

# GLIOBLASTOMA MULTIFORME

## ... com apresentação multifocal

GABRIELA SOUSA, ARMANDO ROCHA, TERESA ALFAIATE, TERESA CARVALHO,  
ANTÓNIO VEIGA E MOURA, MÁRIO RUI FERREIRA  
Serviço de Medicina Interna do Centro Hospitalar de Coimbra. Coimbra

### RESUMO/SUMMARY

O Glioblastoma Multiforme é a neoplasia cerebral primária mais frequente na idade adulta (representando cerca de 40 % dos tumores primitivos do Sistema Nervoso Central)<sup>1</sup>. Apesar destes tumores constituírem apenas 2 % de todos os processos oncológicos, estão associados com grande deterioração das capacidades e funções cerebrais, e com prognóstico muito reservado, factos que contribuem para o impacto individual e social destes tumores.

Os autores apresentam um caso clínico de Glioblastoma Multiforme sublinhando o carácter multifocal com que se declarou *ab initio* e a dificuldade em estabelecer um diagnóstico definitivo, mesmo com os meios imagiológicos mais avançados.

Fazem ainda uma revisão da literatura acerca desta matéria.

*Palavras-chave:* Glioblastoma Multiforme, neoplasias, multifocalidade, metástases.

### GLIOBLASTOMA MULTIFORME ...with multifocal lesions

Glioblastoma multiforme is the most common malignant primary brain tumor in adults ( $\pm$  40 % of the Central Nervous System primary tumors)<sup>1</sup>. Representing only 2 % of all oncologic processes, they are associated with a great deterioration of cerebral functions and a poor prognosis, facts that contribute to their great individual and social impact. The authors report a case of glioblastoma multiforme, with multifocal lesions "*ab initio*" and show the difficulty to make a correct diagnosis, even with the most modern imagiologic techniques. They also make a brief review of the literature.

*Key Words:* Glioblastoma Multiforme, neoplasms, multifocality, metastases

### INTRODUÇÃO

O glioblastoma multiforme tem a sua origem nas células gliais (astrócitos), e constitui o grau IV da classificação dos astrocitomas estabelecida por Kernohan em 1949.

Geralmente, tem uma localização central na matriz cerebral, como lesão única, atingindo mais frequentemente o lobo frontal, sendo o lobo temporal o segundo lugar de localização preferencial.

Histologicamente, caracteriza-se por um pleomorfismo celular, numerosas figuras mitóticas e células gigantes multinucleadas. A proliferação do endotélio vascular e áreas de necrose com células neoplásicas em pseudopalissada, são aspectos frequentemente encontrados.

Macroscopicamente, o tumor assume uma consistência sólida na maior parte dos casos.

O seu potencial metastático é reduzido, contudo são

extremamente infiltrativos<sup>2</sup>, com grande agressividade local, o que lhes confere um prognóstico muito reservado<sup>3</sup>.

Apesar da introdução das técnicas imagiológicas mais recentes, Tomografia Axial Computorizada Crânio-Encefálica (TAC-CE) e Ressonância Magnética (RMN-CE), que têm permitido a identificação cada vez mais precoce das lesões cerebrais, o diagnóstico definitivo apenas é estabelecido pela histologia.

Os autores apresentam o caso clínico de um doente com o diagnóstico de glioblastoma multiforme, com localização multifocal, o que apenas se verifica em cerca de 1 % dos glioblastomas, e por conseguinte, com um prognóstico muito reservado, tendo o doente falecido cerca de quatro meses após o início da sintomatologia.

### CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, de 58 anos de idade, que em Junho de 1997 desenvolve queixas de cefaleias holocraneanas, de carácter pulsátil, que se acompanhavam de tonturas e intolerância aos ruídos. Recorre ao seu médico assistente, que o medica com trimetazidina (60 mg/dia) e citicolina (600 mg/dia), sem melhoria sintomática.

