

# Metástase cerebral de carcinoma de endométrio

## Contribuições fisiopatológicas, diagnósticas e terapêuticas a propósito de um caso

Eberval Gadelha Figueiredo\*, Belarmino Fonseca Córdoba\*\*, Paulo Henrique Aguiar\*\*, José Augusto Buratini\*\*, Joaquim Vieira de Oliveira Jr.\*\*, José Marcus Rotta\*\*\*, Sérgio Rosemberg\*\*\*\*

Divisão de Clínica Neurocirúrgica do Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

### RESUMO

*As metástases cerebrais de carcinoma endometrial (CE) são incomuns – provavelmente em virtude do baixo tropismo de suas células pelo sistema nervoso central (SNC) – e poucos casos são descritos detalhadamente na literatura. Acredita-se que tumores mais invasivos e indiferenciados apresentem maior probabilidade de metastizarem. Embora a presença de uma lesão encefálica em uma paciente com CE seja altamente sugestiva de metástase, em razão de sua raridade, outros diagnósticos devem ser considerados. Por outro lado, a hipótese de metástase cerebral de CE deve ser considerada em casos em que não se identifica o foco primário. É possível que a expressão de receptores de progesterona, o gene HER-2/Neu e mutações no gene p53 estejam relacionadas à ocorrência de metástases centrais. A propósito de um caso, os autores discutem aspectos diagnósticos e terapêuticos e tentam contribuir para um melhor entendimento da fisiopatologia da doença.*

### PALAVRAS-CHAVE

*Carcinoma endometrial. Cirurgia. Gene HER-2/Neu. Metástases cerebrais. Progesterona. Gene p53.*

### ABSTRACT

***Brain metastasis from endometrial carcinoma – Contributions to pathophysiology, diagnosis and management. A case reported***

*Brain metastases from endometrial carcinoma (EC) are uncommon – presumably because EC belongs to the neurophobic group of cancers – and few cases were described. Probably most invasive and poorly differentiated tumors develop more oftenly brain metastasis. Although the diagnosis of a brain lesion in a patient with EC is highly probable, other diagnoses should be considered. Otherwise, brain metastasis of EC should be remembered when another primary site are not found. Mutations of the p53 tumor-suppressor gene, overexpression of the HER-2/Neu gene and expression of progesterone receptors could be correlated with the occurrence of brain metastasis. The authors report one case of EC brain metastasis, discuting diagnosis and treatment aspects and as well as its pathophysiology.*

### KEYWORDS

*Brain metastases. Endometrial carcinoma. Gene HER-2/Neu. Progesterone. Surgery. Gene p53.*

---

\* Médico Preceptor da Residência Médica de Neurocirurgia do HC-FMUSP.

\*\* Médico Assistente do Grupo de Tumores Encefálicos e Metastáticos – Departamento de Neurocirurgia HC-FMUSP.

\*\*\* Chefe do Grupo de Tumores Encefálicos e Metastáticos – Departamento de Neurocirurgia do HC-FMUSP.

\*\*\*\* Médico Assistente do Departamento de Patologia do HC-FMUSP.

## Introdução

O carcinoma endometrial (CE) é a neoplasia invasiva mais comum do aparelho genital feminino<sup>18</sup>, com uma prevalência estimada em 34 mil casos nos Estados Unidos, em 1996<sup>14</sup>. Dissemina-se localmente na maior parte das vezes, ocorrendo, porém, metástases, que mais freqüentemente atingem pulmões, ossos e fígado<sup>10</sup>. Metástases para sistema nervoso central (SNC) são extremamente raras e poucos casos têm sido descritos com detalhes na literatura<sup>7,12,17</sup>. Os fatores predisponentes para o desenvolvimento de metástases centrais não são conhecidos e pouco se sabe sobre os mecanismos de disseminação e o papel da exérese da lesão cerebral na sobrevida dos pacientes. Os autores descrevem um caso de metástase cerebral de adenocarcinoma endometrial em uma paciente de 63 anos, destacando aspectos fisiopatológicos e terapêuticos.

