Gliossarcoma: um desafio clínico e terapêutico

Gliosarcoma: a clinical and therapeuctic challenge

Sibele Klitzke[1], Luis Alberto Schlittler[2], Nicolas Lazaretti[2], Rodrigo Ughini Villarroel[2], Viviane Weiller Dallagasperina[3], Nério Azambuja[4]

RESUMO

O Gliossarcoma (GSa) é uma neoplasia primária rara do sistema nervoso central, caracterizada por padrão histológico bifásico que inclui os componentes glial e sarcomatoso. Os autores relatam o caso de um paciente masculino, de 49 anos de idade, que apresentou cefaleia como manifestação clínica predominante. O diagnostico foi suspeitado devido à arquitetura microscópica e confirmado pelo estudo imuno-histoquímico. Na terapêutica, foi submetido à craniotomia com microcirurgia para ressecção do tumor e tratamento radioterápico complementar. Dados epidemiológicos, histogênese e achados frequentes em exames de imagem são discutidos, assim como o tratamento e prognóstico.

UNITERMOS: Tumores Cerebrais, Gliossarcoma, Glioblastoma Multiforme, Histogênese, Sobrevida.

ABSTRACT

The gliosarcoma (GSA) is a rare primary neoplasm of the central nervous system characterized by a biphasic histological pattern that includes the glial and sarcomatous components. Here the authors report the case of a 49-year-old male patient who presented headache as predominant clinical manifestation. The diagnosis was suspected on account of microscopic architecture and confirmed by immunohistochemical study. The patient underwent craniotomy with microsurgery for tumor resection and additional radiotherapy. Epidemiological data, histogenesis and common findings on imaging are discussed, as well as treatment and prognosis.

KEYWORDS: *Brain Neoplasms, Gliosarcoma, Multiform Glioblastoma, Histogenesis, Survival.*

INTRODUÇÃO

O gliossarcoma (GSa) é um raro tumor maligno primário do sistema nervoso central, que apresenta células gliais neoplásicas em associação com elementos sarcomatosos com células fusiformes (1, 2). Trata-se de uma neoplasia altamente agressiva, mais prevalente em adultos, a qual manifesta-se com sintomas de hipertensão intracraniana devido à lesão rapidamente expansível. A descrição inicial do GSa foi feita em 1985, por Stroebe, e, atualmente, a Organização Mundial da Saúde o classifica como uma variante grau IV do glioblastoma multiforme (GBMs) (3). Essa recente classificação elucida o fato de que muitas vezes GSa e GBMs são tratados de forma semelhante; embora evidências sugiram que trata-se de duas entidades patológicas diferentes (2). Sugere-se que sua origem seja resultante da transformação sarcomatosa que ocorre em uma minoria dos GBMs, sendo que corresponde a menos de 2% de todos os GBMs (3).

[1] Graduanda da Faculdade de Medicina da Universidade de Passo Fundo (UPF).
[2] Oncologista do Centro Integrado de Terapia Onco-Hematológica de Passo Fundo, RS.
[3] Médica residente do Hospital Nossa Senhora da Conceição.
[4] Neurocirurgião do Serviço de Neurologia e Neurocirurgia (SNN) de Passo Fundo, RS.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, branco, 49 anos de idade, previamente hipertenso, não etilista e não tabagista, procurou o atendimento com queixa de cefaleia fronto-temporal direita de forte intensidade, associada a perda de força nos membros inferiores. Os sintomas aumentaram de intensidade em um mês e exacerbaram-se com um episódio de cefaleia intensa, acompanhada de náuseas, vômitos, agitação psicomotora e perda da consciência. Ao exame físico, havia plegia da musculatura comandada pelo nervo facial à esquerda e paraparesia com força grau IV, avaliada pela escala de avaliação de força muscular de Council.

Foram realizadas tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) do crânio, que mostraram lesão tumoral heterogênea intra-axial, supratentorial, com áreas de degeneração e necrose no lobo temporal direito, com aspectos indicativos de neoplasia cerebral primária glial de alto grau. As medidas da lesão eram superiores a 4,0 cm nos maiores diâmetros antero-posterior, látero-lateral e crânio caudal. Havia sinais iniciais de invasão paqui e leptomeníngea na fossa médio direita, inclusive com ausência de plano de clivagem com o seio transverso direito. Procedeu-se à craniotomia com microcirurgia e ressecção do tumor. O estudo anátomo-patológico e imuno-histoquímico revelou glioma de alto grau, com componente sarcomatoso, sendo diagnosticado gliossarcoma de sistema nervoso central. Um estudo tomográfico não evidenciou metástases em órgãos torácicos ou abdominais.

