pele (melanoma), cólon e rim, como apontam estudos epidemiológicos, séries de casos e coortes (Barnnholtz et al., 2004; Neider et al., 2011; Nayak et al., 2012; Tabouret et al., 2012; D'Andrea et al., 2017). A taxa de disseminação de metástases para SNC varia entre os focos primários e histologias (Schouten et al., 2002; Barnnholtz et al., 2004; Gavrilovic e Posner, 2005). A alta incidência global de cânceres de mama, próstata e pulmão, que somam cerca de 30% dos novos casos de câncer no mundo, também afeta sua incidência de MC (Bray et al., 2018).

Câncer de pulmão é o principal foco primário para MC pois, além de ser o câncer de maior incidência na população geral (Bray et al., 2018), a incidência estimada de MC em portadores de câncer de pulmão é de 16,3% a 19,9% (Schouten et al., 2002; Barnnholtz et al., 2004; Gavrilovic e Posner, 2005). O câncer de mama tem um risco de MC mais baixo, entre 5% e 5,2% (Schouten et al., 2002; Barnnholtz et al., 2004; Gavrilovic e Posner, 2005), mas é o segundo foco mais comum de MC devido à sua grande incidência, pois representa cerca de 24,4% de todos os cânceres em mulheres (Gavrilovic e Posner, 2005). Malignidades colo-retais têm risco de MC entre 1,2% e 1,4%, mas também estão entre os mais comuns focos primários devido à sua grande incidência na população geral. Melanoma e câncer renal têm maior predileção para evoluir com MC, com risco de até 8% e 10,5% respectivamente. Com isso, apesar de menos incidentes, seus números absolutos de MC se aproximam das MC de cânceres colo-retais (Schouten et al., 2002; Barnnholtz et al., 2004; Gavrilovic e Posner, 2005; Bray et al., 2018). Particularmente, na fossa posterior há uma diferente distribuição de focos primários principais, com cânceres de pulmão, mama e colo-retal seguidos em incidência por esôfago e ovário (Roux et al., 2018).

A maior taxa de MC oriundas de câncer de pulmão pode ser explicada em parte pelo acesso direto de suas células tumorais ao leito vascular arterial para disseminação sistêmica. Células neoplásicas de outros focos inicialmente atingem o leito capilar pulmonar ou hepático, o que facilita seu implante nestes tecidos e possivelmente retarda o surgimento de outras metástases sistêmicas (Gavrilovic e Posner, 2005). Há também diferença de comportamento das MC em função do subtipo histológico inicial: a incidência cumulativa de MC em 5 anos é estimada em 18% a 24,6% para tumores de pequenas células (*small cell lung cancer*, SCLC) contra 7,1%

a 9% para tumores não-pequenas células (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) (Schouten et al., 2002; Goncalves et al., 2016).

1.1.1. Neoplasias pulmonares

Câncer de pulmão é a neoplasia com maior incidência na população geral, se excluídos cânceres de pele não melanoma. É estimada incidência global de mais de 2 milhões de casos novos ao ano, sendo o mais frequente causador de mortes por câncer na maior parte do mundo (Bray et al., 2018).

Quase 90% dos cânceres de pulmão são NSCLC. Dez por cento dos NSCLC já apresentam MC ao diagnóstico inicial. Quando se apresentam em estágio IV ao diagnóstico, sobe para 26% prevalência de MC (Waqar et al., 2018). Apesar de menos incidente, SCLC tem maior taxa de disseminação metastática para SNC, em torno do dobro da taxa de NSCLC (Goncalves et al., 2016). Usualmente são diagnosticadas metástases cerebrais múltiplas de SCLC, com aparente predileção de implante no cerebelo.

1.2. Quadro Clínico

Dentre as expressões clínicas iniciais de MC, a cefaleia ocorre em 37% a 67% dos pacientes (Patel et al., 2015; Shimony et al., 2017). Uma queixa de cefaleia nova em um paciente portador de câncer deve gerar forte suspeita, pois são identificadas MC em mais de 30% dos pacientes (Cacho-Diaz et al., 2019). Cefaleias fronto-temporais, bilaterais ou unilaterais, com duração maior ou igual a 8 semanas, pulsáteis de intensidade moderada ou severa, além de vômitos, instabilidade postural e reflexo cutâneo plantar em extensão são características preditivas independentes da presença de MC (Argyriou et al., 2006).

Até 43% dos casos de MC apresenta sintomas neurológicos, com manifestações diversas (Jinn et al., 2011; Achrol et al., 2019). Os déficits variam conforme o tamanho e a localização da lesão, que embora seja mais frequente nos hemisférios cerebrais, pode ocorrer no cerebelo ou no troco encefálico. Uma casuística de 570 pacientes observou sintomas visuais em 40%, motores em 33%, sensitivos em 12%, déficits de nervos cranianos em 17%, ataxia em 13%, alterações de fala em 12%, vertigem em 8% e distúrbios do movimento em 2% dos pacientes

(Cacho-Diaz et al., 2019). Esta mesma casuística observou uma pior sobrevida global associada à apresentação inicial com alterações visuais (7 meses contra 12 meses, $p=0,005$), déficits de nervos cranianos (5 meses contra 12 meses, $p=0,001$) e alterações de nível de consciência (5 meses contra 11 meses, $p<0,001$, além da localização em tronco encefálico (12,7 contra 29,7 meses, $p=0,04$).

Eventos hemorrágicos intralesionais ou perilesionais podem ocasionar déficits súbitos em 5% a 15% dos pacientes (Fischbein et al., 2010; Achrol et al., 2019), mimetizando acidentes vasculares cerebrais primários, com ocasional necessidade de exames de imagem por ressonância magnética (RM) para diagnóstico diferencial (Salmaggi et al., 2008). Neoplasias de pulmão e mama são os mais comuns desencadeantes de hemorragias intraparenquimatosas devido à sua maior prevalência, porém as metástases de maior risco de sangramento são coriocarcinoma, melanoma, carcinoma de tireoide e carcinoma de células renais (Salmaggi et al., 2008). Uma análise de 952 metástases por RM em sequência de imagens ponderadas em suscetibilidade (*susceptibility weighted imaging*, SWI) observou alterações em 76,9% de metástases de melanoma e 55,6% de metástases de câncer de mama (Franceschi et al., 2016). Isto pode ser indicativo da ocorrência frequente de sangramentos tumorais subclínicos, visto que o SWI detecta vasculatura, produtos hemáticos e de alterações no conteúdo de ferro no parênquima. Faltam, entretanto, dados clínicos nesta casuística para correlação com a radiologia.

Alterações cognitivas e de nível de consciência são vistas em, respectivamente, 2% e 22% dos pacientes portadores de MC (Cacho-Diaz et al., 2019). Dentre suas causas estão o efeito de massa direto do crescimento tumoral, o edema vasogênico perilesional associado, ou mesmo hidrocefalia, com relatos de 7,6% de necessidade de derivações liquóricas emergenciais em pacientes com metástases de fossa posterior (Sunderland et al., 2016).

Crises epiléticas ocorrem em 12% dos pacientes com MC; em comparação, sua incidência é de 19% a 25% em gliomas de modo geral (Mavrakis et al., 2005; Hamasaki et al., 2013), e 21% em gliomas de alto grau (Hamasaki et al., 2013). Os mecanismos envolvidos com a epileptogênese de metástases envolvem a quebra da barreira hematoencefálica permitindo acúmulo extracelular de potássio e facilitação da hiperexcitabilidade neuronal mediada pelo receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA). A este fenômeno se associam mudanças no microambiente peritumoral com

hipóxia e acidose por compressão direita e aumento de influxo de sódio em astrócitos, além do dano neuronal peritumoral induzido pela inflamação (You et al., 2012).

1.3. Diagnóstico

Aos exames de imagem, MC são observadas como lesões únicas ou múltiplas, frequentemente na transição córtico-subcortical de zonas de transição dos grandes territórios arteriais. A tomografia computadorizada (TC) sem contraste mostra lesões nodulares de densidade variável, usualmente sem calcificações, por vezes com sangramentos associados, com variável volume de edema vasogênico perilesional. Seu realce ao contraste iodado pode ser anelar, nodular ou maciço, com descrições de maior realce em fase tardia de aquisição (Fink e Fink, 2013).

A RM é mais sensível e detalhada para diagnósticos diferenciais. A sequência ponderada em T1 mostra lesões de intensidade de sinal variáveis. Especialmente casos de melanoma ou de lesões hemorrágicas, apresentam-se hiperintensas, assim como à ponderação T2. Determinam facilitação da difusão de moléculas de água, com hipersinal em sequência de coeficiente de difusão aparente (*Apparent Diffusion Coefficient*, ADC) e hiposinal em imagens ponderadas por difusão (*Diffusion Weighted imaging*, DWI). Seu realce ao gadolínio (contraste paramagnético) é intenso e o edema perilesional é variável (Fink e Fink, 2013).

A espectroscopia por RM auxilia na diferenciação com lesões infecciosas, pois estas apresentam produtos de fermentação em sua região não realçada ao gadolínio enquanto lesões tumorais mostram sinais de necrose ou hipóxia. Pode corroborar também na distinção com neoplasias gliais, cuja natureza infiltrativa gera aumento da relação colina/creatina na região de edema peritumoral, indício de aumento da replicação celular, algo não observado em metástases, posto que usualmente rechaçam o tecido sem infiltrá-lo (Fink e Fink, 2013).

Estudos de perfusão à RM mostram lesões de vascularização aumentada, com aumento de sinal em sequência de volume sanguíneo cerebral relativo (*relative Cerebral Blood Volume* rCBV), semelhante a gliomas de alto grau, mas diferente de linfomas e abscessos, ambos com menor intensidade ao rCBV. A tomografia por emissão de positrons com 18-fluorodeoxiglicose utiliza um substrato energético pelo qual o tecido encefálico é intensamente ávido. Ela mostra regiões de hipometabolismo

na presença de metástases, porém sua baixa sensibilidade torna seu uso limitado para diagnóstico (Fink e Fink, 2013).

Frente ao avanço em tecnologias de inteligência artificial, já existem propostas de sua aplicação para MC. Elas envolvem a detecção de lesões de forma automática assim como na segmentação das imagens para o planejamento e execução das diversas modalidades de radioterapia (Grøvik et al., 2020). Assimilados à radiômica, sistemas de *machine learning* buscam identificar a histologia das MC através de parâmetros quantitativos de exames de imagem, com sensibilidade e especificidade acima de 70% para modelos de distinção entre SCLC, câncer de mama ou melanoma maligno (Knier et al., 2019).

Na ausência de uma neoplasia maligna previamente conhecida, a investigação complementar de uma provável MC deve buscar identificar seu sítio primário. Indícios sugestivos da malignidade primária podem ser encontrados nas queixas de 57% pacientes e nas alterações de exame físico de 31% (van de Pol et al., 1996). Radiografias (RX) de tórax e TC de tórax apresentam alterações indicativas de tumores em 60% e 97% dos pacientes, respectivamente, e são capazes de guiar uma eventual biopsia extracraniana em pacientes não candidatos a ressecção da lesão encefálica em 93% dos casos (Mavrakis et al., 2005).

Os pacientes que se apresentam com MC sem o diagnóstico da neoplasia primária são descritos na literatura por diversos termos distintos, o que dificulta a comparação entre publicações. A expressão “primário não diagnosticado” (*undiagnosed primary*) foi usada para casos nos quais a MC é a primeira manifestação de um tumor ainda não conhecido (Rudà et al., 2001; D’Ambrosio e Agazzi, 2007). A mesma definição foi utilizada posteriormente para o termo de metástase “sincrônica” (Potthoff et al., 2023). Este também é empregado para MC diagnosticadas simultaneamente (Antuña et al., 2018), dentro de 30 dias (Berghoff et al., 2016) ou mesmo dentro de 90 dias (Picarelli et al., 2020; She et al., 2019) após o diagnóstico do tumor primário ou de outras metástases extracranianas. Neste uso, porém, não é feita distinção entre MC sintomáticas que levam ao diagnóstico oncológico e lesões identificadas no estadiamento de um câncer recém diagnosticado. Agrupadas, estas definições englobam 2% a 36% das MC diagnosticadas (Mavrakis et al., 2005; D’Ambrosio e Agazzi, 2007; Berghoff et al., 2016; Cagney et al., 2017), sem distinção de foco.

Um levantamento de mais de 1.300.000 de cânceres observou MC sincrônicas em 2% de todos os pacientes e em 12% dos pacientes já com doença metastática. Novamente neoplasias pulmonares mostram grande acometimento secundário de sistema nervoso central visto que reunidos, SCLC, NSCLC adenocarcinomas e NSCLC sem outras especificações, apresentam metástases cerebrais ao diagnóstico em 12,8% a 15,8% de todos os casos e em 23,7% a 26,8% das neoplasias já metastáticas (Cagney et al., 2017).

1.4. Tratamento

A condução clínica de pacientes com MC pode envolver medidas com objetivo de controle sintomático e ações com perspectiva terapêutica. Estas englobam cirurgia, quimioterapia e radioterapia, que visam controlar a lesão, enquanto corticosteroides e anticonvulsivantes são usados para reduzir de sintomas.

Corticosteroides são considerados parte fundamental do suporte clínico apesar da ausência de evidência científica robusta. Promovem redução do edema cerebral vasogênico peritumoral e melhora de sintomas associados, como déficits focais ou sintomas de hipertensão intracraniana. Dexametasona é o corticosteroide mais comumente utilizado por seu mínimo efeito mineralocorticoide. Sua posologia é entre 4 e 16 mg ao dia, sem evidência que favoreça as maiores doses em pacientes sem sintomas de hipertensão intracraniana ou sinais de herniação cerebral. Maiores doses aumentam incidência de efeitos adversos como fâscies cushingoide, edema maleolar e fraqueza proximal, sem melhora significativa de status funcional (Vecht et al., 1994; Rykenn et al., 2019). Mesmo sem nenhuma outra terapia instituída, até 61% de pacientes com MC em cuidados de suporte clínico exclusivo conseguem redução em posologia de corticosteroide em 4 semanas, e 10% se mantêm algum período sem corticoterapia (Mulvenna et al., 2016). A dose oferecida deve ser, portanto, sempre titulada para cada paciente.

Drogas anti-epilépticas (DAE) são administradas em pacientes com epilepsia sintomática às MC. As drogas mais estudadas nos últimos 20 anos são levetiracetam, oxcarbamazepina e topiramato. Todas obtêm altas taxas de resposta em redução de crises em pacientes com neoplasias intracranianas primárias e secundárias (Rudà et al., 2020). Não há evidência de benefício do uso de profilaxia farmacológica de crises

epilépticas em pacientes portadores de neoplasias intracranianas sem crises prévias. As diretrizes mais recentes do *Congress of Neurological Surgeons* (CNS) e da *European Association of Neuro-Oncology* (EANO) proíbem o uso rotineiro de DAE profiláticas para pacientes com MC submetidos ou não a tratamento cirúrgico (Chen et al., 2019; Soffietti et al., 2017). Ainda assim, um levantamento pelo CNS há alguns anos mostrou, numa amostra de neurocirurgiões interrogados provenientes de 16 países nos 5 continentes, que cerca de 2/3 fazem uso rotineiro de DAE profilático perioperatório para tumores supra-tentoriais apesar de somente 1/3 acreditar que há redução de crises pós-operatórias com esta prática (Dewan et al., 2016).

Radioterapia convencional com irradiação de todo o encéfalo (*Whole Brain Radiotherapy*, WBRT) já foi o tratamento padrão inicial para pacientes com MC (Gaspar et al., 2019). Esta modalidade de tratamento, entretanto, pode evoluir com alterações neurocognitivas de intensidade variável, que envolvem fadiga, sonolência, dificuldades de memória e de aprendizado. O desenvolvimento e aprimoramento de terapêuticas localizadas com menores efeitos adversos restringiram as aplicações atuais de WBRT essencialmente a pacientes com baixo status-performance e baixa sobrevida estimada.

Diretrizes americanas e europeias advogam contra o uso de WBRT em pacientes com poucas lesões intracranianas que sejam passíveis de tratamento com cirurgia, assim como seu uso adjuvante pós-operatório (Gaspar et al., 2019). Sua aplicação sobre uma primeira lesão metastática foi associada a uma pior sobrevida após o tratamento de uma segunda MC (Brown et al., 2017). Mesmo quando utilizado como adjuvante ao suporte clínico em pacientes não candidatos a cirurgia, não se observou benefício do uso de WBRT em pacientes com metástases cerebrais de NSCLC em um ensaio randomizado, sem discriminação de número de lesões intracranianas (Mulvenna et al., 2016).

Agentes quimioterápicos têm taxas de resposta terapêutica para metástases cerebrais variáveis conforme a sensibilidade do foco primário. O nível de evidência para seu uso é baixo (Soffietti et al., 2017). A mais recente revisão e diretriz pelo CNS advoga contra o uso rotineiro de quimioterapia sistêmica no tratamento de MC frente a estudos demonstrando ausência de aumento em sobrevida quando é utilizada isoladamente ou de forma adjuvante a WBRT ou radiocirurgia. A exceção está na indicação de temozolamida associada a WBRT para pacientes com câncer de mama

triplo-negativo e de quimioterapia associada a radiocirurgia para pacientes portadores de adenocarcinoma pulmonar (Shermann et al., 2019).

Terapias alvo e imunoterapias estão no foco das pesquisas oncológicas, porém a presença de MC frequentemente é um critério de exclusão para ensaios clínicos randomizados, limitando a evidência científica de seu uso (Achrol et al., 2019; Vogelbaum et al., 2022). NSCLC com mutações no gene *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) ou *Anaplastic Lymphoma Kinase* (ALK) podem ser alvos de inibidores de tirosina-quinase (*tyrosine kinase inhibitors*, TKI) como erlotinib, afatinib e osimertinib, TKIs de primeira, segunda e terceira geração respectivamente. Imunoterapias com *immune checkpoint inhibitors* (ICI) como o pembrolizumab são utilizadas quando há expressão do *Programmed Death-Ligand 1* (PD-L1) (Vogelbaum et al., 2022; Souza et al., 2023). Até que haja progressão de doença em SNC, pacientes com MC assintomáticas e perfil biomolecular favorável podem ser considerados para tratamento exclusivo com TKI ou ICI pela diretriz de 2022 da American Society of Clinical Oncology (ASCO) (Vogelbaum et al., 2022).

Radiocirurgia estereotáxica é um método de alta precisão de administração de radiação localizada através de navegação por imagem e imobilização cefálica. A convergência planejada dos raios determina baixa irradiação a estruturas adjacentes (Soffietti et al., 2017). Sua aplicação envolve desde lesões únicas pequenas de alto risco de seqüela cirúrgica, até lesões múltiplas com volume cumulativo menor de 7ml. Também deve ser considerado seu uso sobre o leito cirúrgico no pós-operatório de lesões únicas, visando diminuir recorrências (Nahed et al., 2019). Esta prática se associa a melhores taxas de sobrevida quando comparada à realização isolada de radiocirurgia para lesões com doença sistêmica controlada (Lamba et al., 2019).

A ressecção cirúrgica de MC é a única forma de tratamento que possibilita imediata resolução do efeito de massa, melhora de déficits neurológicos focais, controle de crises convulsivas e regressão de corticoterapia (Soffietti et al., 2017). Sua indicação abrange o tratamento inicial de até 3 lesões metastáticas e eventuais recorrências (Bindal et al., 1993; Salvati et al., 2018; Nahed et al., 2019), especialmente se houver diâmetro maior que 3 cm, efeito de massa, hidrocefalia ou edema associado. Os melhores resultados são obtidos pela ressecção completa da MC em paciente de KPS acima de 70%, com doença sistêmica controlada (Salvati et

al., 2018), porém há o benefício adicional da confirmação diagnóstica após a cirurgia em pacientes sem câncer primário conhecido (Vogelbaum et al., 2022).