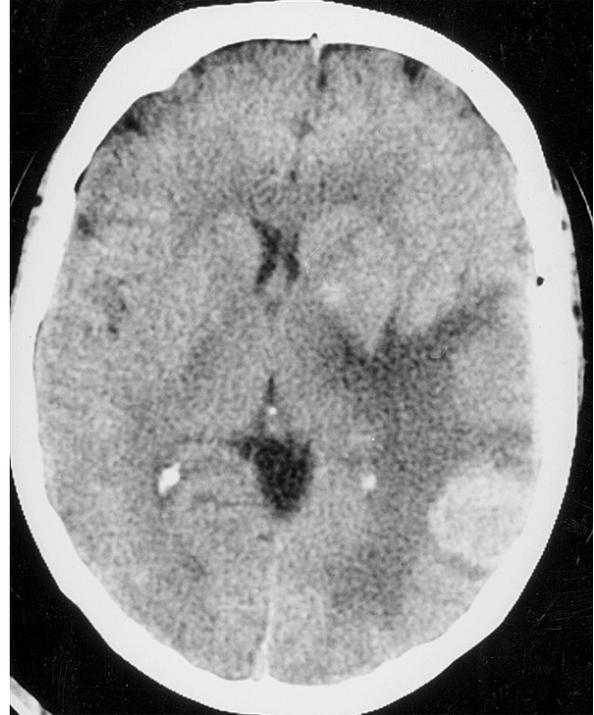
## Relato do caso

HP, 63 anos, branca, a uma semana da admissão apresentava queixas de cefaléia holocraniana, dificuldade para a fala e movimentação diminuída do dimídio corporal direito. Tinha antecedentes de cirurgia ginecológica (histerectomia, salpingectomia, ooforectomia e esvaziamento ganglionar ilíaco) para tratamento de adenocarcinoma endometrial com diferenciação escamosa (grau II), realizada em outro serviço, havia um ano. Na ocasião não foi evidenciado acometimento de cadeias ganglionares ilíacas internas e externas. Radioterapia pós-operatória foi realizada.

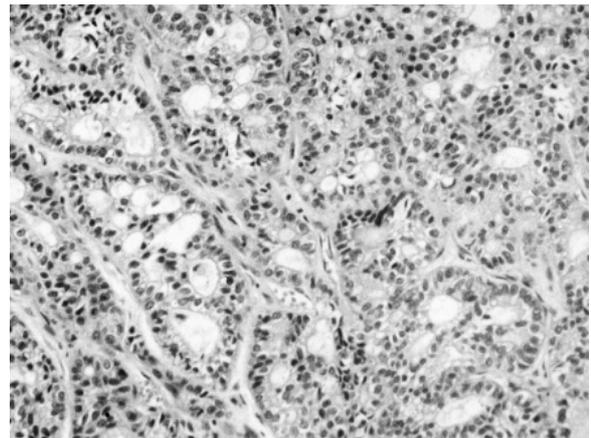
O exame físico não mostrou adeno ou visceromegalias. Toque retal e vaginal não evidenciaram invasão tumoral. O exame de mamas foi normal. Ao exame neurológico apresentava afasia de compreensão, hemiparesia direita com força muscular grau IV e papiledema bilateral. A radiografia simples de tórax não mostrou anormalidades e a ultrasonografia abdominal evidenciou adenomegalias paraaórticas.

A tomografia computadorizada (TC) axial de crânio mostrou lesão expansiva temporoccipital esquerda com captação regular de contraste e edema perilesional, determinando desvio das estruturas da linha mediana (Figura 1); o exame de ressonância magnética revelou lesão com hipossinal em T1 e hipersinal em T2, realçando após administração de gadolínio. Foi realizada craniotomia temporoccipital esquerda, obtendo-se ressecção total da lesão, que se mostrava pouco

sangrante, apresentava bom plano de clivagem e media cerca de 4 cm no maior diâmetro; o exame anatomo-patológico de congelação mostrou metástase de adenocarcinoma, resultado confirmado posteriormente pelo exame de parafina (Figura 2).



