

METÁSTASES INTRARRAQUIDIANAS DE GLIOBLASTOMA MULTIFORME SUPRATENTORIAL DA INFÂNCIA

Relato de caso

Patricia Imperatriz Porto Rondinelli¹, Carlos Alberto Osório Martinez²

RESUMO - Relatamos o caso de uma menina de onze anos de idade com glioblastoma multiforme na região têmporo-parietal direita, completamente ressecado cirurgicamente, submetida a radioterapia craniana pós-operatória. Houve recaída três meses após, em topografia distante do sítio primário, na porção caudal do canal raquidiano. Após, ocorreu evolução rápida para o óbito. A propósito desse caso, discutimos nossa experiência quanto à conduta nesses tumores e a literatura sobre o assunto.

PALAVRAS-CHAVE: glioblastoma multiforme, metástase intrarraquidiana.

Spinal cord metastatic glioblastoma multiforme of childhood: case report

ABSTRACT - We report the case of an eleven years-old girl with a right temporo-parietal glioblastoma multiforme. The tumor was totally resected on neurosurgery, and cranial radioteraphy was applied at next. The tumor recurred three months later, far from primary site, in the caudal portion of the spinal canal. Death occurred in less than one month later. Taking into account the data of this case, we discuss our experience in the management of such tumors and the literature on the subject.

KEY WORDS: glioblastoma multiforme, spinal metastasis.

Os gliomas malignos do sistema nervoso central (SNC) compreendem lesões de alta agressividade clínica na infância e infelizmente as medidas de terapêutica atuais tais como a neurocirurgia, a radioterapia local e a quimioterapia, apesar de aumentarem a sobrevida, parecem não alterar a evolução fatal. Apesar do tratamento, nos glioblastomas multiformes a recaída é esperada no local primário da manifestação dentro de um curto período de tempo. Descreveremos um caso incomum de uma paciente com glioblastoma multiforme supratentorial operado, com margens cirúrgicas livres à ressecção, submetida a radioterapia local, com recaída no canal espinal, descoberta através de clínica exuberante e imagem tumoral de T10 a L3, sem recaída concomitante no sítio primário.

CASO

Menina de 11 anos, admitida em novembro de 2000 no Hospital do Câncer, com queixa de vômitos e cefaléia

há 96 horas e alteração do comportamento nas últimas 24 horas. Ao exame físico, apresentava-se sonolenta e confusa, com Glasgow 14. Horas após a admissão, houve piora do nível de consciência. A tomografia de crânio revelou processo expansivo na região têmporo-parietal direita, heterogêneo, hipercaptante de contraste e com desvio importante da linha média. Foi submetida a cirurgia no dia da admissão hospitalar, após assinatura de consentimento informado pelos pais. Foi feita ressecção total da lesão. A análise histopatológica revelou tratar-se de um glioblastoma multiforme, com índice de proliferação celular de 24%. O controle tomográfico pós-operatório mostrou ausência de lesão residual. A paciente evoluiu com sequelas, destacando-se a hemiparesia esquerda. A paciente foi submetida a radioterapia craniana em dezembro de 2000, recebendo 60 cGy na topografia da neoplasia primária. Em abril de 2001, a paciente apresentou quadro algico na região lombar e perda progressiva do controle esfíncteriano, sendo constatada ao exame de ressonância magnética uma lesão captante de contraste, que se estendia de T10 a L3, com espessamento da cauda equina (Fig 1). Não ocorreu recaída no sítio primário supra-

Hospital do Câncer, São Paulo SP, Brasil: ¹Médica Assistente, Departamento de Pediatria; ²Médico Neurologista Infantil, Departamento de Pediatria.

Recebido 3 Setembro 2001, recebido na forma final 28 Fevereiro 2002. Aceito 4 Março 2002.

