

# GLIOSSARCOMAS

OLGA SOUSA, MRINALINI HONAVAR, TOMÉ FERNANDES, ÉLIO VIEIRA, CARLOS LOPES  
Serviço de Radioterapia. Instituto Português de Oncologia. Porto

## RESUMO

Os gliossarcomas são tumores raros do sistema nervoso central e de prognóstico reservado. Histologicamente são caracterizados pela presença de dois componentes malignos, um de origem glial e outro de origem mesenquimatoso. A escassez de dados existentes na literatura conduz frequentemente a dificuldades no seu diagnóstico e tratamento. A este propósito os autores apresentam três casos clínicos de gliossarcoma fazendo uma revisão da literatura acerca desta matéria.

## SUMMARY

### Gliosarcomas

Gliosarcomas are rare tumors of the central nervous system with a poor prognosis. Histologically these tumors are characterized by an admixture of neoplastic glial cells and sarcomatous elements. Due to the scarcity of data in literature, the diagnosis is often missed and treatment is difficult. The authors report three cases of cerebral gliosarcomas and review the literature on this subject.

## INTRODUÇÃO

Os gliossarcomas são neoplasias raras, constituindo cerca de 2% de todos os tumores cerebrais. São caracterizados pela existência de dois componentes neoplásicos malignos, um de origem glial outro de origem mesenquimatoso. Estão descritos vários tipos histológicos de neoplasias mesenquimatosas no sistema nervoso central (SNC): meningossarcomas<sup>1</sup>, angiossarcomas<sup>2</sup>, fibrossarcomas<sup>2</sup>, condrossarcomas<sup>3</sup>, osteossarcomas<sup>4</sup>, leiomiossarcomas<sup>5</sup>, rabiomiossarcomas<sup>6</sup>. No gliossarcoma o componente mesenquimatoso é, na grande maioria dos casos, de origem fibroblástica.

Estes tumores caracterizam-se geralmente por uma grande agressividade local e por uma capacidade de disseminação à distância superior à dos restantes tumores cerebrais, o que lhes confere um prognóstico reservado.

Devido à sua raridade, os dados existentes na literatura são escassos, levantando frequentemente problemas

no seu diagnóstico anatomopatológico e na sua abordagem terapêutica.

É objectivo deste trabalho apresentar os casos clínicos de três doentes com diagnóstico de gliossarcoma, tratados no Instituto Português de Oncologia - Centro Porto, e fazer uma revisão da literatura acerca desta matéria.

## CASOS CLÍNICOS

### Caso 1

Doente do sexo masculino, de 53 anos de idade, que em Setembro de 1990 desenvolve alterações do comportamento, desorientação temporo-espacial e movimentos involuntários. A tomografia axial computadorizada (TAC) cerebral realizada nessa altura mostrou lesão ocupando espaço (LOE) na região temporo-parietal esquerda. Em Outubro de 1990 foi submetido a craniotomia temporo-parietal esquerda com exérese incompleta, tendo o exame anatomopatológico revelado tumor com áreas de

astrocitoma anaplásico e outras com componente sarcomatoso do tipo fibrossarcoma. O pós-operatório decorreu sem complicações, com melhoria da sintomatologia e apresentando um exame neurológico normal. Efetuou tratamento de radioterapia (RT), no período decorrido entre 21/1/91 e 2/4/91, tendo feito um total de 5040 cGy a todo o crânio, através de campos laterais paralelos opostos, em fracções diárias de 180 cGy, 5 vezes por semana.

Decorridos 6 meses após a cirurgia, houve deterioração progressiva do estado neurológico, tendo o doente falecido em 29/7/91 com extensa recidiva local.