*Figura 1 – Corte axial de tomografia de crânio após injeção de contraste iodado mostrando lesão temporoccipital esquerda, córtico-subcortical, realçando homogêneo e determinando edema e desvio das estruturas da linha mediana.*



*Figura 2 – Lâmina corada com hematoxilina-eosina (magnificação original: 20 vezes) mostrando padrões glandulares bem definidos, revestidos por células epiteliais cubóides ou colunares, cujo diagnóstico definitivo foi de metástase de adenocarcinoma.*

Quatro meses depois a paciente evoluiu para óbito decorrente do acometimento sistêmico pela doença.

## Discussão

As metástases de tumores genitais femininos mais comuns para o SNC são oriundas de coriocarcinomas, que em algumas séries alcançam até 35% de todas as metástases encefálicas. Embora o CE seja uma das neoplasias mais comuns do aparelho genital feminino, as metástases para SNC são extremamente incomuns<sup>3</sup>. Kottke-Marchant e cols.<sup>12</sup> descreveram três casos e encontraram na literatura 21 outros, a maioria sem detalhes clínicos e patológicos; Wronski e cols.<sup>21</sup> encontraram apenas 12 casos adequadamente descritos. Até o momento, os autores conseguiram selecionar 37 casos.

Cormio e cols.<sup>7</sup> apontaram uma incidência de 0,9% de metástases centrais em pacientes com CE. Em séries que estudam primariamente metástases cerebrais, as metástases de CE totalizaram 0,8% dos casos<sup>12,13</sup>. Em estudos clínicos de pacientes com CE, somente 11 de 3.618 (0,3%) desenvolveram lesões secundárias em SNC<sup>12</sup>. Em séries de necrópsia, essa incidência atinge quase 3,0%<sup>12</sup>, indicando que a maioria destas lesões são assintomáticas.

É provável que a incidência extremamente baixa de metástases centrais de CE deva-se ao pouco tropismo de suas células pelo SNC, a exemplo do que ocorre com outras neoplasias, como câncer de próstata, glândulas endócrinas, sarcomas e várias neoplasias genitais. A razão para a pouca afinidade desses tumores está possivelmente relacionada à ausência de receptores específicos para as células tumorais no SNC<sup>15</sup>.

O CE se dissemina localmente pela pelve por via linfática<sup>10</sup>; menos freqüentemente dissemina-se por via hematogênica por órgãos distantes. Em estudos de necrópsia, metástases a distância ocorreram em 62% dos casos<sup>10</sup>. Os pulmões constituem o sítio mais comum (29%), vindo a seguir fígado, rins, baço e ossos<sup>3,21</sup>. Um padrão pouco habitual de disseminação para laringe<sup>16</sup>, esôfago<sup>13</sup> e peritônio<sup>12</sup> foi descrito. O acometimento do SNC pode decorrer da disseminação hematogênica de lesões secundárias pulmonares, a exemplo do que ocorre com outras neoplasias sistêmicas<sup>19</sup>. Na maioria dos casos a lesão é de localização supratentorial, contrariando a constatação de Délatre e cols.<sup>9</sup> de que a maioria das neoplasias pélvicas metastatizam para fossa posterior através do plexo venoso de Batson.

Embora o CE possa metastatizar para o SNC em fases precoces, mesmo em casos de tumores bem dife-

renciados<sup>7</sup>, os tumores em estágio clínico avançado, com invasão de estruturas vasculares e pobremente diferenciados, apresentam maior possibilidade de acometimento secundário do SNC<sup>7</sup>. Cormio e cols.<sup>7</sup> encontraram uma proporção maior de doença avançada em pacientes com metástases cerebrais quando comparados a pacientes sem metástases (50% contra 16%), o mesmo ocorrendo em relação ao grau de diferenciação (60% de tumores mal diferenciados contra 23% de tumores com bom grau de diferenciação). As recidivas apresentaram maior probabilidade de originar metástases (6%) que a doença progressiva (3%). Em pacientes com doença recorrente a distância, essa taxa sobe para 30%.