A ressecção pode ser realizada “em bloco” ou em “em pedaços” (“*piecemeal*”), sem diferença em taxa de complicações cirúrgicas independente do volume da lesão ou da eloquência de sua localização (Patel et al., 2015). A ressecção em “*piecemeal*” é associada a uma maior taxa de disseminação leptomeníngea. Quando realizada a ressecção “em bloco” as taxas de disseminação leptomeníngea são semelhantes entre a abordagem cirúrgica e a radiocirurgia esterotáxica, tanto para lesões supratentóricas quanto para infratentóricas (Suki et al., 2008; Suki et al., 2009). Ressecções supramarginais, com retirada de cerca de 5 mm de parênquima além dos limites aparentes da lesão, buscam aumentar a taxa de controle local (Yoo et al., 2009). Sua realização sob monitorização neurofisiológica intraoperatória possibilita evitar acréscimo de novos déficits permanentes mesmo em regiões consideradas eloquentes (Kamp et al., 2015).

1.5. Avaliação prognóstica

A decisão sobre o manejo do paciente com MC envolve a avaliação de sua capacidade funcional para suportar as terapêuticas que podem lhe ser propostas e sua expectativa de sobrevida, de modo a determinar o benefício de medidas mais agressivas. A escala de performance de Karnofsky (*Karnofsky Performance Scale*, KPS) pontua clinicamente a capacidade funcional do paciente e vai desde assintomático (100%) ao óbito (0%). Sua publicação data de mais de 70 anos e é uma das ferramentas pioneiras a sistematizar esta avaliação, com uso no controle evolutivo da resposta clínica ao tratamento (Vecht et al., 1994).

Com base em dados provenientes de ensaios clínicos, o RTOG (*Radiation Therapy Oncology Group*) buscou nos últimos 25 anos a elaboração de ferramentas de avaliação prognóstica focadas em metástases cerebrais para auxílio na decisão clínica. A primeira escala publicada foi a RPA (*Recursive Partitioning Analysis*) em 1997 que separou 3 grupos prognósticos com base em 4 critérios: KPS acima de 70%, controle do foco primário, idade abaixo de 65 anos e ausência de outras metástases sistêmicas (Gaspar et al., 1997).

Com a introdução do GPA (*Graded Prognosis Assessment*) em 2008 o RTOG elaborou um índice que, a partir de uma pontuação para idade, KPS, número de metástases de SNC e presença de metástases extracranianas, forma 4 grupos com sobrevida mediana estimada distinta, de 2,6 a 11 meses (Sperduto et al., 2008). A revisão desta escala em 2012 separou os 5 principais focos de metástases para SNC e ajustou os critérios e as pontuações (Sperduto et al., 2012). Para neoplasias pulmonares os fatores e suas pontuações mantiveram-se os mesmos, porém a sobrevida mediana estimada varia de 3,4 a 25,3 meses.

Já focada em neoplasias primárias pulmonares, a atualização subsequente em 2017 assimilou fatores histológicos e biomoleculares e separou os NSCLC em adenocarcinoma e não-adenocarcinoma, com pontuação especial para os adenocarcinomas, nos quais as mutações nos genes EGFR ou ALK determinam maior sobrevida mediana estimada (Sperduto et al., 2017). Finalmente em 2022 ocorreu a mais recente revisão da escala, com diferentes pontuações e sobrevidas para SCLC, NSCLC não-adenocarcinoma e NSCLC adenocarcinomas (Sperduto et al., 2022).

A aplicabilidade destas escalas, entretanto, encontra diversos obstáculos em contexto de países em desenvolvimento. Uma análise multicêntrica de pacientes com MC de NSCLC em instituições públicas e privadas brasileiras observou que pesquisa de EGFR e ALK não estava disponível para mais de metade dos casos. Os dados da rede pública de assistência médica no mesmo estudo mostraram que nenhum paciente teve investigação de ALK e 90,8% não tiveram análise de EGFR (Coelho et al., 2022).

JUSTIFICATIVA

2. Justificativa

O progresso do conhecimento médico é conduzido por produção científica desenvolvida em cenários de abundantes recursos financeiros e tecnológicos, os quais destoam da realidade da maioria dos sistemas de saúde de países em desenvolvimento. São muitos os serviços que não têm acesso a estudos biomoleculares de rotina ou mesmo ao arsenal terapêutico oncológico moderno como TKI, ICI ou radiocirurgia.

Dados referentes à condução e evolução de pacientes com MC de câncer de pulmão na prática clínica no contexto de recursos limitados são escassos. Tais informações são fundamentais para entender a diferença da medicina de ponta e a realidade aplicada à população.

O Brasil, com suas dimensões continentais e suas grandes variações socioeconômicas, tem distinta oferta de recursos entre as o sistema público e a rede privada de saúde. Com 90,8% da população sem acesso a análises biomoleculares (Coelho et al., 2022) e 38% das máquinas de radioterapia convencional consideradas obsoletas (Faroni et al., 2021), a assistência prestada pelo sistema único de saúde brasileiro (SUS) é claramente assíncrona com as pesquisas dos pacientes desenvolvidos.

Assim, é importante ter dados brasileiros provenientes do SUS para compreensão da realidade na qual está inserida e a população e os agentes da saúde para auxiliar a otimização de dos cuidados oferecidos.

OBJETIVOS

3. Objetivos

3.1. Objetivo primário

Determinar sobrevida de pacientes operados por MC de câncer de pulmão no serviço de neurocirurgia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – HCFMB, um hospital terciário do SUS.

3.2. Objetivos secundários

Analisar os fatores clínicos relacionados à sobrevida pós-operatória.

Comparar a sobrevida observada às escalas de avaliação prognóstica.

MATERIAL E MÉTODOS

4. Material e Métodos

4.1. Desenho do estudo:

Foi elaborada uma coorte retrospectiva dos pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos para MC de foco primário pulmonar no serviço de Neurocirurgia HCFMB junho de 2012 e dezembro de 2021.

O recrutamento foi feito a partir dos registros de procedimento cirúrgico sob o código de “trepanação para biopsia”, “craniotomia para biopsia encefálica”, “craniotomia para retirada de tumor intracraniano” e “microcirurgia para tumor intracraniano” e com respectivo laudo anatomopatológico confirmando metástase de câncer de pulmão em suas descrições diversas.

As variáveis levantadas para análise a partir de revisão de prontuário foram sexo, idade, tabagismo, apresentação clínica, localização em subdivisões anatômicas cerebrais, neoplasia primária conhecida ou não, outras metástases sistêmicas, a realização de quimioterapia ou radioterapia após a cirurgia índice, complicações em período pós-operatório, reoperações, características histológicas do tumor ressecado, classificação nas escalas de KPS no pré-operatório e no pós-operatório e sua variação e as classificações nas escalas prognósticas do RTOG.

Para avaliação de KPS pós-operatório, foi utilizada a descrição clínica na primeira consulta de retorno ambulatorial, usualmente entre 15 e 20 dias após o procedimento. Para pacientes ainda internados, foi utilizada a descrição clínica da internação neste mesmo período. A aplicação de escalas foi feita de forma retrospectiva, baseada em dados clínicos registrados em prontuário

O desfecho analisado foi a sobrevida após a cirurgia índice. Na ausência de registro de óbitos intra-hospitalares, foi realizado contato telefônico com pacientes sem seguimento ambulatorial regular recente para verificar a ocorrência do desfecho e sua data exata. O seguimento foi encerrado em dezembro de 2022.

4.2. Escalas Aplicadas:

4.2.1. KPS (tabela1): escala graduada de 100% a 0% para funcionalidade.

Tabela 1 – Karnofsky Performance Status

Condição	Porcentagem	Comentário
A: Capaz de manter atividade normal e trabalhar; nenhum cuidado especial necessário	100	Normal, sem queixas, sem evidência de doença
	90	Capaz de manter atividade normal, sinais e sintomas discretos de doença
	80	Atividade normal com esforço, alguns sinais e sintomas de doença
B: Incapaz de trabalhar; capaz de estar em casa, cuida da maior parte de suas necessidades pessoais; grau de necessidade de assistência variável.	70	Cuida de si mesmo; incapaz de manter atividade normal ou realizar trabalho ativo
	60	Necessita de assistência ocasional, porém é capaz de cuidar da maior parte de suas necessidades
	50	Necessita de assistência considerável e cuidados médicos frequentes
C: Incapaz de cuidar de si; necessita do equivalente a cuidados hospitalares; doença pode estar em progressão rápida.	40	Incapaz, necessita de cuidados especiais e assistência.
	30	Severamente incapaz, hospitalização indicada, porém morte não iminente
	20	Hospitalização necessária, muito doente, tratamento de suporte ativo necessário
	10	Moribundo, processo de morte em evolução rápida
	0	Morte

Adaptado de Vecht 1994

4.2.2. Recursive Partitioning Analysis (RPA, tabela 2): classificação de pacientes com MC por sobrevida estimada com base em 4 critérios: KPS acima de 70%, controle do foco primário, idade abaixo de 65 anos e ausência de outras metástases sistêmicas. Pacientes classe 1 têm melhor prognóstico e obedecem aos 4 critérios listados; classe 3 têm KPS abaixo

de 70%, com pior prognóstico; classe 2 são todos os demais (Gaspar et al., 1997).

Tabela 2– Recursive Partitioning Analysis

Classe I:	Idade <65 anos, KPS > 70, tumor primário controlado, ausência de metástases extracranianas
Classe II:	Todos os pacientes não que não se enquadram nas classes I ou III
Classe III:	KPS < 70

KPS, Karnofsky Performance Status

Adaptado de Gaspar 1997

4.2.3. Graded Prognosis Assesment (GPA2008, tabela 3): classificação de pacientes com ME em 4 grupos prognósticos com estimativa da sobrevida mediana em função de idade, KPS, número de MC e presença de metástases extracranianas (Sperduto et al., 2008).

Tabela 3 – Graded Prognosis Assessment

		Pontuação	
	0	0,5	1,0
Idade	>60	50–59	<50
KPS	<70	70–80	90–100
Número de MC	>3	2–3	1
MEC	Presente	—	Ausente

Sobrevida mediana (em meses) por GPA: 0–1,0 = 2,6; 1,5–2,5 = 3,8; 3,0 = 6,9; 3,5–4,0 = 11,0

KPS, Karnofsky Performance Status; MC, Metástases Cerebrais; MEC, Metástases Extracranianas

Adaptado de Sperduto 2008

4.2.4. Diagnosis specific Graded Prognosis Assesment (GPA2012, tabela 4): individualização da escala para os 5 mais comuns de focos primários de MC. Para neoplasias pulmonares, SCLC ou NSCLC, são mantidos os fatores prognósticos com ajustes nas faixas de corte para cada grupo (Sperduto et al., 2012).

Tabela 4 – Diagnosis-specific Graded Prognosis Assessment – NSCLC / SCLC

Fator prognóstico	Critério de pontuação GPA		
	0	0,5	1,0
Idade	>60	50–60	<50
KPS	<70	70–80	90–100
Número de MC	>3	2–3	1
MEC	Presente	—	Ausente

Sobrevida mediana (em meses) por GPA: 0-1,0 = 3,0; 1,5-2,0 = 5,5; 2,5-3,0 = 9,4; 3,5-4,0 = 14,8

KPS, Karnofsky Performance Status; MC, Metástases Cerebrais; MEC, Metástases Extracranianas

Adaptado de Sperduto 2012

4.2.5. Lung-molGPA (GPA2017, tabela 5) revisão da escala somente para NSCLC, separados por adenocarcinoma e não-adenocarcinoma. Avaliação da mutação nos genes EGFR ou ALK como fatores de melhor sobrevida (Sperduto et al., 2017).

Tabela 5 – Lung-molGPA

Fator prognóstico	Critério de pontuação GPA ^a		
	0	0,5	1
Idade em anos	>70	<70	NA
KPS	<70	80	90-100
MEC	Presente	—	Ausente
Número de MC	>4	1–4	NA
Status Genético	EGFR neg/desc or ALK neg/desc	NA	EGFR pos or ALK pos

ALK, *anaplastic lymphoma kinase*; EGFR, *epidermal growth factor receptor*; desc, desconhecido; KPS, Karnofsky Performance Status; MC, Metástases Cerebrais; MEC, Metástases Extracranianas; NA, não aplicável; neg, negativo; pos, positivo; SM, sobrevida mediana.

^a Adenocarcinoma - SM em meses por GPA: 0-1,0, 6,9; 1,5-2,0, 13,7; 2,5-3,0, 26,5; e 3,5-4,0, 46,8; Não-adenocarcinoma - SM em meses por GPA: 0-1,0, 5,3; 1,5-2,0, 9,8; 2,5-3,0, 12,8.

Adaptado de Sperduto 2017

4.2.6. LungGPA (GPA2022, tabela 6): atualização com acréscimo da mutação de PD-L1 como fator de melhor prognóstico para NSCLC adenocarcinoma, além de revisão dos fatores prognósticos e as sobrevidas medianas para

cada histologia de neoplasia pulmonar: NSCLC adenocarcinoma, NSCLC não-adenocarcinoma e SCLC (Sperduto et al., 2022).

Tabela 6 – LungGPA

A - NSCLC adenocarcinoma

Fator Prognóstico	0	0,5	1,0	1,5	2,0	Pontuação total	Sobrevida Mediana (IIQ)
KPS ao diag da MC	≤70	80	90-100	NA	NA	0-1	6 (2, 13)
Idade ao diag da MC	≥70	<70	NA	NA	NA	1,5-2	15 (5, 38)
Número diag MC	≥5	1-4	NA	NA	NA	2,5-3	30 (12, na)
MEC ao diag de MC	Presente	NA	Ausente	NA	NA	3,5-4	52 (25, 69)
EGFR e ALK	Ambos negativos ou desconhecidos	EGFR ou ALK positivo	NA	NA	NA		
PD-L1	Negativo ou desconhecido	Positivo	NA	NA	NA		

B - NSCLC Não-adenocarcinoma

Fator Prognóstico	0	0,5	1,0	1,5	2,0	Pontuação total	Sobrevida Mediana (IIQ)
KPS ao diag da MC	≤60	NA	70	80	90-100	0-1	2 (1,4)
Idade ao diag da MC	≥70	<70	NA	NA	NA	1,5-2	5 (3, 12)
Número de MC	≥5	1-4	NA	NA	NA	2,5-3	10 (4, 21)
MEC ao diag de MC	Presente	NA	Ausente	NA	NA	3,5-4	19 (8, 33)

C - SCLC

Fator Prognóstico	0	0,5	1,0	1,5	2,0	Pontuação total	Sobrevida Mediana (IIQ)
KPS ao diag da MC	≤60	70	80	90	100	0-1	4 (2, 8)
Idade ao diag da MC	≥75	<75	NA	NA	NA	1,5-2	8 (4, 15)
Número de MC	≥8	4-7	1-3	NA	NA	2,5-3	13 (7, 23)
MEC ao diag de MC	Presente	Ausente	NA	NA	NA	3,5-4	23 (11, na)

ALK, *anaplastic lymphoma kinase*; diag, diagnóstico; EGFR, *epidermal growth factor receptor*; IIQ, intervalo interquartil; KPS, Karnofsky Performance Status; MC, Metástases Cerebrais; MEC, Metástases Extracranianas; NA, não aplicável; na, não alcançado; neg, negativo; SM, sobrevida mediana; PD-L1 = *programmed death ligand*

1. PD-L1 positivo é definindo como ≥1%.

Adaptado de Sperduto 2022

4.3. Análise estatística

Para determinar a distribuição dos dados, foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk ou de Kolmogorov-Smirnov, conforme o tamanho da amostra. O teste de Mann-Whitney foi usado para comparação de dois grupos independentes com dados não paramétricos. Para variáveis com distribuição normal, foi realizado o teste t de *student* para comparação dos grupos. Para comparar mais de 2 foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis seguido do teste de Dunn para dados não paramétricos e o teste ANOVA seguido do teste de Bonferroni para dados paramétricos. Para estudar correlação de variáveis foi utilizado o teste de Spearman para dados não paramétricos e o teste de Pearson para dados paramétricos. As curvas de sobrevidas foram feitas segundo modelo de Kaplan-Meier para sobrevida geral e segundo o modelo de Cox com ajuste de covariáveis. Diferenças foram consideradas significantes com $p < 0,05$. Para as análises, foi utilizado o *software* SPSS (v.24.0.0).

RESULTADOS

5. Resultados

Entre junho de 2012 e dezembro de 2021 foram operados 55 pacientes no HCFMB para lesões expansivas encefálicas cujo laudo anatomopatológico confirmou metástase de câncer de pulmão. O período de seguimento foi encerrado em dezembro de 2022 e pacientes sobreviventes foram censurados na data de última consulta médica ou contato telefônico. Não houve perda de pacientes por dados incompletos. A tabela 7 resume as características clínicas e demográficas da casuística.

Tabela 7. Características clínicas e demográficas da casuística

Variável	n (%)
Sexo masculino	29 (52,7)
Idade (média $\pm$ dp)	60,9 ($\pm$ 10,7)
Tabagismo	45 (81)
Escolaridade	
$\leq$ 8 anos	31 (56,4)
$\geq$ 8 anos	24 (43,7)
KPS (mediana IIQ)	70% [30%]
Número de metástases	
Única	30 (54,5)
Múltiplas	25 (45,5)
Localização lesão operada	
Frontal	22 (40)
Parietal	13 (26,3)
Fossa posterior	9 (16,3)
Occipital	4 (7,2)
Temporal	4 (7,2)
Outros	2 (3,6)
Sintomas	
Cefaleia	22 (40)
Déficit motor	20 (36,4)
Crises convulsivas	13 (23,6)
Ataxia	7 (12,7)
Outros	10 (18,2)
Foco primário conhecido	13 (23,6)
Tipo histológico	
NSCLC	52 (94,5)
SCLC	3 (5,5)

A proporção de sexos nessa amostra foi de 29 homens para 26 mulheres. A idade dos pacientes no momento da cirurgia variou entre 37 e 85 anos, com média de 60,9 $\pm$ 10,7 anos.

O sintoma inicial mais comum foi cefaleia em 40% dos pacientes, seguido por hemiparesia em 32,7%, crises convulsivas em 23,6%, ataxia ou instabilidade de marcha em 12,7%. Com menor frequência, observou-se paralisia facial em 5,5% dos pacientes, monoparesia, alterações de memória, disfasias, paralisia facial, hemianopsia e queda de estado geral inespecífica em 3,6% e abaulamento craniano em 1,8%. Dois pacientes, 3,6%, tiveram suas metástases diagnosticadas enquanto assintomáticas.

O número de lesões identificadas foi 1 em 54,5% dos pacientes, 2 em 20%, 3 em 5,5%, 4 em 10,9%, 5 em 7,3% e em 1,8% (um único paciente) 27 lesões. Sua lateralidade foi à esquerda em 49,1% das lesões, à direita em 38,2%, na linha média em 3,6% e em 9,1% dos pacientes havia lesões bilateralmente. A distribuição de KPS desta casuística na escala está representada na ilustração 1.