Dra. Patricia Imperatriz Porto Rondinelli - Hospital do Câncer - Rua Professor Antônio Prudente 212 - 01509-900 São Paulo SP - Brasil. FAX: 11 3272 5088. E-mail: patrondinelli@aol.com

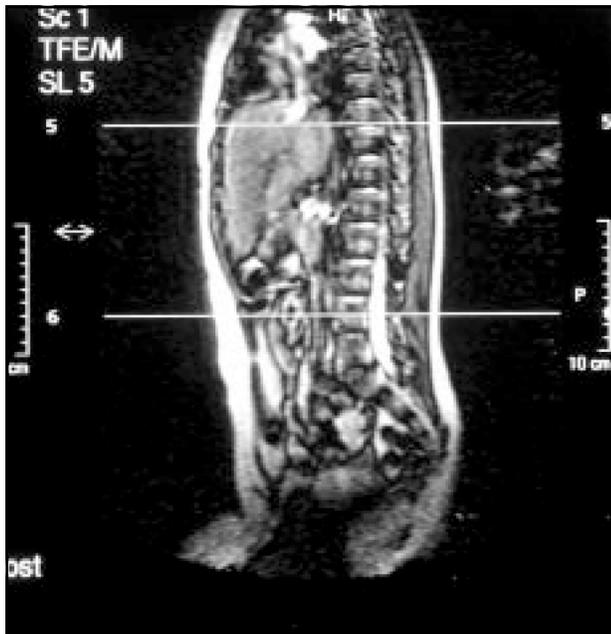


Fig 1. Extensa lesão contrastada, estendendo-se de T10 a L3.

tentorial, fato demonstrado pela tomografia de crânio normal, no mesmo período da recaída na região lombar. Iniciada corticoterapia e radioterapia na dose de 45 cGy em coluna espinal, mas houve progressão rápida do quadro. A paciente faleceu, antes do término da terapêutica proposta, em maio de 2001.

DISCUSSÃO

Na população pediátrica, os gliomas malignos graus III e IV pela classificação da Organização Mundial de Saúde (WHO) são consideradas neoplasias raras e compreendem basicamente os astrocitomas anaplásicos (AA) e os glioblastomas multiformes (GBM), respectivamente. Os gliomas malignos constituem aproximadamente 10% de todas as neoplasias de SNC na infância e podem situar-se em qualquer localização, porém são mais comuns no compartimento supratentorial^{1,2}. Histologicamente, os GBM apresentam núcleos pleomórficos, hiper celularidade acentuada, figuras mitóticas e marcada proliferação endotelial³. Muitos patologistas seguiam o critério de Ringertz para diferenciar AA dos GBM, baseados no fato de que os GBM apresentariam algum grau de necrose. A classificação da WHO atualmente utiliza o critério anaplasia, ao invés da presença ou ausência de necrose, na diferenciação entre ambos, tendo o GBM maior anaplasia que o AA. Em linhas gerais, o crescimento destas lesões se faz de forma infiltrativa e agressiva, tendendo a se disseminar nas regiões adjacentes do cérebro e, preferencialmente, ao longo da substância branca do SNC⁴.

O quadro clínico dos gliomas malignos depende da topografia da neoplasia e da sua proximidade com estruturas vitais. O caso clínico apresentado iniciou sua sintomatologia por quadro de cefaléia e vômitos, que caracteristicamente compõem parte da tríade da hipertensão intracraniana, que está quase sempre presente nas lesões expansivas supratentoriais³.

O GBM é considerado uma neoplasia rara em pacientes menores que 30 anos e, quando ocorre na infância, comumente atinge crianças na primeira década de vida. Há discreto predomínio do sexo masculino, em uma proporção de 1,5:1⁵⁻⁷. O tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico geralmente é curto, a agressividade do GBM podendo ser notada pela rapidez da instalação dos sintomas, pelo grau de hipertensão craniana e de deterioração clínica, como na nossa paciente que foi admitida com necessidade de intervenção terapêutica de urgência. O Mib-1, ou seja, o índice de proliferação celular, que mede a taxa de proliferação de uma lesão, ou seja, a sua fração de crescimento, no caso em discussão foi extremamente alto, com valor de 24%, valor este compatível com lesões extremamente agressivas⁸.