**Caso 2**

Doente do sexo masculino, de 59 anos de idade, que em Julho de 1992 desenvolve cefaleias fronto-parietais esquerdas e alterações do comportamento. Realizou TAC cerebral onde se constata a existência de LOE na região temporal esquerda (Fig.1). Foi submetido a craniotomia temporal esquerda, tendo feito lobectomia temporal esquerda com remoção parcial do tumor, em 28/10/92. O estudo anatomopatológico mostrou tumor com elevado grau de anaplasia, composto por células pouco diferenciadas de pequenas dimensões, com extensas áreas de necrose e proliferação vascular endotelial. Observavam-se áreas astrocitárias de aspecto fibrillar, com gemistócitos e pequenos agregados de células oligodendrocitárias, existindo também um componente fibrossarcomatoso muito rico em fibras de reticulina e colagénio.



Fig.1 - TAC cerebral mostrando LOE na região temporal esquerda

No 28º dia do pós-operatório o doente desenvolveu quadro de hipertensão intracraniana (HIC). A TAC cerebral revelou persistência tumoral, com grande edema e efeito de massa. O doente faleceu em 26/1/93, 3 meses após cirurgia.

**Caso 3**

Doente do sexo feminino, de 39 anos de idade, com sintomas de cefaleias hemicraneanas direita, náuseas,

vómitos, desequilíbrio e diplopia referidos ao início de Março de 1994. Realizou ressonância magnética (RM) cerebral que mostrou LOE frontal direita profunda (Fig. 2). Foi submetida em 6/4/94 a exérese tumoral parcial. O exame anatomopatológico mostrou tumor composto por áreas de glioblastoma multiforme, com células mostrando pleomorfismo marcado e algumas células multinucleadas. Noutras áreas o tumor apresentava aspectos típicos de fibrossarcoma. O pós operatório decorreu sem complicações, apresentando apenas uma parésia ligeira do membro inferior esquerdo. Fez RT numa dose total de 6600 cGy à área tumoral, em fracções diárias de 200 cGy, 5 vezes por semana (5000 cGy a todo o crânio, através de campos laterais paralelos opostos, seguido de dose adicional de 1600 cGy à área tumoral).

A doente faleceu 15 meses após a cirurgia com evidência de volumosa recidiva local.

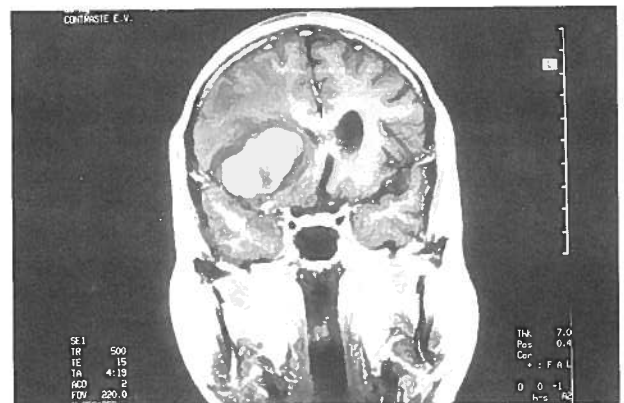


Fig.2 - RM cerebral mostrando LOE profunda da região direita

**DISCUSSÃO**

Os gliossarcomas foram descritos, pela primeira vez, em 1895 por Strobe<sup>7</sup>. Constituem cerca de 2% dos tumores cerebrais, 5% de todos os astrocitomas e 8% dos astrocitomas anaplásicos<sup>8,9</sup>. A sua origem é controversa. Alguns autores defendem que o aparecimento destes dois tecidos neoplásicos é meramente coincidente<sup>10</sup>. Outros autores porém advogam que o componente sarcomatoso tem origem numa hiperplasia endotelial desencadeada pelo componente neoplásico glial<sup>1,8,11</sup>. Finalmente, outros defendem que o elemento sarcomatoso é o primeiro a aparecer, desencadeando secundariamente um crescimento neoplásico das células gliais<sup>8</sup>.

Não há diferenças significativas, entre o gliossarcoma e o glioblastoma multiforme, no que respeita á distribuição por idade, sexo e apresentação clínica<sup>8,12</sup>.

As diferenças principais do gliossarcoma em relação ao glioblastoma residem no facto do primeiro ter uma localização mais frequente no lobo temporal, estar geral-

mente aderente à dura mater, ser aparentemente mais circunscrito na altura da cirurgia, possuir maior capacidade de metastização e adicionalmente pior prognóstico<sup>7,13</sup>.