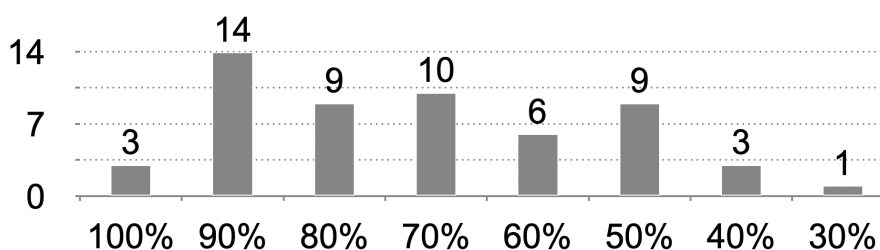


Ilustração 1. Distribuição da casuística conforme KPS pré-operatório

O foco da neoplasia primária era conhecido previamente à cirurgia em 13 (23,6%) pacientes. Foram realizadas TC de tórax, abdome e pelve para pesquisa de sítio primário e estadiamento em 31 pacientes, com lesões identificadas em 42,5% destes. 22,6% dos pacientes investigados com TC apresentavam lesões em glândula adrenal, 9,7% em fígado, ossos ou pulmão e 6,5% em rins ou outras lesões intra-abdominais. Pela classificação de RPA obtivemos 3 (5%) pacientes na classe I, de melhor prognóstico, 34 (62%) na classe II e 18 (33%) na classe III, de pior prognóstico.

A análise histológica das lesões ressecadas revelou NSCLC em 52 (94,5%) pacientes e SCLC em 3 (5,5%) pacientes. Dentre os NSCLC, 38 (73,1%) eram adenocarcinoma, 14 (26,9%) eram não-adenocarcinoma (13 carcinomas escamosos e 1 carcinoma neuroendócrino de grandes células).

A distribuição dos pacientes seguindo as escalas prognósticas é apresentada na tabela 8. A diferença entre a divisão conforme GPA2008 e GPA2012 ocorre devido à modificação do ponto de corte dos grupos intermediários. Aplicada a GPA2017, nenhum paciente NSCLC adenocarcinoma foi classificado no grupo de melhor prognóstico pois não foram realizadas análises biomoleculares nas amostras desta casuística e, portanto, a pontuação para alterações genéticas foi sempre classificada como desconhecida. A GPA2022 modificou apenas a divisão dos NSCLC não-adenocarcinoma; a pontuação dos SCLC somou entre 2,5 e 3 nos 3 pacientes.

Tabela 8. Distribuição da casuística nas escalas prognósticas de GPA – n (%)

	GPA2008 n:55	GPA2012 n:55	GPA2017		GPA2022		SCLC n:3
			NSCLC-A n:38	NSCLC-NA n:14	NSCLC-A n:38	NSCLC-NA n:14	
0 – 1	6 (10,9%)	6 (10,9%)	4 (10,5%)	3 (21,4%)	4 (10,5%)	3 (21,4%)	0
1,5 – 2	36 (65,6%) *	28 (50,9%)	22 (57,9%)	8 (57,1%)	22 (57,9%)	6 (42,9%)	3 (100%)
2,5 – 3	8 (14,5%) *	16 (29,1%)	12 (31,6%)	3 (21,4%)	12 (31,6%)	2 (14,3%)	0
3,5 – 4	5 (9,1%)	5 (9,1%)	0	N/A	0	3 (21,4%)	0

* em GPA2008 os grupos intermediários são 1,5 – 2,5 pontos e 3 pontos.

A: adenocarcinoma; NA: não adenocarcinoma; N/A: não se aplica

A evolução pós-operatória está resumida na tabela 9. Além da radioterapia convencional (WBRT) descrita abaixo, um (1,8%) paciente recebeu radiocirurgia. Dentre os pacientes que receberam quimioterapia, um (1,8%) paciente recebeu terapia alvo com o TKI *erlotinibe*. Cinco (9,1%) pacientes foram submetidos a um segundo ato cirúrgico para ressecção de outras metástases cerebrais.

Tabela 9. Evolução clínica pós-operatória.

Variável	n (%)
KPS pós-operatório (mediana [IIQ])	70% [40%]
Varição de KPS	
Piora	20 (36,4)
Inalterado	16 (29,1)
Melhora	19 (34,5)
Quimioterapia pós-operatória	31 (57)
Radioterapia pós-operatória	28 (50,9)
Complicações pós-operatórias	11 (20)
Infecção de ferida operatória	6 (10,9)
Fístula liquórica	3 (5,5)
Hidrocefalia	2 (3,6)
Hematoma intraparenquimatoso	2 (3,6)
Segunda cirurgia para ressecção tumoral	5 (9,1)
Tempo após cirurgia índice em meses (média $\pm$ dp)	14,3 ($\pm$ 14,4)
Sobrevida em meses (média $\pm$ dp)	9,3 ($\pm$ 12,0)
Sobrevida em dias (média $\pm$ dp)	279 ($\pm$ 360)

Até término do período do seguimento, 49 (89,1%) pacientes foram a óbito. A média de sobrevida global foi de $9,3 \pm 12$ meses, com mediana de 5,8 meses (0,2 – 76,5 meses, IIQ: 9,9). A ilustração 2 demonstra a curva de Kaplan-Meier para a sobrevida geral em um ano, um ano e meio e dois anos.

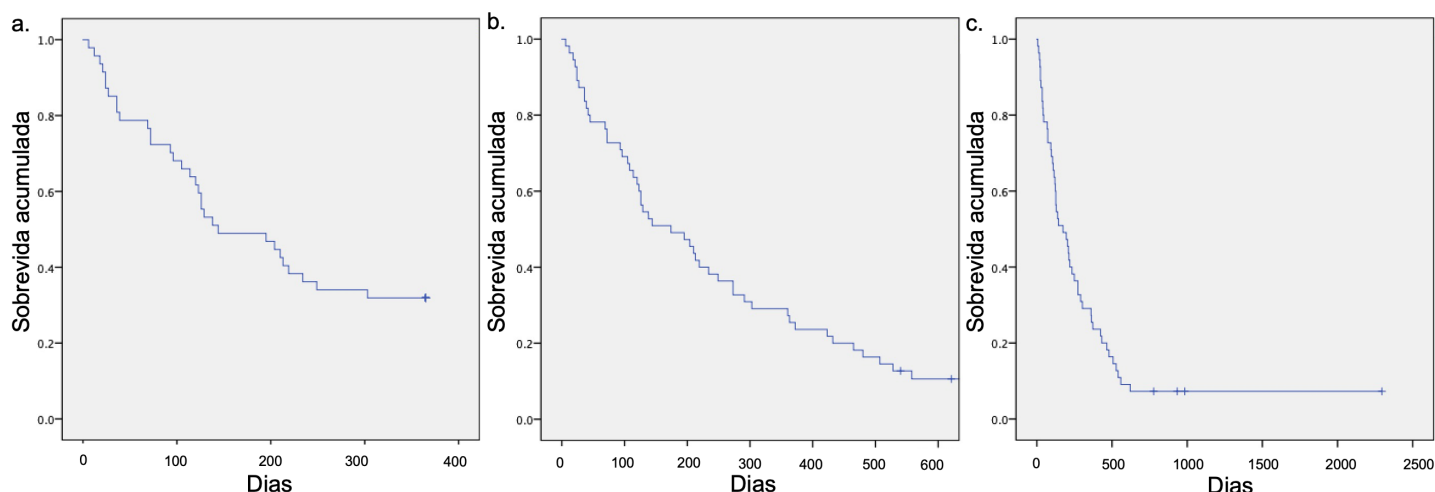


Ilustração 2. Curva de sobrevida em modelo de Kaplan-Meier para sobrevida em 12 meses (a), 18 meses (b) e 24 meses (c) – eixos x em dias

A análise univariada das características demográficas e evolução pós-operatória demonstrou uma grande diferença de sobrevida entre o sexo masculino, com mediana de 144 (IIQ:195) dias contra 288 (IIQ:390) dias no sexo feminino, com significância estatística ($p=0,002$) (ilustração 3). Não houve correlação entre idade e sobrevida ($p=0,163$; $p=0,235$). A diferença da média de idade dos pacientes cuja sobrevida foi acima e abaixo de 1 ano (57,9 e 62,2 anos, respectivamente; $p = 0,186$) ou acima e abaixo de 2 anos (58,3 e 61,1 anos, respectivamente; $p = 0,607$) não teve significância estatística. As diferenças de sobrevida em função dos demais parâmetros também não atingiram significância estatística e estão resumidas na tabela 10.

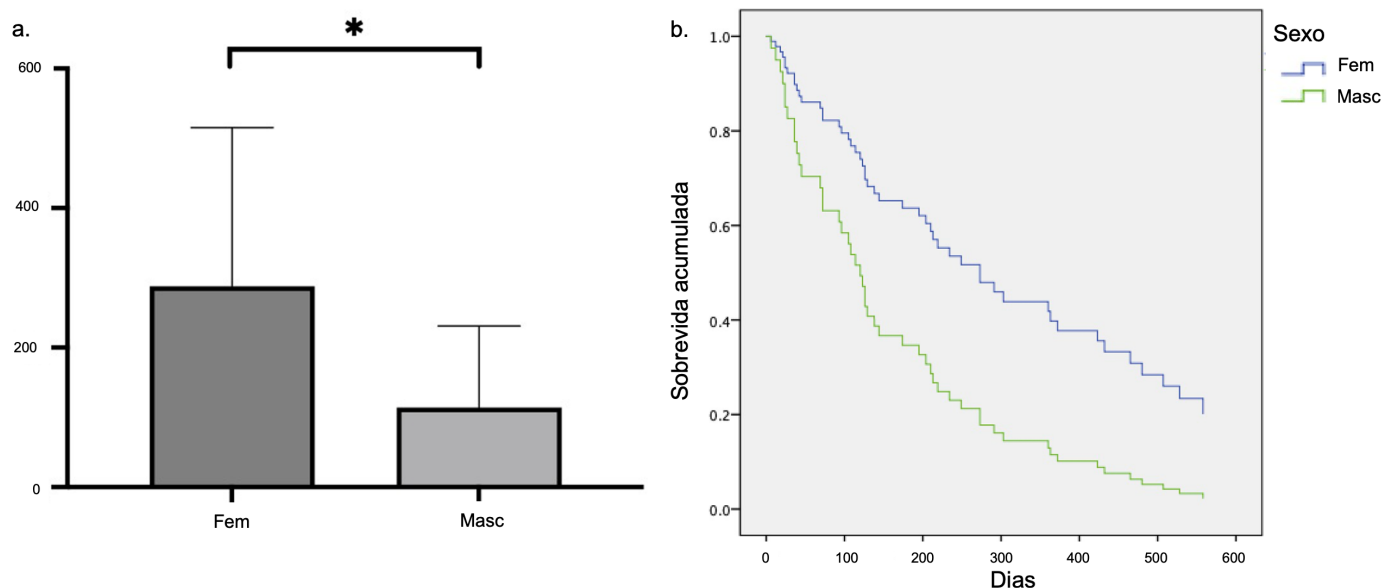


Ilustração 3. Mediana de sobrevida em dias conforme sexo (a) e curva de sobrevida em modelo Cox para sobrevida em 18 meses (b) – eixo x em dias. Fem: feminino; Masc: masculino; *: $p=0,002$

Tabela 10. Comparação de sobrevida média ($\pm$ desvio-padrão) em dias de acordo com características clínicas.

Variável	Sim	Não	p
Sexo masculino	167 (± 181)	408 (± 460)	0,002
Tabagismo	279 (± 391)	290 (± 178)	0,270
Escolaridade > 8 anos	279 (± 412)	284 (± 213)	0,367
Foco primário conhecido	220 (± 220)	300 (± 394)	0,476
Metástase única	304 (± 444)	253 (± 227)	0,742
Complicação pós-operatória	250 (± 247)	405 (± 645)	0,614
Quimioterapia pós-operatória	299 (± 475)	266 (± 232)	0,375
Radioterapia pós-operatória	302 (± 499)	259 (± 243)	0,761

A queda de KPS após a cirurgia foi relacionada a uma sobrevida média de 134 (± 157) dias, com diferença estatisticamente significativa contra a melhora de KPS em pós-operatório, que foi associada a uma sobrevida média de 444 (± 513) dias ($p=0,002$, post-hoc $p=0,002$). Pacientes que não tiveram mudança de KPS no pré-operatório tiveram sobrevida média de 271 (± 239) dias. A melhora do KPS determinou um aumento em 2,12 (1,07 – 4,23) da probabilidade de sobrevida em 18 meses em relação ao grupo de KPS inalterado, $p=0,032$. A ilustração 4 representa a sobrevida em função da variação de KPS em modelo Cox.

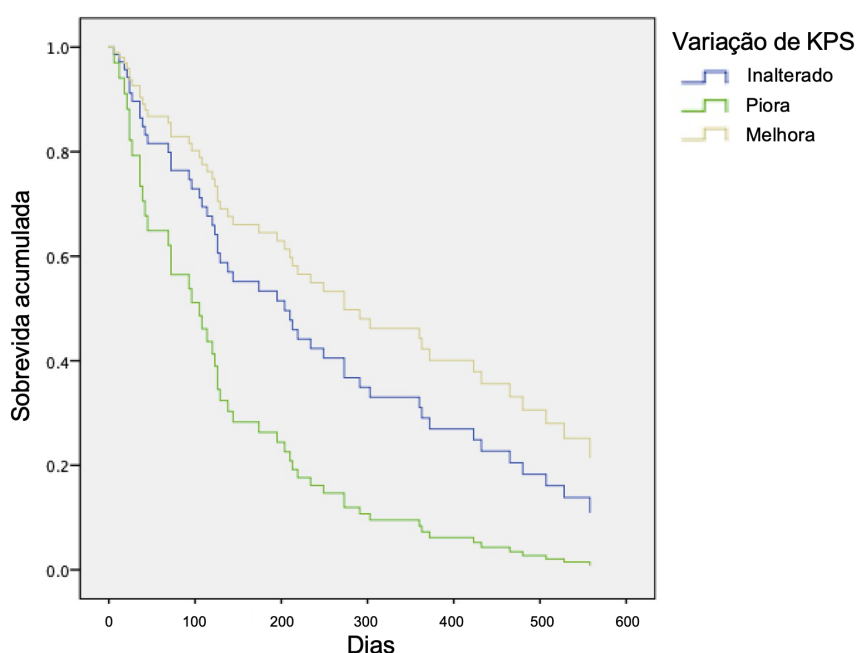


Ilustração 4. Curva de sobrevida em 18 meses no modelo de Cox em função da variação de KPS entre o pré-operatório e pós-operatório – eixo x em dias

Os três pacientes classificados como RPA classe 1, de melhor prognóstico, tiveram sobrevida mediana de 17,1 (IIQ: 8,5) meses. A sobrevida mediana do grupo intermediário, RPA classe 2, foi de 6,3 (IIQ: 8,8) meses e do grupo de pior prognóstico, RPA classe 3, foi de 3,4 (IIQ: 5,9) meses. As sobrevidas medianas por grupo das escalas de GPA está apresentada na tabela 11.

Tabela 11. Sobrevida mediana em meses (IIQ) conforme grupos prognósticos de GPA

	GPA2008	GPA2012	GPA2017		GPA2022		
			NSCLC-A	NSCLC-NA	NSCLC-A	NSCLC-NA	SCLC
0 – 1	2,7 (6,5)	2,7 (6,5)	8,5 (16,7)	7,3 (4,1)	8,5 (16,7)	7,3 (4,1)	-
1,5 – 2	5,7 (8,2) *	4,3 (5,3)	7,1 (7,5)	3,0 (2,5)	7,1 (7,5)	2,5 (2,5)	-
2,5 – 3	5,0 (6,2) *	9,6 (8,7)	6,7(12,8)	12,1 (14,4)	6,7(12,8)	8,4 (6,0)	4 (1,5)
3,5 – 4	20,7 (13,5)	20,7 (13,5)	-	-	-	12,1 (14,4)	-

* em GPA2008 os grupos intermediários são 1,5 – 2,5 pontos e 3 pontos.

Abreviações: A: adenocarcinoma; NA: não adenocarcinoma;

A sobrevida em 18 meses em função da divisão do GPA2008 está representada em curva de modelo Cox na ilustração 5. Houve redução em 87% (33,5% – 97,3%) do risco de morte em 18 meses para o grupo de 3,5 a 4 pontos em relação ao grupo de 0 a 1 ponto ($p=0,014$).

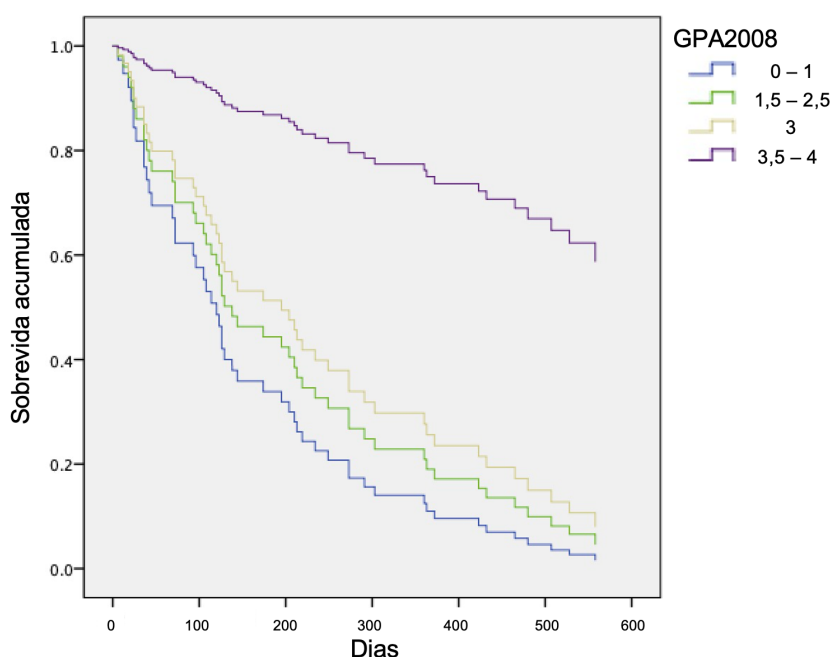


Ilustração 5. Curva de sobrevida em modelo de Cox em função de GPA2008 – eixo x em dias

Na divisão conforme a escala de GPA2012 houve diferença estatisticamente significativa na sobrevida mediana entre os grupos de 1,5 a 2 pontos e 3,5 a 4 pontos, com $p=0,021$ (post-hoc $p=0,035$). A ilustração 6 exibe esta diferença de sobrevida e a curva de sobrevida em modelo Cox para a escala de GPA2012 em 18 meses.