A 16 de Julho de 1997 recorre ao Serviço de Urgência do Centro Hospitalar de Coimbra, na sequência da intensificação das cefaleias predominantemente localizadas à região frontal.

O exame neurológico e restante exame físico era normal. A TAC-CE realizada revelou *Presença de aparentemente 4 lesões expansivas, independentes, frontais bilaterais, com envolvimento do joelho do corpo caloso à esquerda.* (Figura 1)

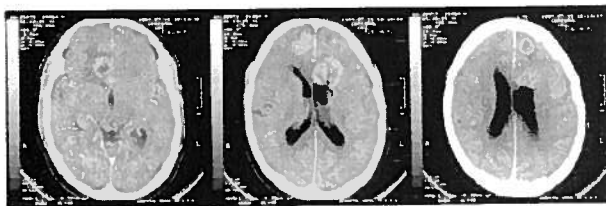


Fig. 1 – TAC-CE evidenciando as lesões.

Foi sugerido estudo complementar, pelo que se procedeu à realização de RMN-CE (Figura 2) que revelou, *Múltiplas lesões de sinal intermédio em T1 heterogénio com realce igualmente heterogénio após administração de contraste, localizadas aos seguintes níveis: - periventricular anterior esquerdo com envolvimento do ramo esquerdo do forcepes anterior; cortico-subcortical frontal interna e posterior direita; frontal interna esquerda por diante da lesão periventricular. Em D. P. e T2 observam-se também*

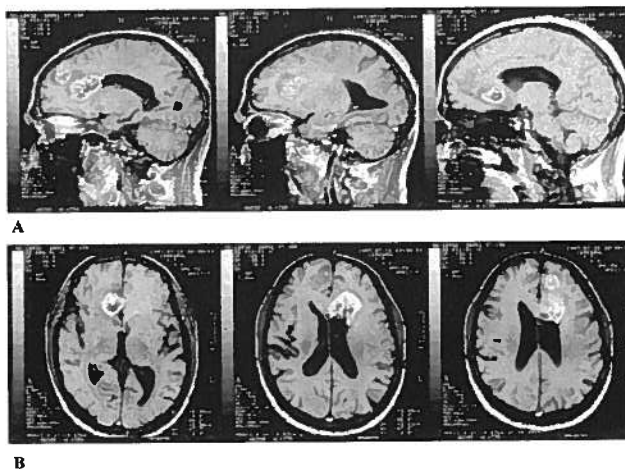


Fig. 2.1 – RMN-CE (T<sub>1</sub>) revelando múltiplas lesões de sinal intermédio, com realce heterogéneo, periférico, após a administração de produto de contraste (gadolínio), com áreas centrais de hipossinal, e localizadas a nível periventricular anterior esquerdo com envolvimento do ramo esquerdo do forcepes anterior, córtico-subcortical frontal interna e posterior direita, frontal interna esquerda, por diante da lesão periventricular. (A) – Corte sagital; (B) – Corte axial.

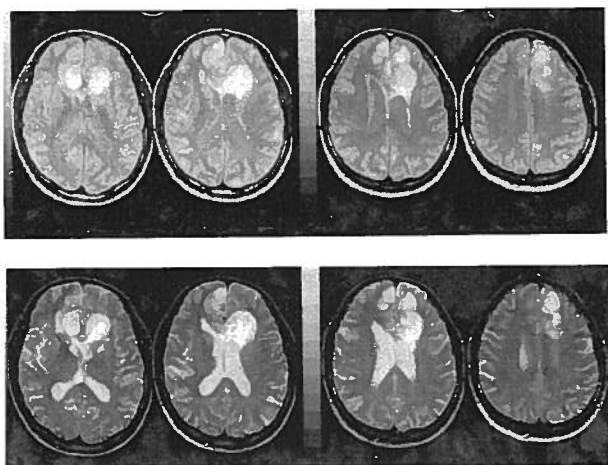


Fig. 2.2 – RMN-CE (DP e T<sub>2</sub>) As lesões mantêm o seu aspecto heterogéneo, com hipossinal, observando-se ainda, lesões incipientes a nível temporal anterior direito e justa atrial posterior do mesmo lado.