Apesar da ressecção cirúrgica, a recorrência da lesão é esperada em prazo curto, e em 95% dos casos, e no sítio primário⁹. Apesar da cirurgia radical nem sempre melhorar a qualidade de vida de muitos pacientes, pode aumentar a duração da sobrevivência para alguns deles. Sem tratamento além da biópsia, estatisticamente, 95% dos pacientes morreriam em 3 meses¹⁰. Há muitos defensores da ressecção cirúrgica, alegando que ela fornece material diagnóstico, diminui os sintomas atuais e atrasa a evolução dos sintomas tardios, contribui para a remoção de áreas pobremente oxigenadas auxiliando a radioterapia, remove áreas pobremente vascularizadas que podem prejudicar a terapia sistêmica e, finalmente, remove maior quantidade de células neoplásicas, que podem se tornar resistentes ao tratamento habitual¹¹⁻¹³. Há vários relatos na literatura em que um glioma de baixo grau, ou seja, graus I e II da classificação WHO, possa evoluir para um glioma de alto grau; essa transição é acompanhada de marcado acréscimo no comportamento maligno da lesão. Histologicamente, as maiores diferenças são o aumento da celularidade e a presença de maior atividade mitótica, implicando em uma maior atividade proliferativa. As anormalidades moleculares que acompanham esta transformação maligna podem ser simplificadas em um esquema envolvendo p16, complexo Cdk4/ciclina D1 e a proteína Rb, que parecem estar implicados em até 50% dos GBM. Outra alte-

ração encontrada em 60 a 95% dos GBM é a perda do cromossomo 10¹⁴.

A radioterapia é a opção terapêutica mais relacionada ao aumento da sobrevida e é recomendada para todos os pacientes com GBM acima de 3 anos de idade, independentemente do grau de ressecção¹⁵. Alguns autores tentaram associar o uso de certas drogas concomitantemente à radioterapia para, potencializar seu efeito. Entretanto, nenhuma droga mostrou-se capaz de influenciar decisivamente o prognóstico até o presente¹⁶⁻¹⁸. A dose de radioterapia necessária aos astrocitomas malignos é extremamente alta, cerca de 5400 a 6000 rads. Pouco ou nenhum benefício tem sido demonstrado com o uso de radioterapia em topografia de neuroeixo nos GBM. A radioterapia crânio-espinal só deve ser indicada nos casos de disseminação comprovada ao longo do canal espinal e sua indicação, geralmente, é mais paliativa do que curativa.

Topograficamente, os GBM predominam na região supratentorial, mais frequentemente nos lobos temporal (32%), frontal (31%), fronto-parietal (11%), parietal (10%), têmporo-parietal (7%) e regiões occípito-parietais (5%)^{5,19}. O GBM é incomum na região do terceiro ventrículo e raramente ocorre na fossa posterior¹⁰. A topografia inicial do GBM na região têmporo-parietal, no caso aqui discutido é habitual, mas a recaída longe do sítio primário e, principalmente, a recaída no canal raquidiano, poderia até ser uma forma de progressão natural da doença se o óbito não fosse tão precoce. A recaída isolada em topografia intrarraquidiana é extremamente rara, principalmente na ausência de lesão simultânea no sítio primário. Muito provavelmente, ocorreu disseminação líquórica para o canal raquidiano, durante o tratamento da neoplasia supratentorial. Embora não tenhamos avaliado o neuroeixo ou realizado a punção líquórica ao diagnóstico, questionamos se seja verdade que um GBM não afete o neuroeixo, ou que a presença de células neoplásicas no líquido não seja uma indicação de radioterapia do canal espinal.

O tratamento da recorrência pode incluir uma nova abordagem cirúrgica, se possível, e ela pode aumentar a sobrevida, principalmente em pacientes com importante efeito de massa. Após a reabordagem cirúrgica, a sobrevida média dos GBM foi de 19 a 36 semanas em algumas séries^{9,20}. Após a recorrência de um GBM, a sobrevida varia 36 a 37 semanas^{9,19}. Há grupos que utilizam multimodalidades de tratamento e relatam uma sobrevida maior nos GBM, mas nenhuma modalidade mostrou real eficácia

quanto à sobrevida²⁰. Nas recorrências, também podem ser avaliadas as possibilidades de complementação radioterápica com outras medidas, como a braquiterapia ou a radiocirurgia para lesões de dimensões reduzidas.