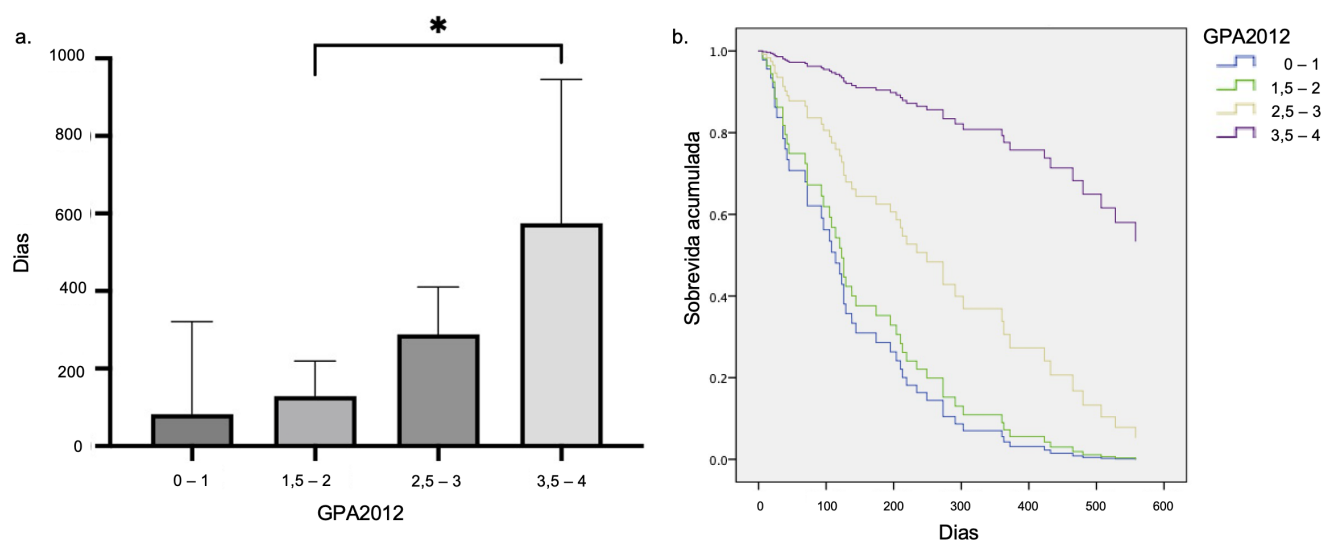


Ilustração 6. Mediana de sobrevivência em dias conforme os grupos da classificação de GPA2012 (a) e curva de sobrevivência em modelo de Cox em função de GPA2012 (b) – eixo x em dias, *: $p=0,021$

As diferenças de sobrevivência conforme as escalas de GPA2017 e GPA2022 não obtiveram significância estatística e estão representadas em curvas de modelo de Cox na ilustração 7. A tabela 12 resume os parâmetros clínicos com significância estatística para sobrevivência.

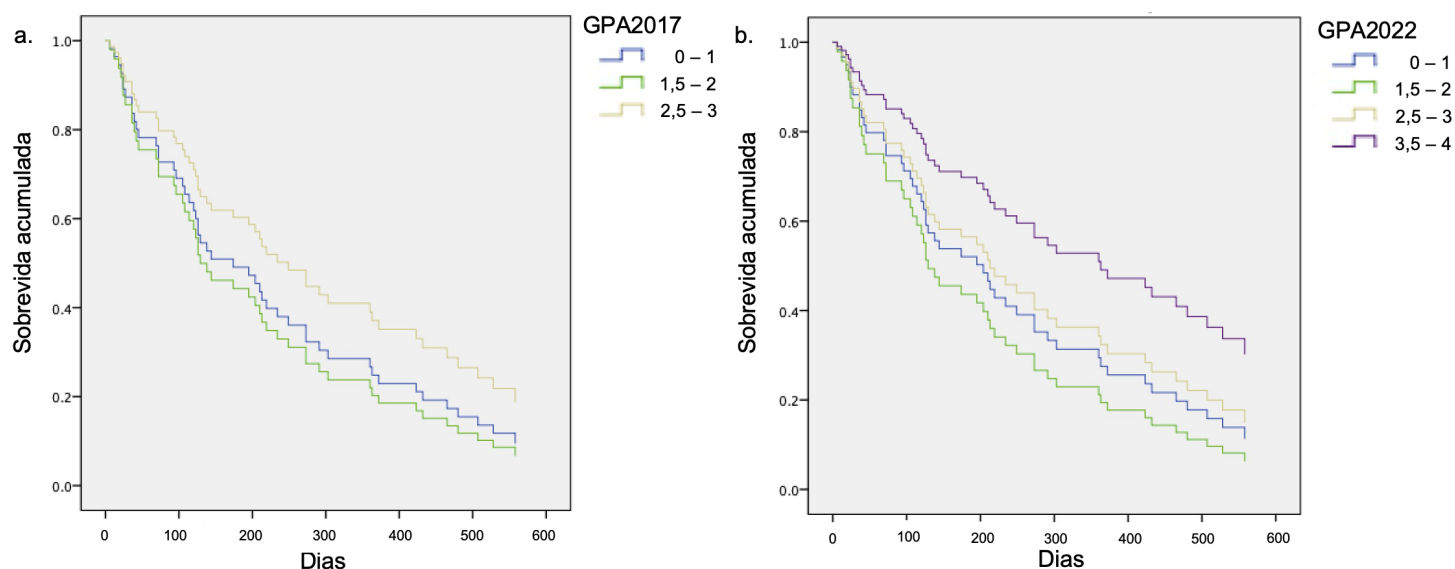


Ilustração 7. Curva de sobrevivência em modelo de Cox em função de GPA2017 (a) e GPA2022 (b) – eixo x em dias

Tabela 12. Sobrevida média ($\pm$ desvio-padrão) em dias de acordo com grupo GPA e variação de status funcional entre pré-operatório e pós-operatório.

Variável	Sobrevida média ($\pm$ DP)	p
GPA (2012)		
0 – 1	161 ($\pm$ 176)	0,021
1,5 – 2	243 ($\pm$ 444) *	
2,5 – 3	271 ($\pm$ 164)	
3,5 – 4	597 ($\pm$ 345) *	
Variação de KPS		
Piora	134 ($\pm$ 157) †	0,002
Inalterado	271 ($\pm$ 239)	
Melhora	444 ($\pm$ 513) †	

* p = 0,035

† p = 0,002

A regressão logística multivariada para sobrevida em 18 meses foi realizada sobre os parâmetros que apresentaram significância estatística em análise univariada – sexo, variação de KPS e GPA 2012 – e demonstrou perda da significância estatística para sexo (p=0,245). A classificação de GPA2012 manteve significância estatística tendo grupo de melhor prognóstico (3,5 a 4 pontos) como referência. A variação de KPS sustentou significância estatística apenas entre o grupo de melhora e de piora de prognóstico para sobrevida em 18 meses. A tabela 12 demonstra esta regressão logística multivariada e a ilustração 8 representa a curva de sobrevida em modelo Cox ajustada para esta regressão.

Tabela 12. Regressão logística multivariada de risco de óbito

Variável	OR	IC 95%	p
Sexo	1,458	0,774 – 2,746	0,243
GPA (2012)*			0,006
0 – 1	10,306	2,502 – 42,446	0,001
1,5 – 2	8,143	2,435 – 27,229	0,001
2,5 – 3	4,197	1,249 – 14,105	0,020
Variação de KPS†			0,003
Piora	5,170	2,220 – 12,039	< 0,001
Inalterado	2,992	1,325 – 6,753	0,008

*Categoria de referência: GPA 3,5-4

†Categoria de referência: KPS melhorado

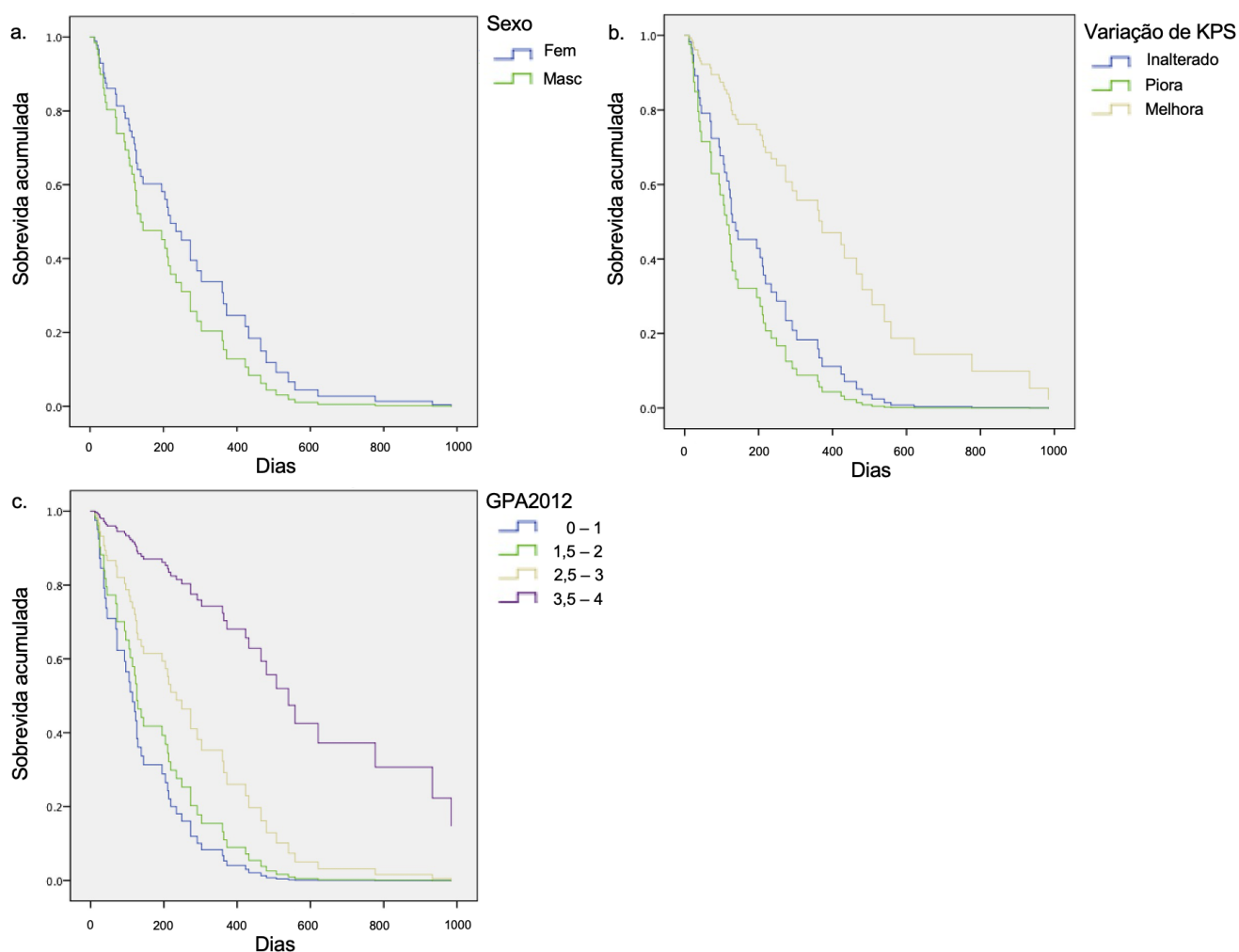


Ilustração 8. Curva de sobrevida em modelo de Cox após regressão logística multivariada para sexo (a) mudanças de KPS (b) e GPA 2012 (c) – eixos x em dias

A comparação da sobrevida mediana estimada pelas escalas de GPA com as obtida em nossa casuística está representada em gráficos na ilustração 9. A maior semelhança de sobrevida foi observada na escala de GPA2012. Com a GPA2017 ocorre fragmentação da casuística pelos parâmetros histológicos e perda da semelhança com sobrevida com a estimada. As mudanças do GPA2022 para NSCLC-não adenocarcinoma geram pequena melhora da semelhança na comparação de sobrevida deste subgrupo.

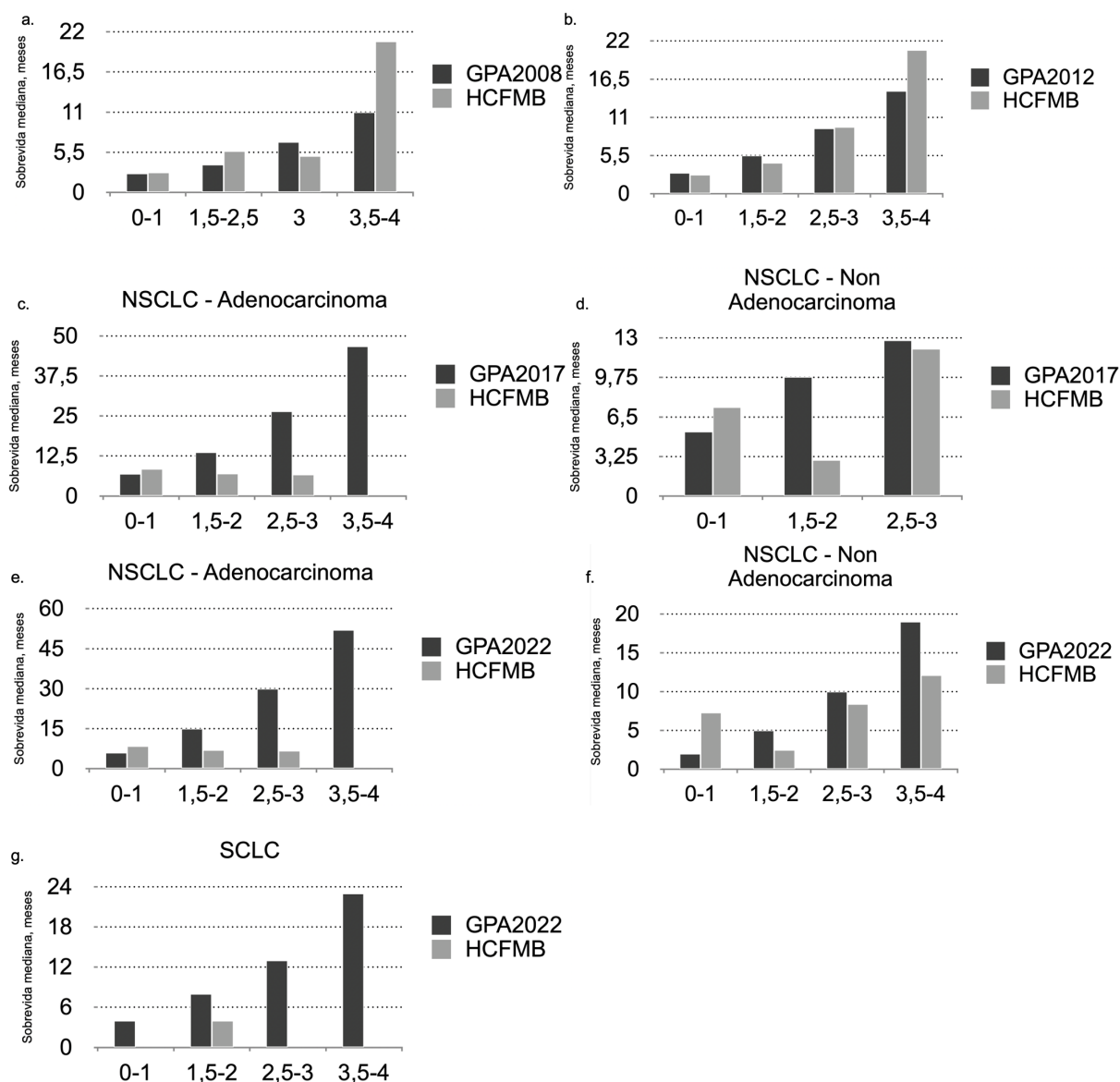


Ilustração 9. Comparação da sobrevida mediana observada por grupo prognóstico e a estimada nas escalas de: GPA2008 (a), GPA2012 (b), GPA2017 para NSCLC-Adenocarcinoma (c) GPA2017 para NSCLC-Não Adenocarcinoma (d) GPA2022 para NSCLC-Adenocarcinoma (e), GPA2022 para NSCLC-Não Adenocarcinoma (f) e GPA2022 para SCLC (g)

DISCUSSÃO

6. Discussão

A alta incidência de câncer de pulmão e sua tendência de progredir com metástases cerebrais determina uma grande heterogeneidade nos pacientes que passam por avaliação neurocirúrgica. Diferentes graus de funcionalidade dos pacientes, faixas etárias, estadiamentos de doença e demais fatores demandam condução clínica individualizada, na qual nem sempre é evidente o benefício ou não de procedimentos neurocirúrgicos. Além dos efeitos diretos do próprio ato cirúrgico, ainda devem ser ponderados os demais recursos disponíveis para manejo alternativo ou complementar.

Precedendo a aplicação de estudos biomoleculares para uso de terapias alvo, quimioterapia sistêmica convencional foi associada a maior sobrevida na coorte apresentada por She em 2019 de pacientes operados por metástases cerebrais de NSCLC (She et al., 2019). Com uma coorte semelhante, Xu em 2022 relatou uma melhora significativa de sobrevida com uso de terapias alvo, além de benefício na aplicação de radioterapia convencional para pacientes com metástases únicas e doença pulmonar controlada (Xu et al., 2022). Em nosso estudo, entretanto, não observamos significância estatística para sobrevida com quimioterapia e radioterapia convencional pós-operatórias. Não foi possível analisar o efeito de radiocirurgia e terapias alvo, pois houve apenas um paciente que recebeu cada uma destas modalidades.

Com a ressalva mencionada anteriormente referente à definição, She descreve ainda piora significativa de prognóstico em pacientes com metástases sincrônicas, que considera aquelas diagnosticadas com até três meses do tumor primário (She et al., 2019). Antuña em 2017 usou o mesmo termo para pacientes com diagnóstico simultâneo do tumor primário e da metástase cerebral, porém não notou mudança relevante para sobrevida pós-operatória (Antuña et al., 2017). Já a publicação de Potthoff de 2023 denominou pela mesma expressão as metástases cerebrais que motivaram o diagnóstico oncológico e observou não haver pior prognóstico pós-operatório em sua coorte alemã, sem discriminação do foco primário (Potthoff et al., 2023).

A avaliação realizada em nossa casuística mais se aproximou da definição de Potthoff e com ela, a sobrevida não foi afetada significativamente pelo conhecimento

ou não da neoplasia de base. A taxa que observamos de 76,4% de pacientes sem diagnóstico prévio está, entretanto, acima dos 56% de metástases sincrônicas de NSCLC da coorte alemã e dos 65,7% de metástases cerebrais sincrônicas de adenocarcinoma pulmonar da espanhola apresentada por Antuña (Antuña et al., 2017; Potthoff et al., 2023).

Potthoff indicou ainda o KPS pré-operatório abaixo de 70% como variável significativa para maior mortalidade (Potthoff et al., 2023), o que pode auxiliar na compreensão da nossa tendência não significativa a uma maior sobrevida dos pacientes sem diagnóstico prévio – 300 (± 394) contra 220 (± 220) dias, $p=0,476$ – visto que seu KPS pré-operatório mediano foi de 80% (IIQ: 27,5%) enquanto nos pacientes já diagnosticados anteriormente foi de 60% (IIQ: 30%). Além do KPS pré-operatório $>70\%$, Antuña descreve o KPS $>70\%$ em pós-operatório como fator de significância estatística para melhora de sobrevida (Antuña et al., 2017).

Observamos em nosso estudo que a melhora do KPS em pós-operatório foi associada a uma maior sobrevida, com significância estatística persistente em análise multivariada. A ponderação de terapias adjuvantes, a possibilidade de reabilitação neurológica e as complicações clínicas de médio e longo prazo são diretamente relacionadas ao status funcional e provavelmente estão associadas ao efeito identificado. Entretanto, não há dados adequados disponíveis para análise de reabilitação e complicações de médio e longo prazo e, como mencionado anteriormente, a diferença de sobrevida dos pacientes que receberam quimioterapia ou radioterapia não atingiu significância estatística.

A ausência de complicações cirúrgicas também foi associada a maior sobrevida na coorte espanhola, a qual reportou uma taxa de 15,4% de complicações (Antuña et al., 2017). Ainda que a taxa de complicações de nosso estudo tenha sido de 20%, não houve diferença significativa de sobrevida. Com 24% de taxa de complicações pós-operatórias, a casuística suíça publicada por Fuchs em 2021 também não observou associação significativa entre complicações e a sobrevida global (Fuchs et al., 2021).