*lesões incipientes a nível temporal anterior direito e justa atrial posterior do mesmo lado (...)* podendo tratar-se, como hipóteses mais prováveis de metástases, linfomatose, toxoplasmose e gliomas multicêntricos.

O doente foi então, internado no serviço de Medicina Interna, para exclusão das situações apontadas nos exames imagiológicos realizados. No internamento o estudo foi complementado com múltiplos exames (Quadro I), tendo-se excluído doença sistémica.

**QUADRO 1 - Exames Auxiliares de Diagnóstico realizados para exclusão de doença metastática, toxoplasmose ou linfomatose**

- 1) Hemograma (*Hgb=15.4 g/dl, Hct=45.9 %, Leuc= 8 690, Plaq=235 000*)
  - 2) Bioquímica com Ficha Lipídica – *N*
  - 3) Estudo da coagulação – *N*
  - 4) ECG e Radiografia do Tórax – *Sem alterações*
  - 5) Serologia do grupo TORCH – *Imune para Tox, CMV, Rub, Herpes Simplex*
  - 6) HIV I e HIV II – *Negativos*
  - 7) Marcadores Tumorais
- |   | Valores de Referência |
|---|-----------------------|
| CEA- 0,40 ng/ml                           | < 5,0 ng/dl           |
| CA 19-9 - < 2,50 U/ml                     | < 37 U/ml             |
| PSA – 1,0 ng/ml                           | < 4,0 ng/dl           |
| NSE – 10,1 ng/ml                          | < 12,5 ng/ml          |
| b <sub>2</sub> microglobulina – 1,05 mg/l | < 2,0 mg/l            |
- 8) Endoscopia Digestiva Alta – *“Gastrite superficial. Sem outras alterações”*
  - 9) Colonoscopia – *“Exame normal”*
  - 10) Tomografia Axial Computorizada Toracoabdominal – *“Sem evidência de qualquer processo ou lesão suspeita. Exame normal”.*

A 1 de Agosto de 1997 é transferido para o Serviço de Neurocirurgia, onde foi submetido a Craneotomia Frontal Esquerda, com exérese parcial da lesão frontal, tendo o exame anatomo-patológico revelado: *Lesão cerebral primária, compatível com Glioblastoma Multiforme.*

O pós-operatório decorreu sem complicações, com melhoria sintomatológica e apresentando um exame neurológico normal.

Em Setembro de 1997 o doente é internado no Serviço de Radioterapia do Centro Regional de Oncologia de Coimbra, para iniciar tratamento com radioterapia (Irradiação cerebral total), que não chegou a ser instituído por deterioração progressiva do estado neurológico, com alterações comportamentais, confusão mental e agitação psicomotora, tendo mesmo desenvolvido crises convulsivas generalizadas.

O doente veio a falecer cerca de dois meses após a cirurgia, tendo feito apenas tratamento de suporte (metilprednisolona 375 mg em dias alternados; fenitoína em dose crescente até 200 mg/dia; ranitidina 300 mg/dia e paracetamol 1g em SOS)

## DISCUSSÃO

O Glioblastoma Multiforme, o mais maligno das neoplasias neuroepiteliais, raramente ocorre em idades inferiores a 15 anos, mas a sua incidência aumenta drasticamente após os 45 anos<sup>4</sup>. É um tumor que usualmente ocorre como esporádico, sem que haja evidência de qualquer tendência familiar ou identificação de factores

de risco. Em algumas famílias, a tendência ao desenvolvimento tumoral está associada à herança de um gene dominante, mas mutante, para a proteína p53<sup>5</sup> (gene supressor tumoral).