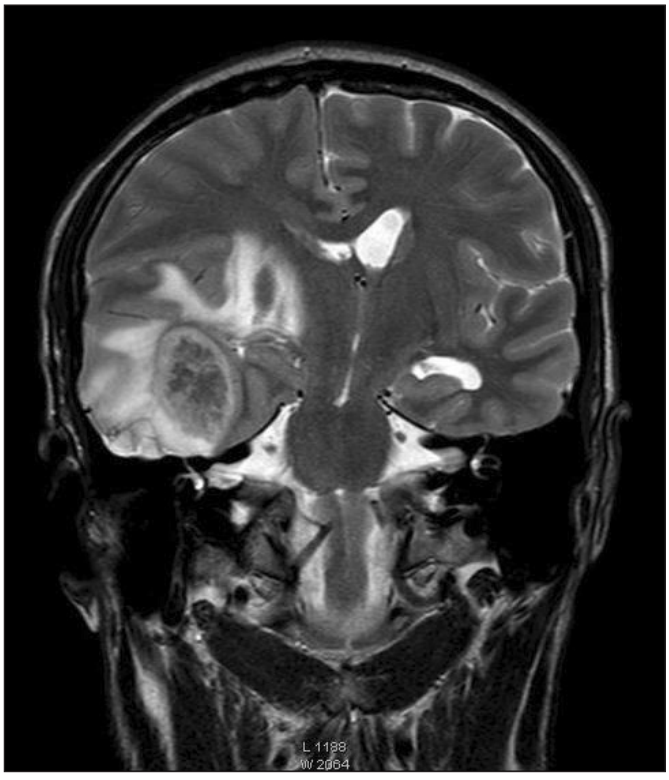


FIGURA 1 – RM do crânio evidenciando lesão tumoral heterogênea intra-axial, supratentorial, no lobo temporal direito.

O paciente foi encaminhado para realizar radioterapia complementar sobre o leito tumoral. Durante o tratamento, ao completar a décima sétima fração da radioterapia, procurou o atendimento devido a novo episódio de cefaleia intensa associada a sinais focais.

A TC de crânio evidenciou lesão temporo-parietal direita, com desvio importante da linha média (12 mm).



FIGURA 2 – RM do crânio evidenciando lesão tumoral heterogênea intra-axial, supratentorial, no lobo temporal direito.

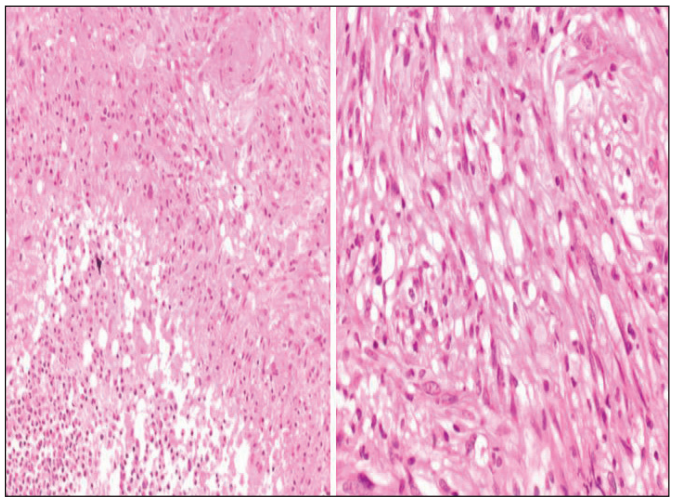


FIGURA 3 – Painel histopatológico – Imagem A: Fotomicrografia evidenciando área de necrose com paliçada periférica, característica de Glioblastoma. (Hematoxilina e Eosina – 100x). Imagem B: Fotomicrografia evidenciando área fusocelular similar à fibrossarcoma. (Hematoxilina e Eosina – 200x).

Foi realizada craniotomia com microcirurgia para reintervenção do gliossarcoma. A TC de crânio realizada após o procedimento evidenciou melhora significativa do efeito de massa. O paciente foi reencaminhado à radioterapia, na qual realizou mais 13 sessões de tratamento, completando a dose de 60Gy em 30 frações. Houve progressão tumoral durante o tratamento radioterápico.

Um mês após, o paciente voltou a apresentar cefaleia de forte intensidade. RM evidenciou recidiva tumoral. O quadro evoluiu com piora neurológica significativa, sinais de hipertensão intracraniana, parada respiratória e óbito.

DISCUSSÃO

O GSa, na grande maioria dos casos, acomete pacientes dos 40 aos 60 anos de idade, embora existam raros casos relatados de GSa em pacientes pediátricos (4, 5). A distribuição sexual revela sutil preferência pelo sexo masculino (1,8:1) (6).