A coorte suíça obteve significância estatística para menor sobrevida em análise multivariada a presença de metástases múltiplas, metástases extracranianas e histologia escamosa (Fuchs et al., 2021). Metástases únicas também foram descritas como fatores de melhor prognóstico na publicação Nakao em 2020, que apresentou adicionalmente a histologia de adenocarcinoma como associada a maior sobrevida

em sua casuística japonesa (Nakao et al., 2020). A diferença de sobrevida destes fatores em nosso estudo, porém, não teve significância estatística, possivelmente devido ao tamanho da amostra.

Outros centros de neuro-oncologia brasileiros tiveram suas casuísticas de MC publicadas nos últimos anos, entretanto diferem deste estudo pois englobam lesões provenientes de diversos focos primários. É o caso da coorte de Picarelli, de 2020, que descreveu 200 pacientes operados por MC no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) dentre os quais 73 eram de foco pulmonar (Picarelli et al., 2020). A análise de sobrevida em 1 ano deste subgrupo mostrou uma sobrevida de 33% em 1 ano, próxima aos 29% que obtivemos em nosso estudo. Semelhante ao que descrevemos, Picarelli também encontrou diferença estatisticamente significativa na sobrevida dos pacientes que tiveram melhora de KPS após a cirurgia (Picarelli et al., 2020).

Já fora do cenário de saúde pública, a publicação de Rotta em 2018 relatou 71 pacientes operados por MC no Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, com 29 casos secundários a câncer de pulmão (Rotta et al., 2018). Não há descrição de dados que permitam uma análise por foco, porém, em paralelo aos nossos achados, o sexo feminino foi associado a maior sobrevida com significância estatística em análise univariada e multivariada de sua casuística (Rotta et al., 2018).

Considerando que na coorte do ICESP (Picarelli et al., 2020), um dos maiores centros oncológicos da rede pública brasileira, apenas 26% dos pacientes realizaram radiocirurgia, infere-se que em outros centros pelo país o acesso da população a este recurso seja muito menor, possivelmente semelhante ao nosso. O levantamento de Faroni publicado em 2021 apontou a disponibilidade de radiocirurgia em apenas 30,9% dos centros de radioterapia no SUS e em 40,1% dos centros da rede privada (Faroni et al., 2021). Os dados multicêntricos apresentados por Coelho em 2022 mostraram 24,6% de uso de radiocirurgia em primeira linha na rede privada contra 6,3% na rede pública (Coelho et al., 2022).

Comparações aprofundadas de nossos dados aos demais trabalhos brasileiros são prejudicadas devido aos diversos modelos de coorte. As casuísticas cirúrgicas de Picarelli e Rotta não analisaram separadamente as MC oriundas de câncer de pulmão dos demais cânceres e com isso juntaram doenças cujos fatores prognósticos podem ser muito distintos, como apontado na GPA2012 (Sperduto et al., 2012; Rotta et al.,

2018; Picarelli et al., 2020). Outras coortes de MC restritas a câncer de pulmão reúnem estratégias terapêuticas diversas, com baixa taxa de tratamento cirúrgico. É o caso de Coelho, de 2022, que teve 12,2% de ressecção cirúrgica e Weis, de 2016, com 29% de “tratamento curativo”, englobando cirurgia e radiocirurgia (Weis et al., 2016; Coelho et al., 2022).

Apesar das diferentes nuances entre as coortes cirúrgicas contemporâneas, as principais variáveis estudadas têm sua significância estatística limitada devido a amostragem restrita – 29 a 153 pacientes com metástases de neoplasias pulmonares (Antuñía et al., 2018; Rotta et al., 2018; Huang et al., 2019; Picarelli et al., 2020; She et al., 2019; Nakao et al., 2020; Fuchs et al., 2021; Xu et al., 2022; Potthoff et al., 2023). Os estudos do RTOG, por outro lado, ao analisar a população de diversos ensaios clínicos para elaboração de suas publicações, trabalha sobre casuísticas muito maiores e com dados menos sujeitos a vieses, visto que são coletados prospectivamente. Com isso, mesmo a escala pioneira do grupo focado em metástases cerebrais, o RPA, foi elaborada com base em 1200 pacientes tratados entre 1979 e 1993 (Gaspar et al., 1997). A mais recente publicação, o GPA2022, se fez sobre a análise 4183 pacientes com MC de câncer de pulmão recrutados em apenas 5 anos, entre 2015 e 2020 (Sperduto et al., 2022).

A série de estudos do RTOG, além de fornecer evidência para os principais fatores prognósticos, conseguiu uma gradação do efeito de cada um para estimativa de sobrevida mediana por grupos nas diversas escalas de GPA. A sobrevida observada em nosso estudo teve maior semelhança com a GPA2012, que não necessita dados histológicos e biomoleculares.

A evolução das escalas de GPA demonstra a importância crescente dos fatores biomoleculares na compreensão da patologia na era da medicina individualizada. A presença da mutação de EGFR, por exemplo é associada a uma maior sobrevida global, independente do uso de TKI (Huang et al., 2019). A falta desta informação restringe a nossa capacidade de melhor distinguir entre grupos de melhor prognóstico.

Apesar do grande refinamento das escalas de estimativa prognósticas, a alta taxa de neoplasias ainda desconhecidas que foram diagnosticadas através de suas metástases cerebrais na nossa casuística representa uma limitação às suas aplicações. Com 76,4% de pacientes sem diagnóstico prévio, não há dados histológicos e biomoleculares que, na escala de GPA2022, podem determinar

diferenças de sobrevida estimada de até 30 meses. A GPA2012 pode auxiliar na tomada de decisões precedendo a coleta tecidual, porém a abordagem cirúrgica das MC neste contexto se mantém fundamental para a confirmação diagnóstica e viabilização das terapias adjuvantes.

Infelizmente, o acesso da população deste estudo aos recursos oncológicos modernos que determinaram grande aumento de sobrevida na última década, como terapias alvo, imunoterapias, ou mesmo da radiocirurgia, foi muito restrito. Com um paciente apenas tendo recebido TKI e um paciente recebido radiocirurgia, a otimização da sobrevida é ainda inviável. Até que o arsenal oncológico completo chegue ao nosso meio, nos cabe, no plano cirúrgico, buscar a melhora da funcionalidade do paciente e de seus sintomas para lhe oferecer uma maior sobrevida.

O presente estudo apresenta diversas limitações metodológicas inerentes. Enquanto coorte retrospectiva baseada em documentos clínicos hospitalares, os dados recuperados não foram registrados em vista de uma análise posterior e, portanto, são de menor qualidade que estudos prospectivos. Aplicação retrospectiva das classificações prognósticas igualmente torna os dados sujeitos a vieses de interpretação da correlação entre a descrição clínica e a funcionalidade do paciente.

O tamanho da casuística apresentada é relativamente pequeno, porém não destoa das outras coortes cirúrgicas de publicação recente. Por outro lado, a homogeneidade da coorte, com casos de MC de um único foco primário, enriquece sua análise, uma vez que a evolução de MC difere muito em função do câncer de base. A confirmação da sobrevida ou óbito de todos os pacientes também fortalece o estudo por eliminar nesta casuística o viés de perda de seguimento.

Ainda que a validade externa desse estudo não seja concordante com os avanços mais recentes da assistência médica, pode haver aplicabilidade destes resultados nos cenários clínicos semelhantes ao nosso, com restrições de exames biomoleculares, quimioterapias modernas e serviços de radiocirurgia. Estas são situações de trabalho nas quais melhoras em funcionalidade e qualidade de vida oferecidos por uma cirurgia podem significar alguma sobrevida adicional ao indivíduo tratado.

CONCLUSÕES

7. Conclusões

Os pacientes operados por MC de câncer de pulmão no HCFMB tiveram sobrevida mediana de 5,8 meses (0,2 – 76,5 meses).

A melhora de KPS em pós-operatório foi associada a uma maior sobrevida.

A sobrevida desta casuística melhor se assemelhou à sobrevida estimada pela GPA2012.

REFERÊNCIAS

8. Referências

- 1) Achrol AS, Rennert RC, Anders C, Soffietti R, Ahluwalia MS, Nayak L, Peters S, Arvold ND, Harsh GR, Steeg PS, Chang SD. Brain metastases. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):5. doi: 10.1038/s41572-018-0055-y. PMID: 30655533.
- 2) Antuña AR, Vega MA, Sanchez CR, Fernandez VM. Brain Metastases of Non-Small Cell Lung Cancer: Prognostic Factors in Patients with Surgical Resection. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2018;79(2):101-107. doi: 10.1055/s-0037-1601874. Epub 2017 Jun 6. PMID: 28586934.
- 3) Argyriou AA, Chroni E, Polychronopoulos P, Argyriou K, Papapetropoulos S, Corcondilas M, Lepoura N, Heras P. Headache characteristics and brain metastases prediction in cancer patients. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2006;15(1):90-5. doi: 10.1111/j.1365-2354.2005.00621.x. PMID: 16441682.
- 4) Baldi I, Engelhardt J, Bonnet C, Bauchet L, Berteaud E, Grüber A, Loiseau H. Epidemiology of meningiomas. *Neurochirurgie*. 2018; 64(1):5-14. doi: 10.1016/j.neuchi.2014.05.006. Epub 2014. PMID: 25249493.
- 5) Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol*. 2004;22(14):2865-72. doi: 10.1200/JCO.2004.12.149. PMID: 15254054.
- 6) Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, Lee JJ. Surgical treatment of multiple brain metastases. *J Neurosurg*. 1993;79(2):210-6. doi: 10.3171/jns.1993.79.2.0210. PMID: 8331402.
- 7) Berghoff AS, Schur S, Füreder LM, Gatterbauer B, Dieckmann K, Widhalm G, Hainfellner J, Zielinski CC, Birner P, Bartsch R, Preusser M. Descriptive statistical analysis of a real life cohort of 2419 patients with brain metastases of solid cancers. *ESMO Open*. 2016;1(2):e000024. doi: 10.1136/esmoopen-2015-000024. PMID: 27843591; PMCID: PMC5070252.
- 8) Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492. Epub 2018 Sep 12. Erratum in: *CA Cancer J Clin*. 2020;70(4):313. PMID: 30207593.

- 9) Brown DR, Lanciano R, Heal C, Hanlon A, Yang J, Feng J, Stanley M, Buonocore R, Okpaku A, Ding W, Arrigo S, Lamond J, Brady L. The effect of whole-brain radiation (WBI) and Karnofsky performance status (KPS) on survival of patients receiving stereotactic radiosurgery (SRS) for second brain metastatic event. *J Radiat Oncol.* 2017;6(1):31-37. doi: 10.1007/s13566-016-0287-y. Epub 2016 Dec 6. PMID: 28367276; PMCID: PMC5357253.
- 10) Cacho-Díaz B, Lorenzana-Mendoza NA, Chávez-Hernandez JD, González-Aguilar A, Reyes-Soto G, Herrera-Gómez Á. Clinical manifestations and location of brain metastases as prognostic markers. *Curr Probl Cancer.* 2019;43(4):312-323. doi: 10.1016/j.crrproblcancer.2018.06.002. Epub 2018. PMID: 30001820.
- 11) Cagney DN, Martin AM, Catalano PJ, Redig AJ, Lin NU, Lee EQ, Wen PY, Dunn IF, Bi WL, Weiss SE, Haas-Kogan DA, Alexander BM, Aizer AA. Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: a population-based study. *Neuro Oncol.* 2017;19(11):1511-1521. doi: 10.1093/neuonc/nox077. PMID: 28444227; PMCID: PMC5737512.
- 12) Chen CC, Rennert RC, Olson JJ. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Role of Prophylactic Anticonvulsants in the Treatment of Adults with Metastatic Brain Tumors. *Neurosurgery.* 2019;84(3):E195-E197. doi: 10.1093/neuros/nyy545. PMID: 30629248.
- 13) Coelho JC, de Souza Carvalho G, Chaves F, de Marchi P, de Castro G Jr, Baldotto C, Mascarenhas E, Pacheco P, Gomes R, Werutsky G, Araujo LH. Non-Small-Cell Lung Cancer With CNS Metastasis: Disparities From a Real-World Analysis (GBOT-LACOG 0417). *JCO Glob Oncol.* 2022;8:e2100333. doi: 10.1200/GO.21.00333. PMID: 35467932; PMCID: PMC9067364.
- 14) D'Ambrosio AL, Agazzi S. Prognosis in patients presenting with brain metastasis from an undiagnosed primary tumor. *Neurosurg Focus.* 2007;22(3):E7. doi: 10.3171/foc.2007.22.3.8. PMID: 17608360.
- 15) D'Andrea G, Palombi L, Minniti G, Pesce A, Marchetti P. Brain Metastases: Surgical Treatment and Overall Survival. *World Neurosurg.* 2017;97:169-177. doi: 10.1016/j.wneu.2016.09.054. Epub 2016. PMID: 27667577.
- 16) Dewan MC, Thompson RC, Kalkanis SN, Barker FG 2nd, Hadjipanayis CG. Prophylactic antiepileptic drug administration following brain tumor resection:

- results of a recent AANS/CNS Section on Tumors survey. *J Neurosurg.* 2017;126(6):1772-1778. doi: 10.3171/2016.4.JNS16245. Epub 2016. PMID: 27341048.
- 17) Faroni LD, Rosa AA, Aran V, Ramos RS, Ferreira CG. Access of Patients With Lung Cancer to High Technology Radiation Therapy in Brazil. *JCO Glob Oncol.* 2021;7:726-733. doi: 10.1200/GO.20.00622. PMID: 34010027; PMCID: PMC8162964.
 - 18) Fink KR, Fink JR. Imaging of brain metastases. *Surg Neurol Int.* 2013;4(Suppl 4):S209-19. doi: 10.4103/2152-7806.111298. PMID: 23717792; PMCID: PMC3656556.
 - 19) Fischbein NJ, Wijman CA. Nontraumatic intracranial hemorrhage. *Neuroimaging Clin N Am.* 2010;20(4):469-92. doi: 10.1016/j.nic.2010.07.003. PMID: 20974372.
 - 20) Franceschi AM, Moschos SJ, Anders CK, Glaubiger S, Collichio FA, Lee CB, Castillo M, Lee YZ. Use of Susceptibility-Weighted Imaging (SWI) in the Detection of Brain Hemorrhagic Metastases from Breast Cancer and Melanoma. *J Comput Assist Tomogr.* 2016;40(5):803-5. doi: 10.1097/RCT.0000000000000420. PMID: 27636126; PMCID: PMC5027959.
 - 21) Fuchs J, Früh M, Papachristofilou A, Bubendorf L, Häuptle P, Jost L, Zippelius A, Rothschild SI. Resection of isolated brain metastases in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients - evaluation of outcome and prognostic factors: A retrospective multicenter study. *PLoS One.* 2021;16(6):e0253601. doi: 10.1371/journal.pone.0253601. PMID: 34181677; PMCID: PMC8238224.
 - 22) Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, McKenna WG, Byhardt R. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37(4):745-51. doi: 10.1016/s0360-3016(96)00619-0. PMID: 9128946.
 - 23) Gaspar LE, Prabhu RS, Hdeib A, McCracken DJ, Lasker GF, McDermott MW, Kalkanis SN, Olson JJ. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Role of Whole Brain Radiation Therapy in Adults With Newly Diagnosed Metastatic Brain Tumors. *Neurosurgery.* 2019;84(3):E159-E162. doi: 10.1093/neuros/nyy541. PMID: 30629211.

- 24) Gavrilovic IT, Posner JB. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *J Neurooncol.* 2005;75(1):5-14. doi: 10.1007/s11060-004-8093-6. PMID: 16215811.
- 25) Goncalves PH, Peterson SL, Vigneau FD, Shore RD, Quarshie WO, Islam K, Schwartz AG, Wozniak AJ, Gadgeel SM. Risk of brain metastases in patients with nonmetastatic lung cancer: Analysis of the Metropolitan Detroit Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) data. *Cancer.* 2016;122(12):1921-7. doi: 10.1002/cncr.30000. Epub 2016. PMID: 27062154; PMCID: PMC4892979.
- 26) Grøvik E, Yi D, Iv M, Tong E, Rubin D, Zaharchuk G. Deep learning enables automatic detection and segmentation of brain metastases on multisequence MRI. *J Magn Reson Imaging.* 2020;51(1):175-182. doi: 10.1002/jmri.26766. Epub 2019. PMID: 31050074; PMCID: PMC7199496.
- 27) Hamasaki T, Yamada K, Kuratsu J. Seizures as a presenting symptom in neurosurgical patients: a retrospective single-institution analysis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115(11):2336-40. doi: 10.1016/j.clineuro.2013.08.016. Epub 2013. PMID: 24011499.
- 28) Huang Y, Chow KKH, Aredo JV, Padda SK, Han SS, Kakusa BW, Hayden Gephart M. Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Status Confers Survival Benefit in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer Undergoing Surgical Resection of Brain Metastases: A Retrospective Cohort Study. *World Neurosurg.* 2019;125:e487-e496. doi: 10.1016/j.wneu.2019.01.112. Epub 2019. PMID: 30710723; PMCID: PMC9348783.
- 29) Jin J, Zhou X, Liang X, Huang R, Chu Z, Jiang J, Zhan Q. A study of patients with brain metastases as the initial manifestation of their systemic cancer in a Chinese population. *J Neurooncol.* 2011 ;103(3):649-55. doi: 10.1007/s11060-010-0440-1. Epub 2010. PMID: 20978821.
- 30) Kamp MA, Rapp M, Slotty PJ, Turowski B, Sadat H, Smuga M, Dibué-Adjei M, Steiger HJ, Szelényi A, Sabel M. Incidence of local in-brain progression after supramarginal resection of cerebral metastases. *Acta Neurochir (Wien).* 2015;157(6):905-10; discussion 910-1. doi: 10.1007/s00701-015-2405-9. Epub 2015. PMID: 25845550.
- 31) Kniep HC, Madesta F, Schneider T, Hanning U, Schönfeld MH, Schön G, Fiehler J, Gauer T, Werner R, Gellissen S. Radiomics of Brain MRI: Utility in Prediction of

- Metastatic Tumor Type. *Radiology*. 2019;290(2):479-487. doi: 10.1148/radiol.2018180946. Epub 2018. PMID: 30526358.
- 32) Lamba N, Cagney DN, Brigell RH, Martin AM, Besse LA, Catalano PJ, Phillips JG, Pashtan IM, Bi WL, Claus EB, Golby AJ, Dunn IF, Smith TR, Tanguturi SK, Haas-Kogan DA, Alexander BM, Aizer AA. Neurosurgical Resection and Stereotactic Radiation Versus Stereotactic Radiation Alone in Patients with a Single or Solitary Brain Metastasis. *World Neurosurg*. 2019;122:e1557-e1561. doi: 10.1016/j.wneu.2018.11.100. Epub 2018. PMID: 30471438.
 - 33) Machado A, Haertel LM. *Neuroanatomia funcional*. 2^a ed. São Paulo: Atheneu, 2005.
 - 34) Mavrakis AN, Halpern EF, Barker FG 2nd, Gonzalez RG, Henson JW. Diagnostic evaluation of patients with a brain mass as the presenting manifestation of cancer. *Neurology*. 2005;65(6):908-11. doi: 10.1212/01.wnl.0000176059.21455.76. PMID: 16186533.
 - 35) Mulvenna P, Nankivell M, Barton R, Faivre-Finn C, Wilson P, McColl E, Moore B, Brisbane I, Ardron D, Holt T, Morgan S, Lee C, Waite K, Bayman N, Pugh C, Sydes B, Stephens R, Parmar MK, Langley RE. Dexamethasone and supportive care with or without whole brain radiotherapy in treating patients with non-small cell lung cancer with brain metastases unsuitable for resection or stereotactic radiotherapy (QUARTZ): results from a phase 3, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*. 2016;388(10055):2004-2014. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30825-X. Epub 2016. PMID: 27604504; PMCID: PMC5082599.
 - 36) Nayak L, Lee EQ, Wen PY. Epidemiology of brain metastases. *Curr Oncol Rep*. 2012;14(1):48-54. doi: 10.1007/s11912-011-0203-y. PMID: 22012633.
 - 37) Nahed BV, Alvarez-Breckenridge C, Brastianos PK, Shih H, Sloan A, Ammirati M, Kuo JS, Ryken TC, Kalkanis SN, Olson JJ. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Role of Surgery in the Management of Adults With Metastatic Brain Tumors. *Neurosurgery*. 2019;84(3):E152-E155. doi: 10.1093/neuros/nyy542. PMID: 30629227.
 - 38) Nakao T, Okuda T, Yoshioka H, Fujita M. Clinical Outcomes of Surgical Resection for Brain Metastases from Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Res*. 2020;40(8):4801-4804. doi: 10.21873/anticancer.14483. PMID: 32727808.