A braquiterapia utiliza o iodo 125 e pode aumentar a sobrevida; a média observada com braquiterapia nos GBM foi de 52 semanas²¹. Em outra série, os benefícios da braquiterapia mostraram aumento na sobrevida média de 28 para 41 semanas nos GBM²². Não temos experiência com braquiterapia neste tipo de neoplasia. A radiocirurgia tem seu uso limitado aos tumores pequenos, menores que 3 cm²³.

Vários agentes quimioterápicos estão sendo testados, ainda sem um benefício evidente na sobrevida dos GBM, tais como carboplatina, cisplatina, etoposide, procarbazina, fluouracil, tioguanina²⁴⁻³⁰. A quimioterapia tem um papel relativo nos gliomas malignos. Algumas drogas quimioterápicas tais como o BCNU têm-se mostrado mais efetivas³⁰. A utilização da temozolamida parece melhorar a qualidade de vida destes pacientes, mas ainda há necessidade de maiores investigações²⁹. Estudos usando temozolamida e procarbazina, nos GBM recorrentes, mostraram melhor sobrevida livre de progressão de doença de 21% para o grupo da temozolamida versus 8% para o grupo da procarbazina ($p=0,008$); a sobrevida global em 6 meses, neste estudo, foi 60% versus os 44% citados na literatura²³. Em outro estudo, todos os gliomas anaplásicos foram operados e irradiados concomitantemente com a utilizados de hidroxiuréia oral; foram posteriormente randomizados para receber 8 ciclos de BCNU versus ciclos com procarbazina, lomustine, vincristina (PCV); a sobrevida em pacientes com GBM não apresentou benefícios com nenhum dos esquemas quimioterápicos utilizados (média de 57 semanas de sobrevida para o grupo que recebeu BCNU e de 50 semanas para o grupo que recebeu o esquema PCV)⁹.

O óbito da nossa paciente ocorreu 6 meses após o diagnóstico. A sobrevida dos portadores de GBM é extremamente baixa, cerca de 3 a 6% destes pacientes estarão vivos após decorridos 5 anos²⁸. Futuramente, a terapia gênica, a imunoterapia (através do uso de citoquinas tais como interferon, fator de necrose tumoral, e interleucina), linfócitos ativados, anticorpos mono e policlonais e os inibidores da angiogênese estarão provavelmente fazendo parte da rotina de tratamento dos pacientes com gliomas malignos, sobretudo dos GBM, que atualmente apresentam sobrevida muito curta²⁷.