A distribuição sexual, etária, apresentação clínica e prognóstico são semelhantes aos do GBM (7). O quadro clínico se caracteriza por sinais e sintomas de rápida expansão tumoral, incluindo cefaleia, hemiparesia, afasia, declínio cognitivo e convulsões, dependendo da localização do tumor, sendo a cefaleia o sintoma mais frequente. O diagnóstico é suspeitado pelos achados radiológicos e confirmado pela histopatologia e estudo imuno-histoquímico (6, 8).

O GSa foi originalmente descrito Ströbe, em 1895, quando começou a ter suas características histopatológicas estudadas (4). Em 1958, Feing and Gross sugeriram que os GSa tivessem origem na transformação neoplásica de elementos vasculares de um GBMs pré-existente (9). Entretanto, recentemente surgiram evidências citogenéticas e moleculares para origem monoclonal dos dois componentes. Entre elas está o encontro de mutações idênticas do gene p53 nas duas áreas do tumor. Assim, acredita-se que a parte sarcomatosa resultaria de uma desdiferenciação aberrante no glioma, levando a perda da expressão da proteína glial fibrilar ácida (GFAP) e aquisição de um fenótipo sarcomatoso. Ambos componentes seriam derivados de células gliais neoplásicas e não representariam desenvolvimento coincidente de duas neoplasias separadas (3).

A localização preferencial do tumor é a supratentorial, mais especificamente nas regiões periféricas dos lobos temporais, como foi a localização tumoral do caso relatado neste artigo. Seguem-se os lobos frontais, parietais e occipitais, geralmente em contato com o crânio ou com a foice cerebral (4-8). Localizações não usuais, como a intraventricular, já foram descritas na literatura, apesar de serem extremamente raras (10).

Estudos mostram que podem ocorrer metástases sistêmicas em até 1/3 dos casos, sendo possível, portanto, que o GSa metastatize com mais frequência que o GMB (4). Outra característica peculiar do GSa em relação ao GMB é o fato de ele parecer similar a um meningioma durante o ato cirúrgico e apresentar infrequentes mutações na expressão do Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), analisado no estudo imuno-histoquímico (2).

O tumor caracteriza-se por agressividade biológica e rápida progressão da doença. A duração média dos sintomas é de 17 meses (6). A sobrevida relatada em séries de casos varia de 4 a 11,5 meses (2). O paciente relatado no caso apresentou curto período sintomático (30 dias) antes do diagnóstico da doença, porém, teve novos episódios de cefaleia e manifestações neurológicas devido às recidivas tumorais subsequentes. A sobrevida do paciente foi de 5 meses e 5 dias, dado semelhante à média de sobrevida encontrada na literatura.

Nos achados de imagem do GSa, há casos com predomínio do componente sarcomatoso, que aparecem como massa hiperdensa bem demarcada provavelmente devido à alta celularidade e vascularização características do tumor, com impregnação homogênea por contraste, podendo simular um meningioma (11-13). Nos casos com predomínio do componente glial, as imagens assemelham-se às do GBM.

Alto conteúdo de tecido conjuntivo dá ao tumor aspecto de massa circunscrita, firme, que pode ser confundida com metástase ou, quando aderido à dura-máter, com meningioma (11). O fato de haver contato limitado com a dura-máter, edema peritumoral signifiativo e áreas de densidade heterogênea podem auxiliar no diagnóstico diferencial com o meningioma.

Há dois componentes no mesmo tumor, glial e mesenquimal, resultando em padrão bifásico. O componente glial é astrocítico e anaplásico, com as características habituais do GBM. A parte sarcomatosa lembra um fibrossarcoma, com células alongadas ou fusiformes arranjadas em feixes, apresentando atipias, mitoses e necrose. Pode também lembrar um fibrohistiocitoma maligno, com padrão estoriforme (5, 11).

O GSa secundário ao tratamento do GBM primário tem sido descrito na literatura. Revisão realizada por Han e colaboradores em 2009 apontou 24 casos de GSa secundários, sendo 12 deles induzidos pela radiação. A literatura mostra que o GSa secundário e o GSa induzido pela radiação são entidades diferentes e evidencia tempo de sobrevida mais favorável para o GSa secundário, em relação ao primário (14).

O tratamento não difere daquele preconizado para o GBM, embora as distintas características clínicas e patológicas do GSa sugiram que esse tipo de tumor necessite de um tipo específico de tratamento (2). A terapêutica consiste em ressecção cirúrgica do tumor e, dependendo das condições clínicas do paciente, radioterapia e/ou quimioterapia (2, 4, 6).

Em um estudo recente, Seunggu et al. observou que não houve diferença estatisticamente significante com relação à sobrevida quando comparado os pacientes que receberam terapia adjuvante com quimioterapia a base de temozolomide associada à radioterapia daqueles que receberam radioterapia isoladamente (15).