- 39) Nieder C, Spanne O, Mehta MP, Grosu AL, Geinitz H. Presentation, patterns of care, and survival in patients with brain metastases: what has changed in the last 20 years? *Cancer*. 2011;117(11):2505-12. doi: 10.1002/cncr.25707. Epub 2010. PMID: 24048799.
- 40) Patel AJ, Suki D, Hatiboglu MA, Rao VY, Fox BD, Sawaya R. Impact of surgical methodology on the complication rate and functional outcome of patients with a single brain metastasis. *J Neurosurg*. 2015;122(5):1132-43. doi: 10.3171/2014.9.JNS13939. Epub 2015. PMID: 25794344.
- 41) Picarelli H, Oliveira ML, Marta GN, Solla DJF, Teixeira MJ, Figueiredo EG. Mortality, Morbidity, and Prognostic Factors in the Surgical Resection of Brain Metastases: A Contemporary Cohort Study. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2020;81(4):279-289. doi: 10.1055/s-0039-1696997. Epub 2020. PMID: 32107755.
- 42) Porter KR, McCarthy BJ, Freels S, Kim Y, Davis FG. Prevalence estimates for primary brain tumors in the United States by age, gender, behavior, and histology. *Neuro Oncol*. 2010;12(6):520-7. doi: 10.1093/neuonc/nop066. Epub 2010. PMID: 20511189; PMCID: PMC2940648.
- 43) Potthoff AL, Heimann M, Lehmann F, Ilic I, Paech D, Borger V, Radbruch A, Schäfer N, Schuss P, Vatter H, Herrlinger U, Schneider M. Survival after resection of brain metastasis: impact of synchronous versus metachronous metastatic disease. *J Neurooncol*. 2023;161(3):539-545. doi: 10.1007/s11060-023-04242-5. Epub 2023. PMID: 36695975; PMCID: PMC9992001.
- 44) Rotta JM, Rodrigues DB, Diniz JM, Abreu BM, Kamimura F, Sousa UO, Botelho RV, Oliveira MF. Analysis of survival in patients with brain metastases treated surgically: Impact of age, gender, oncologic status, chemotherapy, radiotherapy, number and localization of lesions, and primary cancer site. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2018;64(8):717-722. doi: 10.1590/1806-9282.64.08.717. PMID: 30673042.
- 45) Roux A, Botella C, Still M, Zanella M, Dhermain F, Metellus P, Pallud J. Posterior Fossa Metastasis-Associated Obstructive Hydrocephalus in Adult Patients: Literature Review and Practical Considerations from the Neuro-Oncology Club of the French Society of Neurosurgery. *World Neurosurg*. 2018;117:271-279. doi: 10.1016/j.wneu.2018.06.084. Epub 2018. PMID: 29935321.

- 46) Rudà R, Borgognone M, Benech F, Vasario E, Soffietti R. Brain metastases from unknown primary tumour: a prospective study. *J Neurol.* 2001;248(5):394-8. doi: 10.1007/s004150170180. PMID: 11437161.
- 47) Rudà R, Mo F, Pellerino A. Epilepsy in brain metastasis: an emerging entity. *Curr Treat Options Neurol.* 2020;22(2):6. doi: 10.1007/s11940-020-0613-y. PMID: 32034533.
- 48) Ryken TC, Kuo JS, Prabhu RS, Sherman JH, Kalkanis SN, Olson JJ. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Role of Steroids in the Treatment of Adults With Metastatic Brain Tumors. *Neurosurgery.* 2019;84(3):E189-E191. doi: 10.1093/neuros/nyy546. PMID: 30629207.
- 49) Salmaggi A, Erbetta A, Silvani A, Maderna E, Pollo B. Intracerebral haemorrhage in primary and metastatic brain tumours. *Neurol Sci.* 2008;29 Suppl 2:S264-5. doi: 10.1007/s10072-008-0958-6. PMID: 18690513.
- 50) Salvati M, Tropeano MP, Maiola V, Lavallo L, Brogna C, Colonnese C, Frati A, D'Elia A. Multiple brain metastases: a surgical series and neurosurgical perspective. *Neurol Sci.* 2018;39(4):671-677. doi: 10.1007/s10072-017-3220-2. Epub 2018. PMID: 29383618.
- 51) Schouten LJ, Rutten J, Huveneers 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. doi: 10.1002/cncr.10541. PMID: 12173339.
- 52) She C, Wang R, Lu C, Sun Z, Li P, Yin Q, Liu Q, Wang P, Li W. Prognostic factors and outcome of surgically treated patients with brain metastases of non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer.* 2019;10(2):137-142. doi: 10.1111/1759-7714.12913. Epub 2018. PMID: 30485664; PMCID: PMC6360214.
- 53) Sherman JH, Lo SS, Harrod T, Hdeib A, Li Y, Ryken T, Olson JJ. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Role of Chemotherapy in the Management of Adults With Newly Diagnosed Metastatic Brain Tumors. *Neurosurgery.* 2019;84(3):E175-E177. doi: 10.1093/neuros/nyy544. PMID: 30629221.
- 54) Shimony N, Shofty B, Harosh CB, Sitt R, Ram Z, Grossman R. Surgical Resection of Cerebral Metastases Leads to Faster Resolution of Peritumoral Edema than

- Stereotactic Radiosurgery: A Volumetric Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(5):1392-1398. doi: 10.1245/s10434-016-5709-y. Epub 2016. PMID: 27896517.
- 55) Soffietti R, Abacioglu U, Baumert B, Combs SE, Kinhult S, Kros JM, Marosi C, Metellus P, Radbruch A, Villa Freixa SS, Brada M, Carapella CM, Preusser M, Le Rhun E, Rudà R, Tonn JC, Weber DC, Weller M. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro Oncol*. 2017;19(2):162-174. doi: 10.1093/neuonc/now241. PMID: 28391295; PMCID: PMC5620494.
 - 56) Souza VGP, de Araújo RP, Santesso MR, Seneda AL, Minutentag IW, Felix TF, Hamamoto Filho PT, Pewarchuk ME, Brockley LJ, Marchi FA, Lam WL, Drigo SA, Reis PP. Advances in the Molecular Landscape of Lung Cancer Brain Metastasis. *Cancers (Basel)*. 2023;15(3):722. doi: 10.3390/cancers15030722. PMID: 36765679; PMCID: PMC9913505.
 - 57) Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, Mehta M, Curran W. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70(2):510-4. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.06.074. Epub 2007. PMID: 17931798.
 - 58) Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, Sneed PK, Chao ST, Weil RJ, Suh J, Bhatt A, Jensen AW, Brown PD, Shih HA, Kirkpatrick J, Gaspar LE, Fiveash JB, Chiang V, Knisely JP, Sperduto CM, Lin N, Mehta M. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol*. 2012;30(4):419-25. doi: 10.1200/JCO.2011.38.0527. Epub 2011. PMID: 22203767; PMCID: PMC3269967.
 - 59) Sperduto PW, Yang TJ, Beal K, Pan H, Brown PD, Bangdiwala A, Shanley R, Yeh N, Gaspar LE, Braunstein S, Sneed P, Boyle J, Kirkpatrick JP, Mak KS, Shih HA, Engelman A, Roberge D, Arvold ND, Alexander B, Awad MM, Contessa J, Chiang V, Hardie J, Ma D, Lou E, Sperduto W, Mehta MP. Estimating Survival in Patients With Lung Cancer and Brain Metastases: An Update of the Graded Prognostic Assessment for Lung Cancer Using Molecular Markers (Lung-molGPA). *JAMA*

- Oncol. 2017;3(6):827-831. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.3834. PMID: 27892978; PMCID: PMC5824323.
- 60) Sperduto PW, De B, Li J, Carpenter D, Kirkpatrick J, Milligan M, Shih HA, Kutuk T, Kotecha R, Higaki H, Otsuka M, Aoyama H, Bourgoin M, Roberge D, Dajani S, Sachdev S, Gainey J, Buatti JM, Breen W, Brown PD, Ni L, Braunstein S, Gallitto M, Wang TJC, Shanley R, Lou E, Shiao J, Gaspar LE, Tanabe S, Nakano T, An Y, Chiang V, Zeng L, Soliman H, Elhalawani H, Cagney D, Thomas E, Boggs DH, Ahluwalia MS, Mehta MP. Graded Prognostic Assessment (GPA) for Patients With Lung Cancer and Brain Metastases: Initial Report of the Small Cell Lung Cancer GPA and Update of the Non-Small Cell Lung Cancer GPA Including the Effect of Programmed Death Ligand 1 and Other Prognostic Factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2022;114(1):60-74. doi: 10.1016/j.ijrobp.2022.03.020. Epub 2022. PMID: 35331827; PMCID: PMC9378572.
 - 61) Suki D, Abouassi H, Patel AJ, Sawaya R, Weinberg JS, Groves MD. Comparative risk of leptomeningeal disease after resection or stereotactic radiosurgery for solid tumor metastasis to the posterior fossa. *J Neurosurg.* 2008;108(2):248-57. doi: 10.3171/JNS/2008/108/2/0248. PMID: 18240919.
 - 62) Suki D, Hatiboglu MA, Patel AJ, Weinberg JS, Groves MD, Mahajan A, Sawaya R. Comparative risk of leptomeningeal dissemination of cancer after surgery or stereotactic radiosurgery for a single supratentorial solid tumor metastasis. *Neurosurgery.* 2009;64(4):664-74; discussion 674-6. doi: 10.1227/01.NEU.0000341535.53720.3E. PMID: 19197219.
 - 63) Sunderland GJ, Jenkinson MD, Zakaria R. Surgical management of posterior fossa metastases. *J Neurooncol.* 2016;130(3):535-542. doi: 10.1007/s11060-016-2254-2. Epub 2016. PMID: 27619980; PMCID: PMC5118393.
 - 64) Tabouret E, Chinot O, Metellus P, Tallet A, Viens P, Gonçalves A. Recent trends in epidemiology of brain metastases: an overview. *Anticancer Res.* 2012;32(11):4655-62. PMID: 23155227.
 - 65) van de Pol M, van Aalst VC, Wilmink JT, Twijnstra A. Brain metastases from an unknown primary tumour: which diagnostic procedures are indicated? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996;61(3):321-3. doi: 10.1136/jnnp.61.3.321. PMID: 8795609; PMCID: PMC486561.

- 66) Vecht CJ, Hovestadt A, Verbiest HB, van Vliet JJ, van Putten WL. Dose-effect relationship of dexamethasone on Karnofsky performance in metastatic brain tumors: a randomized study of doses of 4, 8, and 16 mg per day. *Neurology*. 1994;44(4):675-80. doi: 10.1212/wnl.44.4.675. PMID: 8164824.
- 67) Vogelbaum MA, Brown PD, Messersmith H, Brastianos PK, Burri S, Cahill D, Dunn IF, Gaspar LE, Gatson NTN, Gondi V, Jordan JT, Lassman AB, Maues J, Mohile N, Redjal N, Stevens G, Sulman E, van den Bent M, Wallace HJ, Weinberg JS, Zadeh G, Schiff D. Treatment for Brain Metastases: ASCO-SNO-ASTRO Guideline. *J Clin Oncol*. 2022;40(5):492-516. doi: 10.1200/JCO.21.02314. Epub 2021. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2022;40(12):1392. PMID: 34932393.
- 68) Waqar SN, Samson PP, Robinson CG, Bradley J, Devarakonda S, Du L, Govindan R, Gao F, Puri V, Morgensztern D. Non-small-cell Lung Cancer With Brain Metastasis at Presentation. *Clin Lung Cancer*. 2018;19(4):e373-e379. doi: 10.1016/j.clcc.2018.01.007. Epub 2018. PMID: 29526531; PMCID: PMC6990432..
- 69) Weis LN, Coelho JC, Marks P, Geib G, Liedke P, Pereira R, ... & Azevedo S. P1. 36: Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastases in Brazil: Track: Advanced NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2016;11(10), S204-S205.
- 70) Xu M, Song K, Zhou Z, Yu Z, Lv Y, Xu H. Survival and prognostic factors in patients undergoing the resection of solitary brain metastasis from non-small cell lung cancer: a retrospective cohort study. *J Thorac Dis*. 2022;14(10):4113-4124. doi: 10.21037/jtd-22-1279. PMID: 36389303; PMCID: PMC9641336.
- 71) Yoo H, Kim YZ, Nam BH, Shin SH, Yang HS, Lee JS, Zo JI, Lee SH. Reduced local recurrence of a single brain metastasis through microscopic total resection. *J Neurosurg*. 2009;110(4):730-6. doi: 10.3171/2008.8.JNS08448. PMID: 19072310.
- 72) You G, Sha Z, Jiang T. The pathogenesis of tumor-related epilepsy and its implications for clinical treatment. *Seizure*. 2012;21(3):153-9. doi: 10.1016/j.seizure.2011.12.016. Epub 2012 Feb 1. PMID: 22300623.

ARTIGO

9. Artigo

Survival of patients after brain surgery for metastasis of lung cancer in a developing country, a retrospective cohort.

- Author names and affiliations.

Fábio Pires Botta^a – fabio.botta@unesp.br

Lilian Aline Rocha^b – lilianaline1@hotmail.com

Adriano Yacubian Fernandes^a – yacubian@usp.br

Marco Antonio Zanini^a – marco.a.zanini@unesp.br

Pedro Tadao Hamamoto Filho^a – pedro.hamamoto@unesp.br

^a Department of Neurology, Psychology and Psychiatry, São Paulo State University (Unesp), Medical School, Botucatu, 18618-687, Brazil

^b Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – HCFMB, UNESP campus de Botucatu, Botucatu, 18618-687, Brazil

Abbreviation list

ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
BM	Brain metastasis
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
GPA	Graded Prognosis Assessment
HCFMB	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu
ICI	Immune checkpoint inhibitor
IQR	Interquartile range
KPS	Karnofsky Performance Status
LMIC	Low- and Middle-Income Countries
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer
PD-L1	Programmed Death Ligand 1
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SCLC	Small Cell Lung Cancer
SD	Standard deviation
TKI	Tyrosine kinase inhibitor
UNESP	Universidade Estadual Paulista ~Julio de Mesquita Filho~
WBRT	Whole Brain Radiotherapy

ABSTRACT

Background: brain metastasis (BM) are among the most common intracranial tumors. Its most frequent primary focus is lung cancer. BM are commonly the first symptom of an undiagnosed cancer. Its treatment may involve a combination of surgery, radiation therapy, chemotherapy, target and immunotherapy or best supportive care. Published scales attempt to estimate the survival of patients with BM and show growing importance of the genetic pattern of the disease. However, biomolecular testing and modern oncologic treatment are often unavailable in developing countries, where patient survival may differ from literature description. Aims: determine the survival of patients operated on BM from lung cancer at a high complexity hospital within the Brazilian public health system, analyze related variables and compare it to the prognostic scales. Methods: a retrospective cohort was elaborated with patients that received surgical treatment for BM from lung cancer at the HCFMB. Results: 55 patients operated on between June 2012 and December 2022 were recruited. The average survival was 9.3 ± 12 months, with median survival of 5.8 months (IQR: 9.9). Previous oncology diagnosis was absent on 76.4% of patients, and their survival did not differ from those who had knowledge of their disease. Female sex, improvement on KPS after surgery and DS-GPA scoring between 3.5 and 4 points were statistically associated with increased survival on 18 months. Multivariate analysis showed statistical significance only for improvement on KPS e DS-GPA for greater survival rate on 18 months. The estimated survival by GPA scales which use histological and biomolecular data did not resemble the observed survival. Conclusions: median survival of patients operated on BM from lung cancer at the HCFMB was 5.8 months (0.2 – 76.5). Improvement on KPS post operatively was associated with longer survival. The observed survival best resembled the estimated survival by the DS-GPA.

Introduction:

Brain metastasis (BM) are among the most common intracranial tumors, with an incidence comparable to primary glial tumors and meningiomas (Barnholtz-Sloan et al., 2004; Porter et al., 2010; Baldi et al., 2012; Nayak et al., 2012). They may be present in up to a quarter of patients deceased due to cancer (Gavrilovic e Posner, 2005). Lung cancer is the most common source of BM, with a cumulative incidence in 5 years of up to 24.6% for small cell lung cancer (SCLC) and 9% for non-small cell lung cancer (NSCLC) (Schouten et al., 2002; Goncalves et al., 2016). Symptoms may involve headaches, seizures, consciousness impairment or focal neurological manifestations as motor, sensitive or speech deficits (Cacho-Díaz et al., 2019).

BM are often the first manifestation of an unknown cancer, which studies refer to in different ways, such as undiagnosed primary (Rudà et al., 2001; D'Ambrosio e Agazzi., 2007) or synchronous metastasis (Potthoff et al., 2023). The later, however, is also used for BM and primary tumors diagnosed at the same time (Antuña et al., 2018), within 30 (Berghoff et al., 2016) or even 90 days (She et al., 2019). Uniting all definitions, these represent 2 to 36% of BM diagnosed (Mavrakis et al., 2005; D'Ambrosio e Agazzi, 2007; Berghoff et al., 2016; Cagney et al., 2017). Among lung cancer patients, up to 15.8% have BM at diagnosis (Cagney et al., 2017).

Beyond symptom management, treatment BM may involve radiation therapy, chemotherapy, and surgery. Whole Brain Radiotherapy (WBRT) has once been the standard treatment for BM but has many long-term side effects and therefore its recommendation by guidelines is decreasing in favor of local therapies (Gaspar et al., 2019), such as radiosurgery (RS). Cytotoxic chemotherapy has low scientific evidence for treatment of BM (Soffietti et al., 2017) and oncologic advancement is focused on target-therapies and immunotherapies. Mutations on EGFR or ALK genes on NSCLC may be targeted with tyrosine kinase inhibitors (TKI), and PD-L1 expressing tumors are candidates to immunotherapies with immune checkpoint inhibitors (ICI) (Vogelbaum et al., 2022; Souza et al., 2023). Surgical resection of BM is the only treatment that promotes immediate resolution of mass effect, improvement of neurological deficits and faster corticosteroids weaning (Soffietti et al., 2017) with the additional advantage of diagnostic confirmation for patients with previously unknown cancer (Vogelbaum et al., 2022).