A classificação de acordo com a malignidade foi primeiramente proposta por Kernohan em 1949<sup>6</sup>. Nesta classificação astrocitoma e glioblastoma, representam diferentes graus de malignidade do mesmo tumor. *Tumores de Grau I* são caracterizados por células que exibem características normais e algumas figuras mitóticas. São de crescimento lento. *Tumores de Grau II*, previamente designados *astroblastomas*, são caracterizados por um maior número de células com pleomorfismos nucleares e mitoses. *Tumores de Grau III* representam os astrocitomas anaplásicos e os *Tumores de Grau IV* representam os glioblastomas multiformes, caracterizados por pleomorfismo celular, proliferação vascular, mitoses e células

gigantes multinucleadas. A proliferação do endotélio vascular e áreas de necrose limitadas por células neoplásicas em pseudopalisada, são aspectos frequentemente encontrados.

A classificação histopatológica proposta pela Organização Mundial de Saúde (World Health Organization – WHO) divide estes tumores em três graus de malignidade<sup>7</sup>: - Astrocitoma de Grau II da WHO (*Astrocitoma bem-diferenciado*),

- Grau III da WHO (*Astrocitoma Anaplásico*)

- Grau IV da WHO (*Glioblastoma Multiforme*).

Quando histologicamente é difícil a distinção entre os dois últimos graus, usa-se como critério diagnóstico de glioblastoma a presença de *necrose*<sup>8</sup> a qual, por sua vez, foi identificada como factor de prognóstico, influenciando negativamente a taxa de sobrevida média.

A apresentação clínica deve-se à localização das lesões, mais do que à histologia do tumor cerebral, sendo as cefaleias o sintoma predominante.

O aspecto radiológico deste tipo de tumores pode ser mimetizado por um grande número de outros tumores ou por processos não neoplásicos:

- Carcinoma Metastático
- Linfoma Primário
- Meningioma Atípico
- Abscesso Bacteriano
- Enfarte Cerebral

Contudo, nas *massas cerebrais* o diagnóstico diferencial mais comum será com os tumores metastáticos<sup>9</sup>. As

formações metastáticas ocorrem mais frequentemente na junção corticomedular, sendo muitas vezes múltiplas, com diferentes localizações e de dimensões aproximadas. Quando lesão única, torna-se mais complicado pensar em lesão metastática sobretudo, se não houver evidência da lesão primária. Morfologicamente, as lesões metastáticas são bem diferenciadas e com edema circundante. Podem ainda evidenciar componente quístico ou hipodensidade nas imagens de RMN-CE ( $T_2$ ), sugerindo hemorragia intratumoral, calcificação ou componente mucinoso<sup>10</sup>. Ao contrário, os glioblastomas crescem infiltrativamente, sendo as margens mal definidas. Lesões metastáticas de glioblastoma multiforme ou focos multicêntricos do mesmo tumor, usualmente apresentam-se diferentes do tumor original no tamanho e na forma das lesões<sup>11</sup>. A hemorragia intratumoral é comum no glioblastoma multiforme, mas calcificações ou quistos são raramente observados.

O diagnóstico histológico continua o meio mais fidedigno de estabelecer o diagnóstico definitivo.

O tratamento deste tipo de neoplasias é cirúrgico; contudo, dado o seu carácter infiltrativo (a mais importante limitação para um tratamento cirúrgico eficaz) e portanto, a grande probabilidade de recidiva local, muitas vezes é requerido como terapia adjuvante a radioterapia<sup>12</sup> e, em determinadas situações, a quimioterapia.

A sobrevida média destes doentes, quando tratados com terapia convencional é de cerca de 50 semanas após o diagnóstico<sup>3</sup>, variando em função do *Performance Status*/índice de Karnofsky, da idade do doente aquando dos primeiros sintomas (pior prognóstico quando surge após os 60 anos), estado do doente aquando da cirurgia, da exérese tumoral efectuada e da dose de radiação instituída. A implantação de radiação com fontes intersticiais (braquiterapia) tem provado ter vantagens, quando comparadas à radioterapia externa, por aumentar a sobrevida média para as 88 semanas<sup>13</sup>. Também a radioterapia fraccionada (altas doses de radiação, em sessões de menor duração, mas mais frequentes) e a radiocirurgia têm mostrado bons resultados na abordagem terapêutica destes doentes.