REFERÊNCIAS

1. Campbell JN, Pollack IF, Martinez AJ, et al. High-grade astrocytomas in children: radiologically complete resection is associated with an excellent long-term prognosis. *Neurosurgery* 1996;38:258-264.
2. Winger MJ, MacDonald DR, Cairncross JG, et al. Supratentorial anaplastic gliomas in adults: the prognostic importance of extent of resection and prior low-grade glioma. *J Neurosurg* 1988;68:684-688.
3. Rorke LB, Gilles FH, Davis RL, et al. Revision of the World Health Organization classification of brain tumors for childhood brain tumors. *Cancer* 1992;56:1869-1886.
4. Salzman M. Glioblastoma and malignant astrocytoma. In Kaye AH, Laws ER Jr. *Brain tumors: an encyclopedic approach*. New York: Churchill-Livingstone, 1995: 449-477.
5. Wiltshire RN. Comparative genetic patterns of glioblastoma multiforme: potential diagnostic tool for tumor classification. *Neuro-Oncol* 2000;2:164-173.
6. Levin VA, Ashby LS, Shapiro WR, et al. Phase II study of 6-thioguanine, procarbazine, dibomolulcitol, lomustine and vincristine chemotherapy with radiotherapy for treating malignant glioma in children. *Neuro-Oncol* 2000;2:22-28.
7. Burger PC. Classification and biology of brain tumors. In Youmans JR (ed). *Neurological surgery: a comprehensive reference guide to the diagnosis and management of neurosurgical problems*. Philadelphia: Saunders, 1990: 2906-2999.
8. Huang F, Kanno H, Yamamoto I, et al. Correlation of clinical features and telomerase activity in human gliomas. *J Neuro-Oncol* 1999;43:137-142.
9. Walker MD, Alexander E, Hunt WE, et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic glioma: a cooperative clinical trial. *J Neurosurg* 1978;49:333-343.
10. Shapiro S, Mealey J, Sartorius C, et al. Radiation-induced intracranial malignant gliomas. *J Neurosurg* 1993;71:77-82.
11. Packer RJ, Vezina G. Pediatric glial neoplasms including brain-stem gliomas. *Semin Oncol* 1994;21:260-272.
12. Laws ER, Taylor WF, Clifton MB, et al. Neurosurgical management of low-grade astrocytoma of the cerebral hemispheres. *J Neurosurg* 1984;61:665-673.
13. Wisoff JH, Boyet J, Brandt K, et al. Neurosurgical management and influence of extent of resection on survival in pediatric high-grade astrocytomas: a report of the CCG 945. *J Neurosurg* 1993;78:344.
14. Warr T, Ward S, Burrows J, et al. Identification of extensive genomic loss and gain by comparative genomic hybridisation in malignant astrocytoma in children and young adults. *Genes, Chromosomes & Cancer* 2001;31:15-22.
15. Tribius S. ATM protein expression correlates with radioresistance in primary glioblastoma cells in culture. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:511-523.
16. Mirabell R, Mornex F, Greiner R, et al. Accelerated radiotherapy, carbogen, and nicotinamide in glioblastoma multiforme: report of European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 22933. *J Clin Oncol* 1999;17:3143-3149.
17. Sneed PK, Russo C, Scharfen CO, et al. Long-term follow-up after high-activity 125I brachytherapy for pediatric brain tumors. *Pediatr Neurosurg* 1996;24:314-322.
18. Fischer BJ, Scott C, Macdonald DR, et al. Phase I study of topotecan plus cranial radiation for glioblastoma multiforme: results of radiation therapy oncology group trial 9507. *J Clin Oncol* 2001;19:1111-1117.
19. Dropcho EJ, Wisoff JH, Walker RW, et al. Supratentorial malignant gliomas in childhood: a review of fifty cases. *Ann Neurol* 1987;22:355-364.
20. Daumas-Duport C, Schetihauer B, O'Fallon J, et al. Grading of astrocytomas: a simple and reproducible method. *Cancer* 1988;62: 2152-2165.
21. Salzman M. Glioblastoma and malignant astrocytoma. In Kaye AH, Laws ER Jr (eds). *Brain tumors: an encyclopedic approach*. New York: Churchill Livingstone, 1995:449-477.
22. Frenay M, Lebrun C, Lonjon M, et al. UP-front chemotherapy with fotemustine/cisplatin/etoposide regimen in the treatment of 33 non-resectable glioblastomas. *Eur J Cancer* 2000;36:1026-1031.
23. Osoba D, Brada M, Yung WKA, et al. Health-related quality of life in patients treated with temozolomide versus procarbazine for recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2000;18:1481-1491.
24. van der Bent MJ, Pronk L, PSillevis PAE, et al. Phase II study of weekly dose-intensified cisplatin chemotherapy with oral etoposide in recurrent glioma. *J Neuro-Oncol* 1999;44:59-64.
25. Meyers CA, Hess KR, Yung WKA, Levin VA. Cognitive function as a predictor of survival in patients with recurrent malignant glioma. *J Clin Oncol* 2000;18:646-650.
26. Hess KR. Extent of resection as a prognostic variable in the treatment of gliomas. *J Neuro-Oncol* 1999;42:227-231.
27. Pollack IF. The role of surgery in pediatric gliomas. *J Neuro-Oncol* 1999;42:271-288.
28. Rafel C. Molecular biology of pediatric brain tumors. In *Encyclopedia of Cancer Vol 1: The molecular basis of neurosurgical disease*. New York: Academic Press, 1997: 100-105.
29. Prados MD, Scott C, Curran WJ, et al. Future directions in the treatment of malignant gliomas with temozolomide. *Semin Oncol* 2001;27(Suppl):41-46.
30. Kraus JA. Molecular genetic alterations in glioblastomas with oligodendroglial component. *Acta Neuropathol* 2001;101:311-320.