Treatment decision involves assessment of the functional status of the patient to withstand treatment as well as an estimation of prognosis. The Karnofsky performance scale (KPS) is a well established way of standardizing performance assessment (Vecht et al., 1997) and based on

it and other clinical data, the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) has published a series of tools for prognosis evaluation of patients with BM. Initially the Graded Prognosis Assessment (GPA) separated the survival in 4 prognostic groups, regardless of the origin of the BM (Sperduto et al., 2008). It was then refined to the Diagnosis-Specific GPA (DS-GPA) which separated the 5 main primary focuses of BM (Sperduto et al., 2012). Lung cancer received another 2 updates, the Lung-molGPA in 2017 (Sperduto et al., 2017) and the LungGPA in 2022 (Sperduto et al., 2022), both of which use biomolecular data for better refinement for NSCLC.

However, the advancements on oncological treatments spearheaded by developed countries are largely delayed in low- and middle-income countries (LMIC), especially in the public health system, where TKI, ICI, RS or even biomolecular analysis are rarely available. Multicentric Brazilian data shows only 9.2% of access to EGFR testing on the public health system (Coelho et al., 2022), and 38% of its radiotherapy equipment is considered obsolete (Faroni et al., 2021). On that scenario, we have analyzed patients operated on BM of lung cancer at a high complexity public hospital aiming to determine their survival, clinical factors related to it and compare it to the estimated survival of the prognostic scales.

Material and methods

A retrospective cohort was elaborated with patients operated on brain tumors between June 2012 and December 2021 at the Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB) with a pathological report confirming lung cancer metastasis. Medical charts were reviewed for extraction of clinical data and retrospective appliance of functional and prognostic scales, including KPS and the many versions of the GPA (Sperduto et al., 2008; Sperduto et al., 2012; Sperduto et al., 2017; Sperduto et al., 2022). The clinical description after the time span of the first outpatient consult, usually 2 to 3 weeks after surgery, was used for assessment of post operative KPS. Primary outcome was survival after index brain surgery. Patients without description of intra-hospital death were contacted by telephone for confirmation of outcome. Data collection was terminated in December 2022.

This project was developed and carried out in accordance with the Declaration of Helsinki and under the approval of the local ethics committee. Informed consent was obtained from patients or, if those were deceased, from their relatives. This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Statistical Analysis

The statistical analysis was done using the SPSS software (v.24.0.0). The distribution of data was determined by the Shapiro-Wilk or the Kolmogorov-Smirnov tests. Mann-Whitney test was used for comparing independent groups with non-parametric data. On variables of normal distribution, t of student test was used for group comparison. For more than 2 groups, the Kruskal-Wallis test, followed by the Dunn test was used for non-parametric data and the ANOVA test followed by the Bonferroni test was used for parametric data. The correlation between variables was evaluated by the test of Spearman for non-parametric data and the test of Pearson for parametric data. The survival curves were elaborated along the Kaplan-Meier model for overall survival and the Cox model for covariable adjustment. Statistical difference was considered $p < 0,05$.

Results

The 55 patients operated on BM of lung cancer within the 9.6 years reviewed were recruited and analyzed. There was no loss of follow up. Their demographic and clinical data are exposed on table 1. Upon distribution according to the many versions of GPA no patients with NSCLC adenocarcinoma reached the best prognosis group due to lack of biomolecular data (table 2). The post operative course is described on table 3. Only 1 patient received TKI treatment, and another received RS.

By last follow up 6 (10.9%) patients were alive. Overall survival had an average of 9.3 ± 12 months and median of 5.8 months (0.2 – 76.5), IQR 9.9 (image 1). Univariate analysis of demographic and clinical data showed difference in survival for sex, with median survival of 288 days (IQR:390) for female and 144 days (IQR:195) for male, $p=0,002$. Variables of post operative course, as chemotherapy, radiotherapy or surgical complications were not associated with significant difference on survival (table 3).

Improvement in KPS after surgery was associated with average survival of 444 ± 513 days, with statistically significant difference from decrease of KPS, which had an average survival of 134 ± 157 days, $p=0,002$ (post hoc $p=0,002$). Patients with unaltered KPS had an average survival of 270 ± 239 days. Improvement in KPS was associated with an Odds-Ratio of 2,12 (1,07 – 4,23) for survival on 18 months, $p=0,032$.

Survival according GPA patient division (table 4) showed an 87% (33,5 – 97,3%) reduction on mortality at 18 months for the 3.5–4 points group compared to the 0–1 point group, $p=0,014$.

DS-GPA division generated a significant difference in survival between the 1.5–2 and the 3,5–4 points groups, $p=0,021$ (post hoc $p=0,035$).

After multivariate analysis over sex, KPS variation and DS-GPA there was loss of the statistical significance for sex, but the other parameter maintained theirs (table 5, figure 2). The comparison of the survival on this cohort with the estimates from the GPA scales showed best similarity to the DS-GPA (figure 3).

Discussion.

The high incidence on lung cancer and its frequent evolution with BM makes for a greatly heterogeneous population, where prognosis assessment is a key to decision making. Lack of knowledge beforehand of a primary cancer (or a synchronous diagnosis, by some definitions) was the case in 76.4% of our patients and had no association with worse prognosis which is in accordance with most reports (Antuña et al., 2018; Potthoff et al., 2023), despite some disagreement (She et al., 2019). Chemotherapy and target-therapy are also described as associated with better prognosis (She et al., 2019; Xu et al., 2022), but the former didn't show such relation in this study.

The greater survival of patients of female sex we have observed on univariate analysis has also been shown on a Brazilian report of operated BM (Rotta et al., 2018), with statistical significance on multivariate analysis. However, that study had only 41% of lung cancer patients, summing confounding variables. Other Brazilian studies focused on lung cancer BM unite the many possible treatment approaches, with only a fraction of surgical patients and therefore, greater heterogeneity (Coelho et al., 2022; Weis et al., 2016).

A KPS of 70% or above before (Potthoff et al., 2023) and after surgery (Antuña et al., 2018) has been associated with lower mortality, and our study adds by showing greater survival linked to increase in KPS post operatively on patients with BM from lung cancer. Another Brazilian neurosurgical cohort described the same effect but was analyzed over BM from any primary disease (Picarelli et al., 2020). Neurological rehabilitation, adjuvant therapy, medium- and long-term complications are linked to functional status, and possibly are behind the observed effect, but we miss the data to confirm it. The non-occurrence of surgical complications may be associated to longer survival (Antuña et al., 2018), but our complication rate did not differ from other reports and survival was not significantly impaired, as also seen by others (Fuchs et al., 2021).

Observational surgical studies also point to other prognostic factors such as multiple BM (Huang et al., 2019), extracranial metastasis or squamous histology (Nakao et al., 2020), but they are often underpowered. The methodology of recruitment for the RTOG studies, however, allowed them for much larger groups of participants, and therefore a more precise analysis of the main prognostic factors, with survival estimation.

Naturally, with the advancement of the modern oncological arsenal, biomolecular data that predicts response to target therapy and immunotherapy gained a great weight on the Lung-molGPA and the Lung-GPA. They determine a difference of estimated survival of up to 30 months in the most recent scale. The DS-GPA published in 2012, however, had the greater similarity of the estimated median survival with our study, where a single patient had access to TKI. With over 3/4 of our patients without previous cancer diagnosis, the use of prognostic scales that need the input of biomolecular or even histological data is impaired.

The scarce availability of biomolecular testing (Coelho et al, 2022) and poor radiation therapy infrastructure (Faroni et al, 2021) seen throughout Brazil suggests that our pattern of post operative care is a common one and likely has many parallels on the less privileged population worldwide. The surgical resection of BM in this scenario of LMIC therefore plays a key role in treatment, not only for diagnosis and subsequent adjuvant therapy, but it may help increase functionality as well as survival.

Limitations

As a retrospective cohort, data was registered for other purposes and the retrospective application of scales makes it bound to interpretation bias. The relatively small sample size does not differ from analog papers and maintains a more homogenous population due to focus on one primary cancer site, with the additional strength of no loss of follow up. This study has the value of analyzing real world conditions and outcomes of a population that may relate to other LMIC, where there are many years of delay for scientific progress to reach clinical practice.

Conclusions

Median overall survival in this cohort was 5.8 months (0.2 – 76.5). Improvement in KPS after surgery was related to increased survival. DS-GPA was the prognostic scale with estimated median survival most similar survival to this cohort and it may provide valuable information for patients and physicians in LMIC.

Acknowledgements

This study was financed in part by the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES) - Finance Code 001.

References

- 1) Antuña AR, Vega MA, Sanchez CR, Fernandez VM. Brain Metastases of Non-Small Cell Lung Cancer: Prognostic Factors in Patients with Surgical Resection. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg.* 2018;79(2):101-107. doi: 10.1055/s-0037-1601874. Epub 2017 Jun 6. PMID: 28586934.
- 2) Baldi I, Engelhardt J, Bonnet C, Bauchet L, Berteaud E, Grüber A, Loiseau H. Epidemiology of meningiomas. *Neurochirurgie.* 2018; 64(1):5-14. doi: 10.1016/j.neuchi.2014.05.006. Epub 2014. PMID: 25249493.
- 3) Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol.* 2004;22(14):2865-72. doi: 10.1200/JCO.2004.12.149. PMID: 15254054.
- 4) Berghoff AS, Schur S, Füreder LM, Gatterbauer B, Dieckmann K, Widhalm G, Hainfellner J, Zielinski CC, Birner P, Bartsch R, Preusser M. Descriptive statistical analysis of a real life cohort of 2419 patients with brain metastases of solid cancers. *ESMO Open.* 2016;1(2):e000024. doi: 10.1136/esmoopen-2015-000024. PMID: 27843591; PMCID: PMC5070252.
- 5) Cacho-Díaz B, Lorenzana-Mendoza NA, Chávez-Hernandez JD, González-Aguilar A, Reyes-Soto G, Herrera-Gómez Á. Clinical manifestations and location of brain metastases as prognostic markers. *Curr Probl Cancer.* 2019;43(4):312-323. doi: 10.1016/j.crrprcncr.2018.06.002. Epub 2018. PMID: 30001820.
- 6) Cagney DN, Martin AM, Catalano PJ, Redig AJ, Lin NU, Lee EQ, Wen PY, Dunn IF, Bi WL, Weiss SE, Haas-Kogan DA, Alexander BM, Aizer AA. Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: a population-based study. *Neuro Oncol.* 2017;19(11):1511-1521. doi: 10.1093/neuonc/nox077. PMID: 28444227; PMCID: PMC5737512.
- 7) Coelho JC, de Souza Carvalho G, Chaves F, de Marchi P, de Castro G Jr, Baldotto C, Mascarenhas E, Pacheco P, Gomes R, Werutsky G, Araujo LH. Non-Small-Cell Lung Cancer With CNS Metastasis: Disparities From a Real-World Analysis (GBOT-LACOG

- 0417). *JCO Glob Oncol*. 2022;8:e2100333. doi: 10.1200/GO.21.00333. PMID: 35467932; PMCID: PMC9067364.
- 8) D'Ambrosio AL, Agazzi S. Prognosis in patients presenting with brain metastasis from an undiagnosed primary tumor. *Neurosurg Focus*. 2007;22(3):E7. doi: 10.3171/foc.2007.22.3.8. PMID: 17608360.
 - 9) Faroni LD, Rosa AA, Aran V, Ramos RS, Ferreira CG. Access of Patients With Lung Cancer to High Technology Radiation Therapy in Brazil. *JCO Glob Oncol*. 2021;7:726-733. doi: 10.1200/GO.20.00622. PMID: 34010027; PMCID: PMC8162964.
 - 10) Fuchs J, Früh M, Papachristofilou A, Bubendorf L, Häuptle P, Jost L, Zippelius A, Rothschild SI. Resection of isolated brain metastases in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients - evaluation of outcome and prognostic factors: A retrospective multicenter study. *PLoS One*. 2021;16(6):e0253601. doi: 10.1371/journal.pone.0253601. PMID: 34181677; PMCID: PMC8238224.
 - 11) Gaspar LE, Prabhu RS, Hdeib A, McCracken DJ, Lasker GF, McDermott MW, Kalkanis SN, Olson JJ. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Role of Whole Brain Radiation Therapy in Adults With Newly Diagnosed Metastatic Brain Tumors. *Neurosurgery*. 2019;84(3):E159-E162. doi: 10.1093/neuros/nyy541. PMID: 30629211.
 - 12) Goncalves PH, Peterson SL, Vigneau FD, Shore RD, Quarshie WO, Islam K, Schwartz AG, Wozniak AJ, Gadgeel SM. Risk of brain metastases in patients with nonmetastatic lung cancer: Analysis of the Metropolitan Detroit Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) data. *Cancer*. 2016;122(12):1921-7. doi: 10.1002/cncr.30000. Epub 2016. PMID: 27062154; PMCID: PMC4892979.
 - 13) Huang Y, Chow KKH, Aredo JV, Padda SK, Han SS, Kakusa BW, Hayden Gephart M. Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Status Confers Survival Benefit in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer Undergoing Surgical Resection of Brain Metastases: A Retrospective Cohort Study. *World Neurosurg*. 2019;125:e487-e496. doi: 10.1016/j.wneu.2019.01.112. Epub 2019. PMID: 30710723; PMCID: PMC9348783.
 - 14) Mavrakis AN, Halpern EF, Barker FG 2nd, Gonzalez RG, Henson JW. Diagnostic evaluation of patients with a brain mass as the presenting manifestation of cancer. *Neurology*. 2005;65(6):908-11. doi: 10.1212/01.wnl.0000176059.21455.76. PMID: 16186533.

- 15) Nayak L, Lee EQ, Wen PY. Epidemiology of brain metastases. *Curr Oncol Rep.* 2012;14(1):48-54. doi: 10.1007/s11912-011-0203-y. PMID: 22012633.
- 16) Nakao T, Okuda T, Yoshioka H, Fujita M. Clinical Outcomes of Surgical Resection for Brain Metastases from Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Res.* 2020;40(8):4801-4804. doi: 10.21873/anticancer.14483. PMID: 32727808.
- 17) Porter KR, McCarthy BJ, Freels S, Kim Y, Davis FG. Prevalence estimates for primary brain tumors in the United States by age, gender, behavior, and histology. *Neuro Oncol.* 2010;12(6):520-7. doi: 10.1093/neuonc/nop066. Epub 2010. PMID: 20511189; PMCID: PMC2940648.
- 18) Potthoff AL, Heimann M, Lehmann F, Ilıc I, Paech D, Borger V, Radbruch A, Schäfer N, Schuss P, Vatter H, Herrlinger U, Schneider M. Survival after resection of brain metastasis: impact of synchronous versus metachronous metastatic disease. *J Neurooncol.* 2023;161(3):539-545. doi: 10.1007/s11060-023-04242-5. Epub 2023. PMID: 36695975; PMCID: PMC9992001.
- 19) Rotta JM, Rodrigues DB, Diniz JM, Abreu BM, Kamimura F, Sousa UO, Botelho RV, Oliveira MF. Analysis of survival in patients with brain metastases treated surgically: Impact of age, gender, oncologic status, chemotherapy, radiotherapy, number and localization of lesions, and primary cancer site. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2018;64(8):717-722. doi: 10.1590/1806-9282.64.08.717. PMID: 30673042.
- 20) Rudà R, Borgognone M, Benech F, Vasario E, Soffietti R. Brain metastases from unknown primary tumour: a prospective study. *J Neurol.* 2001;248(5):394-8. doi: 10.1007/s004150170180. PMID: 11437161.
- 21) She C, Wang R, Lu C, Sun Z, Li P, Yin Q, Liu Q, Wang P, Li W. Prognostic factors and outcome of surgically treated patients with brain metastases of non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer.* 2019;10(2):137-142. doi: 10.1111/1759-7714.12913. Epub 2018. PMID: 30485664; PMCID: PMC6360214.
- 22) Soffietti R, Abacioglu U, Baumert B, Combs SE, Kinhult S, Kros JM, Marosi C, Metellus P, Radbruch A, Villa Freixa SS, Brada M, Carapella CM, Preusser M, Le Rhun E, Rudà R, Tonn JC, Weber DC, Weller M. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro Oncol.* 2017;19(2):162-174. doi: 10.1093/neuonc/now241. PMID: 28391295; PMCID: PMC5620494.

- 23) Souza VGP, de Araújo RP, Santesso MR, Seneda AL, Minutentag IW, Felix TF, Hamamoto Filho PT, Pewarchuk ME, Brockley LJ, Marchi FA, Lam WL, Drigo SA, Reis PP. Advances in the Molecular Landscape of Lung Cancer Brain Metastasis. *Cancers (Basel)*. 2023;15(3):722. doi: 10.3390/cancers15030722. PMID: 36765679; PMCID: PMC9913505.
- 24) Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, Mehta M, Curran W. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70(2):510-4. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.06.074. Epub 2007. PMID: 17931798.
- 25) Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, Sneed PK, Chao ST, Weil RJ, Suh J, Bhatt A, Jensen AW, Brown PD, Shih HA, Kirkpatrick J, Gaspar LE, Fiveash JB, Chiang V, Knisely JP, Sperduto CM, Lin N, Mehta M. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol*. 2012;30(4):419-25. doi: 10.1200/JCO.2011.38.0527. Epub 2011. PMID: 22203767; PMCID: PMC3269967.
- 26) Sperduto PW, Yang TJ, Beal K, Pan H, Brown PD, Bangdiwala A, Shanley R, Yeh N, Gaspar LE, Braunstein S, Sneed P, Boyle J, Kirkpatrick JP, Mak KS, Shih HA, Engelman A, Roberge D, Arvold ND, Alexander B, Awad MM, Contessa J, Chiang V, Hardie J, Ma D, Lou E, Sperduto W, Mehta MP. Estimating Survival in Patients With Lung Cancer and Brain Metastases: An Update of the Graded Prognostic Assessment for Lung Cancer Using Molecular Markers (Lung-molGPA). *JAMA Oncol*. 2017;3(6):827-831. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.3834. PMID: 27892978; PMCID: PMC5824323.
- 27) Sperduto PW, De B, Li J, Carpenter D, Kirkpatrick J, Milligan M, Shih HA, Kutuk T, Kotecha R, Higaki H, Otsuka M, Aoyama H, Bourgoin M, Roberge D, Dajani S, Sachdev S, Gainey J, Buatti JM, Breen W, Brown PD, Ni L, Braunstein S, Gallitto M, Wang TJC, Shanley R, Lou E, Shiao J, Gaspar LE, Tanabe S, Nakano T, An Y, Chiang V, Zeng L, Soliman H, Elhalawani H, Cagney D, Thomas E, Boggs DH, Ahluwalia MS, Mehta MP. Graded Prognostic Assessment (GPA) for Patients With Lung Cancer and Brain Metastases: Initial Report of the Small Cell Lung Cancer GPA and Update of the Non-Small Cell Lung Cancer GPA Including the Effect of Programmed Death Ligand 1 and Other Prognostic Factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2022;114(1):60-74. doi: 10.1016/j.ijrobp.2022.03.020. Epub 2022. PMID: 35331827; PMCID: PMC9378572.