Tem sido demonstrado que altos níveis de receptores de progesterona e estrógenos estão relacionados diretamente com melhor diferenciação, menor invasão miometrial e menos metástases nodais<sup>8,22</sup>. Assim, pacientes cujos tumores expressam receptores de estrógeno e progesterona podem apresentar menor risco de metástases centrais. Dez por cento dos CEs expressam o gene HER-2/Neu<sup>1</sup>. Vinte e sete por cento de mulheres com doença disseminada expressam este gene, enquanto apenas 4% de mulheres com doença localizada o apresentam<sup>1</sup>. Interessantemente, uma relação inversa entre a expressão de HER-2/Neu e receptores de progesterona tem sido evidenciada<sup>2</sup>. Por outro lado, poderiam ocorrer modificações celulares estruturais decorrentes da expressão do HER-2/Neu que facilitariam a disseminação do tumor, incluindo o implante de células neoplásicas no SNC.

Mutações no gene supressor de tumor p53 têm sido identificadas em CEs e estão associadas a estágio avançado, indiferenciação, ausência de receptores de progesterona e pior prognóstico<sup>15,11</sup>. No entanto, não existem estudos correlacionando diretamente a expressão de receptores de progesterona e de HER-2/Neu, assim como mutações em p53, com a ocorrência de lesões cerebrais.

A possibilidade de a lesão cerebral ser oriunda de outro foco primário que não o endométrio deve ser avaliada, considerando a ocorrência incomum da lesão e o fato de que, em muitos casos, nem o exame histopatológico nem a imunoistoquímica podem identificar inequivocamente o sítio primário<sup>4</sup>. Por outro lado, a hipótese de metástase de CE deve ser considerada em casos de lesão cerebral metastática de foco primário não identificado.

A ressecção cirúrgica é o tratamento de eleição para pacientes com lesões acessíveis e doença primária controlada. Não há evidências definitivas que apontem um efeito benéfico da irradiação cerebral pós-operatória<sup>6,20</sup>, embora Cormio e cols.<sup>7</sup> afirmem que a cirurgia seguida por radioterapia possa oferecer efeito paliativo.

A radioterapia é uma opção para pacientes com lesões múltiplas e/ou inacessíveis cirurgicamente<sup>19</sup>. A radioterapia estereotáxica, em razão de apresentar menos efeitos colaterais, pode representar uma boa alternativa terapêutica. A quimioterapia não tem efeitos comprovados e, pelo menos por enquanto, não é recomendada<sup>7</sup>.

## Conclusões

As metástases centrais de CE são extremamente incomuns e alguma controvérsia existe quanto à sua fisiopatologia e aos seus diagnóstico e tratamento. Embora não existam estudos sobre o papel da expressão de receptores de progesterona e do gene HER-2/Neu, além de mutações no gene p53, na ocorrência de metástases cerebrais, é possível que esta correlação exista.

Os autores recomendam considerar este diagnóstico em casos de sítios primários não identificados na avaliação inicial, inclusive com a utilização de citologia ou biópsia endometrial, quando necessárias. Contudo, deve ser lembrada a hipótese de outra neoplasia primária em pacientes com metástase cerebral e doença uterina identificada.

As controvérsias quanto à terapêutica e seu impacto no prognóstico somente serão esclarecidas quando mais casos forem somados à literatura.