O aspecto multimodal do tratamento está relacionado a melhor prognóstico dos pacientes, assim como a característica sarcomatosa do tumor (1). Estudo realizado por Perry et al. demonstrou que pacientes que realizaram radioterapia tiveram maior sobrevida (10,6 meses) quando comparados a pacientes que foram submetidos a cirurgia e que não receberam radioterapia (6, 2 meses) (16). Entretanto, sabe-se que os pacientes candidatos à radioterapia apresentam maior status de perfomance e melhores fatores prognósticos (6).

COMENTÁRIOS FINAIS

O GSa é um tumor raro, que deve ser incluído no diagnóstico diferencial das lesões expansivas do SNC. Devido a sua raridade, patogênese mal evidenciada e pobre prognóstico, o GSa constitui um verdadeiro desafio clínico e terapêutico. Evidências de eficácia de tratamento e prognóstico são limitadas devido às dificuldades de se conduzir estudos prospectivos. Entretanto, estudos bem desenhados são necessários para que se elucidem as particularidades desse tumor e se otimize seu manejo terapêutico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Di Norcia V, Piccirilli M, Gianspero F, Salvati M. Gliosarcomas in the elderly: analysis of 7 cases and clinico-pathological remarks. Tumori 2008;94:493-496.
2. Han SJ, Yang I, Tihan T, Prados MD, Parsa AT. Primary gliosarcoma: key clinical and pathologic distinctions from glioblastoma with implications as a unique oncologic entity. Journal of Neuro-oncology. 2009;96:313-320.
3. Ohgaki H, Biernat W, Reis R, Hegi M, Kleihues P, Cavenee WK. Pathology and genetics of tumors of the nervoussystem. Lyon: IARC Press; 2000:42-44.
4. Morantz RA, Feigin I, Ransohoff J III. Clinical and pathological study of 24 cases of gliosarcoma. J Neurosurg. 1976;45:398-408.
5. Moreira RK, Koppe D, Zignani J, Marconato MC, Abreu M, Pitrez E, Furtado APA. Gliossarcoma de tronco cerebral em paciente pediátrico: relato de caso. Radiologia Brasileira. 2004;37(1):61-63.
6. Machuca TN, Prevedello DMS, Pope LZB, Haratz SS, Araújo JC, Torres LFB. Gliosarcoma: Report of four cases with immunohistochemical findings. Arquivos de Neuropsiquiatria. 2004;62(3-A):608-612.
7. Lutterbach J, Guttenberger R, Pagenstecher A. Gliosarcoma: a clinical study. Radiotherapy Oncol. 2001;61:57-64.
8. Pareckh HC, Odonovan DG, Sharma RR, Keogh AJ. Primary cerebral gliosarcoma: report of 17 cases. British Journal of Neurosurgery. 1995;9:171-178.
9. Feigin IM, Allen LB, Lipkin L,Gross SW. The endothelial hyperplasia of the cerebral blood vessels and its sarcomatous transformation. Cancer. 1958;11:264-277.
10. Govindan A, Bhat DI, Mahadevan A, Chakraborti S, Sampath S, Chandramouli BA, Shankar SK. An unusual case of intraventricular gliosarcoma. Clin Neuropathol. 2009;28(5):379-83.
11. Perry JR, Ang LC, Bilbao JM, Muller PJ. Clinicopathologic features of primary and postirradiation cerebral gliosarcoma. Cancer. 1995;75:2910-8.
12. Lee YY, Castillo M, Nauert C, Moser RP. Computed tomography of gliosarcoma. AJNR 1985;6:527-31.
13. Maiuri F, Stella L, Benvenuti D, Giamundo A, Pettinato G. Cerebral gliosarcomas: correlation of computed tomographic findings, surgical aspect, pathological features, and prognosis. Neurosurgery 1990;26:261-7.
14. Han SJ, Yang I, Tihan T, Chang SM, Parsa AT. Secondary gliosarcoma: a review of clinical features and pathological diagnosis. J Neurosurg. 2010;112(1):26-32.
15. Han SJ, Yang I, Ahn BJ, Otero JJ, Tihan T, McDermott MW et al. Clinical characteristics and outcomes for a modern series of primary gliosarcoma patients. Cancer. 2010;116:1358-1366.
16. Perry JR, Ang LC, Bilbao JM, Muller PJ. Clinicopathologic features of primary and postradiation cerebral gliosarcoma. Cancer. 1995;75:2910-2918.

✉ Endereço para correspondência
Sibele Klitzke
Rua Mercelino Ramos, 70/402
99.010-160 – Passo Fundo, RS – Brasil
☎ (54) 9979-5314 / (54) 3311-6201 / (54) 9979-5314
sibeleklitzke@yahoo.com.br

Recebido: 5/3/2011 – Aprovado: 31/3/2011