- 28) Vogelbaum MA, Brown PD, Messersmith H, Brastianos PK, Burri S, Cahill D, Dunn IF, Gaspar LE, Gatson NTN, Gondi V, Jordan JT, Lassman AB, Maues J, Mohile N, Redjal N, Stevens G, Sulman E, van den Bent M, Wallace HJ, Weinberg JS, Zadeh G, Schiff D. Treatment for Brain Metastases: ASCO-SNO-ASTRO Guideline. *J Clin Oncol*. 2022;40(5):492-516. doi: 10.1200/JCO.21.02314. Epub 2021. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2022;40(12):1392. PMID: 34932393.
- 29) Weis LN, Coelho JC, Marks P, Geib G, Liedke P, Pereira R, ... & Azevedo S. P1. 36: Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastases in Brazil: Track: Advanced NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2016;11(10), S204-S205.
- 30) Xu M, Song K, Zhou Z, Yu Z, Lv Y, Xu H. Survival and prognostic factors in patients undergoing the resection of solitary brain metastasis from non-small cell lung cancer: a retrospective cohort study. *J Thorac Dis*. 2022;14(10):4113-4124. doi: 10.21037/jtd-22-1279. PMID: 36389303; PMCID: PMC9641336.

Tables

Table 1. Clinical and demographic description of the population

Variable	n (%)
Male sex	29 (43%)
Age (average $\pm$ SD)	60,9 ($\pm$ 10,7)
Tabaco exposure	45 (81%)
Years of scholarity	
< 8 years	31 (56.4%)
$\geq$ 8 years	24 (43.6%)
Preoperative KPS, median [IQR]	70% [30%]
Number of BM	
One	30 (54,5%)
Multiple	25 (45,5%)
Known primary cancer	13 (23,6%)
Histological type	
NSCLC	52 (94,5%)
SCLC	3 (5,5%)

Table 2. Distribution of patients according to GPA prognostic groups– n (%)

	GPA n:55	DS-GPA n:55	Lung-molGPA		Lung-GPA		
			NSCLC-A n:38	NSCLC-NA n:14	NSCLC-A n:38	NSCLC-NA n:14	SCLC n:3
0 – 1	6 (10,9%)	6 (10,9%)	4 (10,5%)	3 (21,4%)	4 (10,5%)	3 (21,4%)	0%
1,5 – 2	36 (65,6%) *	28 (50,9%)	22 (57,9%)	8 (57,1%)	22 (57,9%)	6 (42,9%)	0%
2,5 – 3	8 (14,5%) *	16 (29,1%)	12 (31,6%)	3 (21,4%)	12 (31,6%)	2 (14,3%)	3 (100%)

3,5 – 4	5 (9,1%)	5 (9,1%)	0	N/A	0	3 (21,4%)	0%
---------	----------	----------	---	-----	---	-----------	----

* on GPA the intermediate groups 1.5 – 2.5 points and 3 points.

Abbreviations: A: adenocarcinoma; NA: non-adenocarcinoma; N/A: not applied

Table 3. Post operative course

Variable	n (%)
Post operative KPS (median [IQR])	70% [40%]
Variation of KPS	
Decrease	20 (36.4%)
Unaltered	16 (29.1%)
Increased	19 (34.5%)
Chemotherapy	31 (57%)
Radiotherapy (WBRT)	28 (50.9%)
Complications	11 (20%)
Surgical wound infection	6 (10.9%)
CSF fistula	3 (5.5%)
Hydrocephalus	2 (3.6%)
Intraparenchymal hematoma	2 (3.6%)
Second surgery for tumor resection	5 (9.1%)
Time after index surgery in months (avg±sd)	14.3 (±14.4)
Survival in months (avg±sd)	9.3 (±12.0)
Survival in days (avg±sd)	279 (±360)

Table 4. Median survival in months (IQR) according to GPA groups.

	GPA	DS-GPA	Lung-molGPA		Lung-GPA		
			NSCLC-A	NSCLC-NA	NSCLC-A	NSCLC-NA	SCLC
0 – 1	2.7 (6.5)	2.7 (6.5)	8.5 (16.7)	7.3 (4.1)	8.5 (16.7)	7.3 (4.1)	-
1,5 – 2	5.7 (8.2) *	4.3 (5.3)	7.1 (7.5)	3.0 (2.5)	7.1 (7.5)	2.5 (2.5)	-
2,5 – 3	5.0 (6.2) *	9.6 (8.7)	6.7(12.8)	12.1 (14.4)	6.7(12.8)	8.4 (6.0)	4 (1.5)
3,5 – 4	20.7 (13.5)	20.7 (13.5)	-	-	-	12.1 (14.4)	-

* on GPA the intermediate groups 1.5 – 2.5 points and 3 points.

A: adenocarcinoma; NA: non-adenocarcinoma

Table 5. Multivariate logistic regression for risk of death for patients with BM submitted to surgical resection.

Variable	OR	IC 95%	p
Sex	1.464	0.770 – 0.785	0.245
DS-GPA*			0.006
0 – 1	8.351	2.195 – 31.764	0.002
1,5 – 2	6.277	2.068 – 19.046	0.001
2,5 – 3	3.498	1.122 – 10.909	0.031
Changes on KPS†			0.003
Decrease	0.344	0.156 – 0.759	0.008
Unaltered	1.433	0.645 – 3.184	0.377

*Reference category: GPA 3,5-4

†Reference category: Improved KPS

Figures

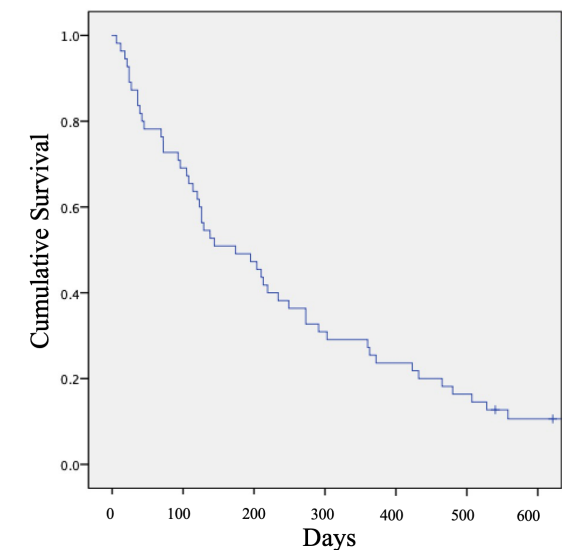


Figure 1. Survival curve on Kaplan-Meier model for survival in 18 months – axis x in days

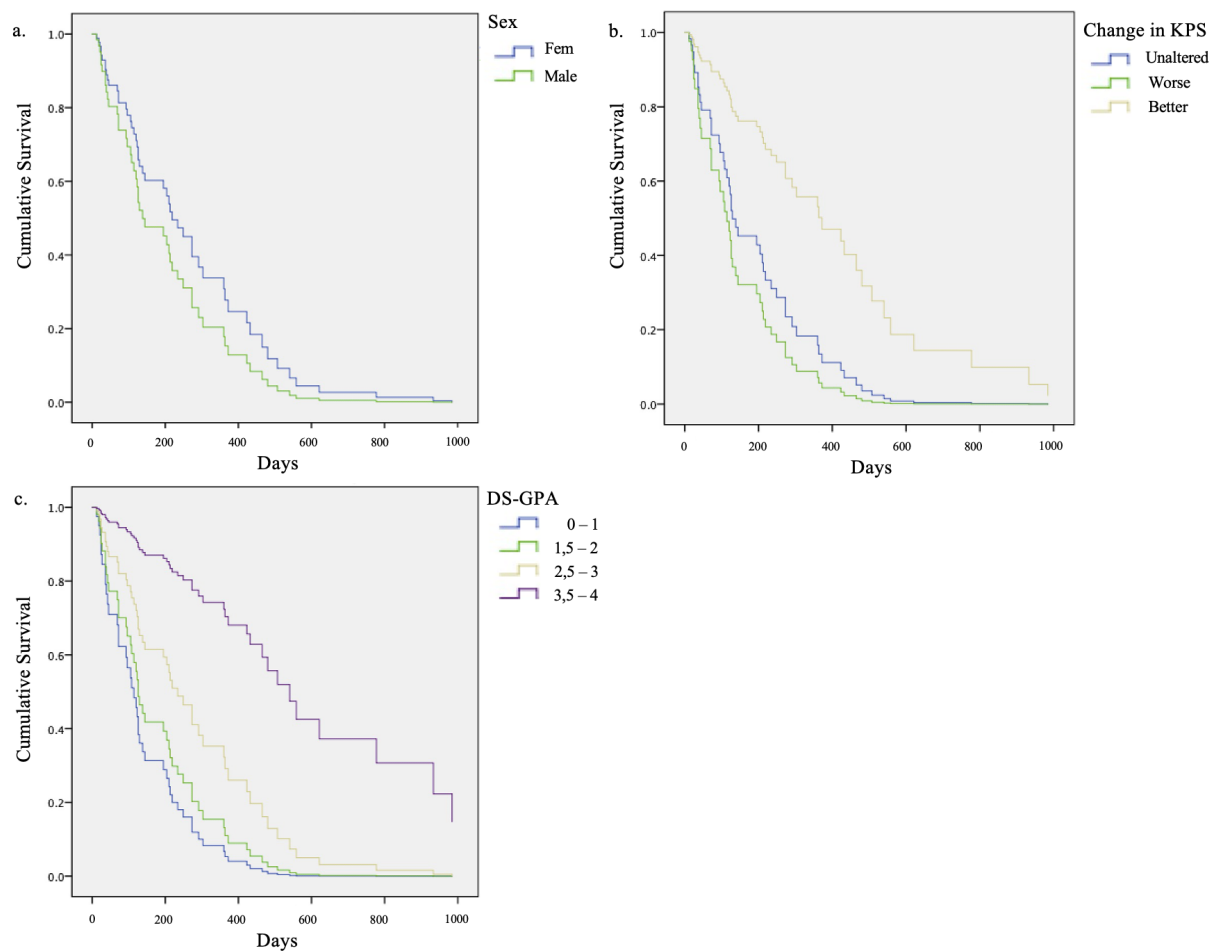


Figure 2. Survival curves on Cox model after multivariate logistic regression for sex (a) change in KPS (b) and DS-GPA (c) – axis x in days

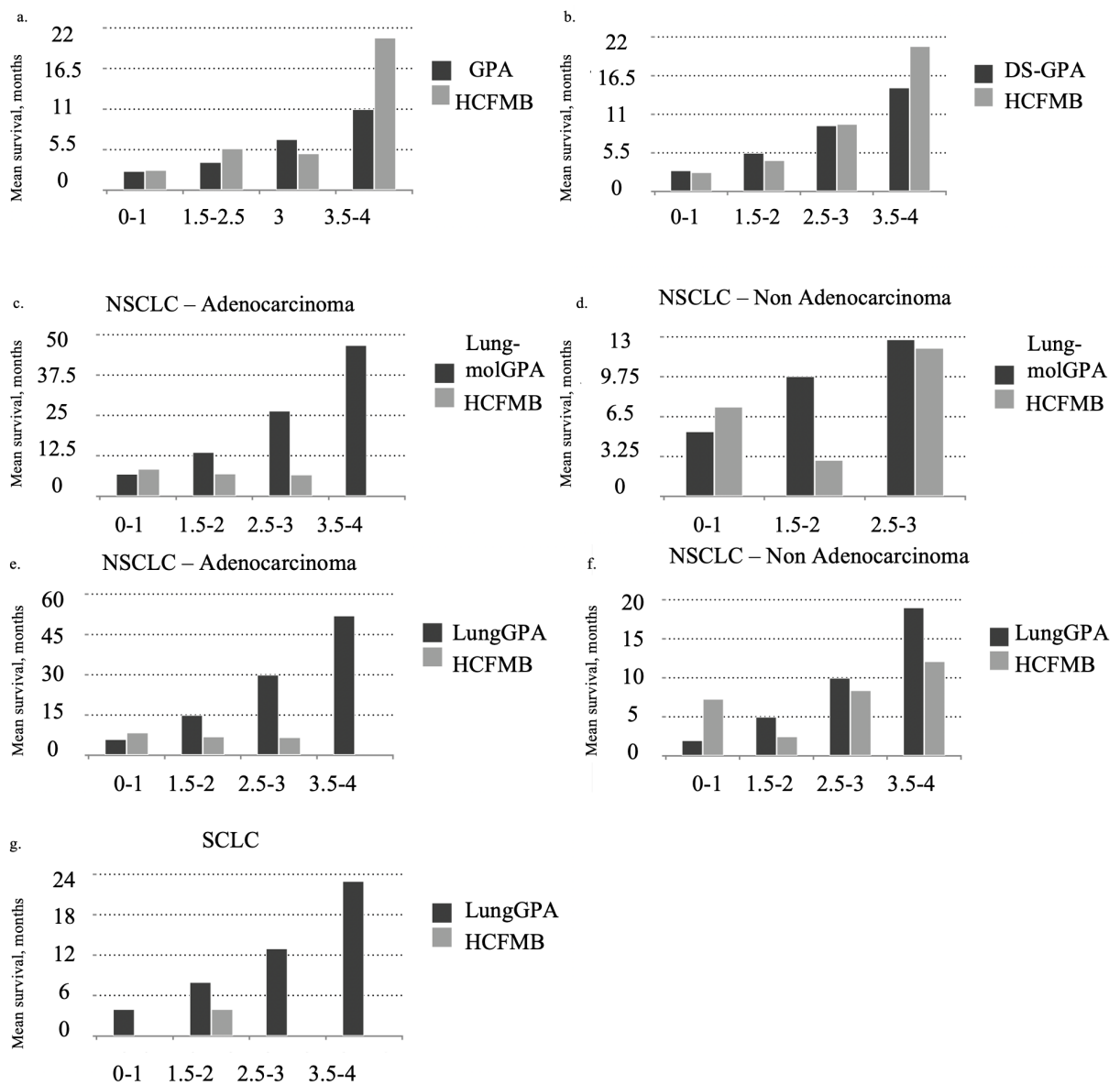
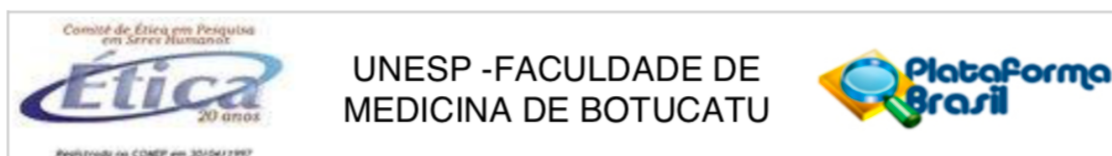


Figure 3. Survival by prognostic group compared to estimated survival by GPA (a), DS-GPA (b), Lung-molGPA (c, d) LungGPA (e-g)

ANEXOS

10. Anexos

10.1. Aprovação do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Sobrevida de pacientes submetidos a ressecção cirúrgica de metástases cerebrais de foco pulmonar em no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu

Pesquisador: FABIO PIRES BOTTA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 39824920.5.0000.5411

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.459.416

Apresentação do Projeto:

Metástases cerebrais estão entre os tumores intracranianos mais comuns. Cânceres de pulmão é o mais comum foco de metástases cerebrais. Propõe-se investigação sobre a evolução clínica dos pacientes com metástases cerebrais de câncer de pulmão em hospital terciário do Sistema

Único de Saúde (SUS).

Metodologia Proposta:

Desenho do estudo: coorte retrospectiva. População e amostra: pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos para diagnóstico ou tratamento de metástases cerebrais de foco primário pulmonar no ser-viço de Neurocirurgia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB UNESP) Período de inclusão: procedimento cirúrgico entre junho de 2012 e dezembro de 2019.

Critério de Inclusão:

1. Registro de procedimento cirúrgico sob o código de "trepanação para biop-sia", "craniotomia para biopsia encefálica", "craniotomia para retirada de tu-mor intracraniano" e "microcirurgia para tumor intracraniano". 2. Laudo anatomopatológico referente ao procedimento acima com descrição de: "adenocarcinoma metastático" ou "carcinoma metastático", com seus di-ferentes subtipos.

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

CEP: 18.618-970

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 4.459.416

Critério de Exclusão:

1. Descrição em laudo anatomopatológico de foco primário extra-pulmonar 2. Descrição em prontuário de neoplasia primária extra-pulmonar.

Metodologia de Análise de Dados:

Para determinar a distribuição dos dados, será utilizado o teste de Shapiro-Wilk ou de Kolmogorov-Smirnov, conforme o tamanho da amostra. O

teste de Mann-Whitney será usado para comparação de dois grupos independentes com dados não paramétricos. Para variáveis com distribuição

normal, será realizado o teste t de student para comparação dos grupos. Para comparar mais de 2 será utilizado o teste de Kruskal-Wallis seguido

do teste de Dunn para dados não paramétricos e o teste ANOVA seguido do teste de Bonferroni para dados paramétricos. Para estudar correlação

de variáveis será utilizado o teste de Spearman para dados não paramétricos e o teste de Pearson para dados paramétricos. As curvas de

sobrevida serão feitas segundo modelo de Kaplan-Meier para sobrevida geral e segundo o modelo de Cox com ajuste de co-variáveis. Diferenças

serão consideradas significantes com $p < 0,05$. Para as análises, será utilizado o software SPSS.

Objetivo da Pesquisa:

Investigar a sobrevida de pacientes portadores de metástases cerebrais de neoplasias pulmonares submetidos a procedimentos de ressecção ou biópsia para determinar marcadores clínicos de prognóstico na casuística do serviço de Neurocirurgia do HC-FMB.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Risco mínimo para saúde emocional caracterizado por identificação pessoal, porém todos os cuidados serão tomados a fim de manter a identidade

dos pacientes em sigilo, com apenas o pesquisador ciente dos dados completos.

Benefícios:

O conhecimento detalhado sobre a evolução clínica dos pacientes em serviço terciário do Sistema Único de Saúde permite elaboração de melhorias

Endereço: Chácara Butignolli, s/n	
Bairro: Rubião Junior	CEP: 18.618-970
UF: SP	Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1609	E-mail: cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 4.459.416

à assistência e melhor estimativa prognóstica individualizada ao paciente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de uma dissertação de mestrado do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia e Medicina Translacional, que investigará prontuários de 48 pacientes submetidos a ressecção cirúrgica de metástases cerebrais de foco pulmonar. O texto é bem escrito e trará contribuições acadêmicas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O pesquisador anexou todos os termos obrigatórios exigidos pelo CEP-FMB, a saber: (1) Folha de Rosto devidamente preenchida e assinada; (2) Projeto de pesquisa com cronograma; (3) TCLE em linguagem clara e na forma de convite; (4) Anuência do Superintendente do HC-FMB; (5) termo de anuência do EaP;

Recomendações:

Não há;

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise em REUNIÃO ORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVADO o Projeto de Pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO ORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, realizada em 07/12/2020, o Projeto de Pesquisa apresentado encontra-se APROVADO. O Pesquisador deverá enviar Relatório Final de Atividades ao final da pesquisa.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1647625.pdf	28/10/2020 16:35:37		Aceito

Endereço: Chácara Butignolli, s/n
Bairro: Rubião Junior **CEP:** 18.618-970
UF: SP **Município:** BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1609 **E-mail:** cep@fmb.unesp.br



UNESP -FACULDADE DE
MEDICINA DE BOTUCATU



Continuação do Parecer: 4.459.416

Outros	TermoDeAnuencialInstitucional.pdf	28/10/2020 16:35:13	FABIO PIRES BOTTA	Aceito
Outros	AnuenciaHcSipe3792020.pdf	28/10/2020 16:34:55	FABIO PIRES BOTTA	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinada.pdf	28/10/2020 16:32:42	FABIO PIRES BOTTA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	sobrevidamtxpulm.pdf	23/10/2020 11:28:42	FABIO PIRES BOTTA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tclemodelo.pdf	23/10/2020 10:50:58	FABIO PIRES BOTTA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 13 de Dezembro de 2020

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador(a))

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

CEP: 18.618-970

E-mail: cep@fmb.unesp.br