Doentes com história prévia de tumor de baixo grau com evolução para glioblastoma, parecem ter um melhor prognóstico que os doentes com tumores cerebrais, que logo de início são classificados como glioblastoma.

Apenas 1% dos glioblastomas são multifocais, podendo haver invasão do hemisfério contralateral. De salientar que esta multifocalidade, forma rara de apresentação mas presente no caso clínico descrito, confere aos glioblasto-

mas um prognóstico ainda pior, suportado pela dificuldade do tratamento cirúrgico e pela menor dose de radioterapia a instituir, já que é necessária a irradiação cerebral total.

A invasão do sistema ventricular, geralmente em associação com um crescimento subependimário, pode levar ao desenvolvimento de metástases através do liquor cefalorraquídeo. Metástases subaracnoideias ocorrem em cerca de 15 a 25 % dos glioblastomas.

Contudo, e acerca do caso apresentado, fica-nos a dúvida sobre a oncogénese das lesões: - glioblastoma único metastizado?; infiltração em vários módulos?; predisposição genética na oncogénese?; para responder a estas questões resta-nos esperar pelo avanço da ciência oncológica, nomeadamente através da sua vertente genética.

## BIBLIOGRAFIA

1. POLEDNAK AP, FLANNERY JP: Brain, Other Central Nervous System and Eye Cancer. *Cancer* 1995; 75: 330
2. CHOUCAIR AK, LEVIN VA, GUTIN PH et al: Development of Multiple Lesions During Radiation Therapy and Chemotherapy in Patient with Gliomas. *J Neurosurg* 1986; 65: 654-8
3. LAWRENCE LW et al: Serial proton magnetic resonance spectroscopy imaging of glioblastoma multiforme after brachytherapy. *J Neurosurg* 1997; 87: 525-534
4. LEVIN VA, LEIBEL SA, GUTIN PH: Neoplasms of the Central Nervous System, Chapter 42, Section 2. In: DeVita VT, Hellman SJ, Rosenberg SA, eds: *Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers 1997; 2022-2075
5. WESTERMARK B, NISTÉR MD: Molecular genetics of human glioma. *Cur Op Onc* 1995; 7: 220-225
6. SVIEN PC, MABON RF, KERNOHAN JW: Astrocytomas. *Proc Staff Mayo Clinic* 1949; 24: 54-64
7. LOUIS DN, CAVENEE WK: Molecular Biology of Central Nervous System Neoplasms, Chapter 42, Section 1. In: DeVita VT, Hellman SJ, Rosenberg SA, eds: *Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers 1997; 2013-2020
8. BURGER PC, VOGEL FS, GREEN SB, STRIKE TA: Glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma-pathologic criteria and prognostic implications. *Cancer* 1985; 56: 1106-1111
9. BILANIUK LT: Adult infratentorial tumors. *Semin Roentgenol* 1990; 25: 155-173
10. EGELHOFF JC, ROSS JS, MODIC MT, MASARYK TJ, ESTES M: MR imaging of metastatic GI adenocarcinoma in Brain. *AJNR Am J Neuroradiol* 1992; 13: 1221-1224
11. KUROIWA T, NUMAGUCHI Y, ROTHMAN MI et al: Posterior Fossa Glioblastoma Multiforme: MR Findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16: 583-589
12. WALLNER KE, GALICICH JH, KROL G et al: Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16: 1405-1409
13. SNEED PK, GUTIN PH, PRADOS MD et al: Brachytherapy of brain tumors. *Stereotact Funct Neurosurg* 1992; 59: 157-165