## Referências

- BERCHUCKA, RODRIGUEZ G, KINNEY RB: Overexpression of HER-2/Neu in endometrial cancer is associated with advanced stage disease. *Am J Obstet Gynecol* 164:15-21, 1991.
- BIGSBY RM, LI AX, BOMALASKI F, STEHMAN FB, LOOK KY, Sutton GP: Immunohistochemical study of HER-2/Neu, epidermal growth factor receptor, and steroid receptor expression in normal and malignant endometrium. *Obstet Gynecol* 79:95-100, 1992.
- BORING CC, SQUIRES TS, TONG T: Cancer statistics. *CA* 42:19-40, 1992.
- BREZINKA CH, FEND F, HUTER O, PLATTNER A: Cerebral metastasis of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 38:278-81, 1990.
- BUR ME, PERLMAN C, EDELMAN L, FEY E, ROSE PG: p53 Expression in neoplasms of the uterine corpus. *Am J Clin Pathol* 98:81-7, 1992.
- BURT M, WRONSKI M, ARBIT E, GALICICH Jh: Resection of brain metastases from non-small-cell lung carcinoma. Results of therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 103:399-411, 1992.
- CORMIO G, LISSONI A, LOSA G, ZANETTA G, PELLEGRINO A, MANGIONI C: Brain metastases from endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 61:40-3, 1996.
- CREASMAN WT: Prognostic significance of hormone receptors in endometrial cancer. *Cancer* 71: Suppl: 1467-70, 1993.
- DÉLATRE JY, KROL G, THALER HT, POSNER JB: Distribution of brain metastases. *Arch Neurol* 168:100-1, 1988.
- HENRIKSEN E: The lymphatic dissemination in endometrial carcinoma. A study of 188 necropsies. *Am J Obstet Gynecol* 123:570-6, 1975.
- KOHLER MF, BERCHUCKA, DAVIDOFF AM: Overexpression and mutation of p53 in endometrial carcinoma. *Cancer Res* 52:1622-7, 1992.
- KOTTKE-MARCHANT K, ESTES MI, NUNEZ C: Early brain metastases in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 41:67-73, 1991.
- NAKANO KK, SCHOENE WC: Endometrial carcinoma with predominantly clear cell pattern with metastases to the adrenal, posterior mediastinum and brain. *Am J Obstet Gynecol* 122:529-30, 1975.
- PARKER SL, TONG T, BOLDEN S, WINGO PA: Cancer statistics 1996. *CA Cancer J Clin* 46:5-27, 1996.
- PAULI BU, AUGUSTIN-VOSS HS, EL-SABBAN M, JOHNSON RC, Hammer DA: Organ preferences of metastasis. The role of endothelial cell adhesion molecules. *Cancer Metastasis Rev* 9:175-90, 1990.
- RITCHIE WW, MESSMER JM, WHITLEY DP, GOPELRUND DR: Uterine carcinoma metastatic to the larynx. *Laryngoscope* 95:97-8, 1985.
- SALIBI BS, BELTAOS E: Endometrial adenocarcinoma with cerebral metastasis and subdural ossification. *Wis Med J* 71:255-8, 1973.
- SILVERBERG E, BORING CC, SQUIRES TS: Cancer Stat 40:9-23, 1990.
- WRIGHT DC, DELANEY TF, BUCKNER JC: Treatment of metastatic cancer to the brain. In De VITA VT Jr, HELLMAN S, Rosenberg SA (eds). *Cancer: Principles and practice of Oncology* Ed 4. Philadelphia, Lippincott, 1993, pp. 2170-86.
- WRONSKI M. The outcome of surgical treatment of brain metastases from lung cancer. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience 1974-1989. Tese (Doutorado). Medical Research Centre of Polish Academy of Science, Warsaw, Polônia, 1992.
- WRONSKI M, ZAKOWSKI M, ARBIT E, HOSKINS WJ, GALICICH JH: Endometrial cancer metastasis to brain: report of two cases and a review of the literature. *Surg Neurol* 39:355-9, 1993.
- ZAINO RJ, SATYASWAROOP PG, MORTEL R: The relationship of histologic and histochemical parameters to progesterone receptor status in endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 16:196-208, 1983.

Original recebido em janeiro de 2000

Aceito para publicação em março de 2000

### Endereço para correspondência:

Eberval Gadelha Figueiredo

Rua Alves Guimarães, 485 – ap. 141 – Pinheiros

CEP 05410-000 – São Paulo, SP