Macroscopicamente são tumores firmes, lobulados, com áreas centrais necróticas. O componente sarcomatoso demarca-se, e por vezes, separa-se facilmente do parênquima cerebral adjacente. Contrariamente, o seu componente glial é mole e pouco demarcado do parênquima normal. Contudo, o seu aspecto macroscópico é semelhante ao dos restantes tumores gliais de alto grau. Histologicamente, estes tumores exibem claramente dois tipos distintos de células neoplásicas, gliais e mesenquimatosas, sendo estas últimas geralmente de origem fibroblástica. A biópsia ou ressecção parcial podem não ser representativas de todo o tumor e conter só um dos elementos neoplásicos. Os métodos imunocitoquímicos mostram positividade do componente glial para a proteína glial ácida (GFAP). O elemento mesenquimatoso é negativo para a GFAP, exibindo finas fibras de reticulina envolvendo as células sarcomatosas, positividade para a laminina, fibronectina, colagénio tipo IV, procolagénio III e vimentina. A vimentina pode também ser observada nos astrócitos malignos.

O aspecto imagiológico (TAC e RM) é variável, fazendo lembrar quer um meningioma quer o glioblastoma multiforme. Os gliosarcomas são habitualmente menos hiperdensos que os meningiomas, a sua ligação à dura não é tão marcada, estando sempre associados com edema peritumoral. Tal como no glioblastoma multiforme as áreas de hemorragia e necrose são comuns, sendo do ponto de vista de imagem praticamente indistintos<sup>13</sup>.

A capacidade de metastização deste tumor, quer para o neuroeixo quer para fora do neuroeixo, é superior à dos outros tumores cerebrais malignos<sup>8</sup>. As metástases extracranianas ocorrem em cerca de 15% a 30% dos gliosarcomas<sup>7,13-15</sup>. Esta maior propensão de disseminação à distância está provavelmente relacionada com a tendência de disseminação hematogénea do seu componente sarcomatoso. As metástases podem conter ambos os tecidos neoplásicos ou sómente o elemento sarcomatoso. Não há registo de lesões metastáticas só com tecido glial<sup>8,15</sup>. Os locais mais frequentes de metastização extracraniana são, por ordem decrescente de frequência, os pulmões, osso, fígado e gânglios<sup>14,16,17</sup>. Os gânglios linfáticos mais frequentemente atingidos são os das cadeias cervicais (61%), seguidos dos hilares e mediastínicos (31%). As metástases ósseas atingem, em cerca de 75% dos casos, a coluna vertebral. Esta disseminação preferencial para a coluna vertebral tem sido atribuída à

permeação venosa para as veias durais, seguida de invasão retrógrada para o plexo venoso vertebral<sup>7</sup>.

A recorrência local é a principal causa de morte dos gliosarcomas e ocorre habitualmente nos 2 cm a seguir à margem de ressecção do tumor primário<sup>18</sup>. O seu prognóstico é pior que o do glioblastoma multiforme, com sobrevidas médias inferiores a 8 meses.

Devido à raridade destes tumores não existem protocolos terapêuticos definidos. No entanto, advogamos, tal como para outros tumores cerebrais, que a cirurgia deverá constituir a primeira opção terapêutica. Embora o tratamento ideal seja a remoção cirúrgica completa, esta raramente é conseguida devido à infiltração microscópica do parênquima cerebral normal. Este facto, associado à grande agressividade destes tumores, condiciona falências locais precoces, pelo que defendemos tratamento pós operatório de radioterapia. O volume de tratamento deverá englobar o tumor, com 3-4 cm de margem. A dose total administrada deverá ser na ordem de 6000 cGy - 6500 cGy, em frações diárias de 180 cGy - 200 cGy<sup>19</sup>. Apesar da propensão de disseminação destes tumores para o neuroeixo, a recidiva local é a principal causa de falência e de morte na grande maioria dos casos, tornando, em nossa opinião, pouco benéfica a irradiação de todo o neuroeixo.

O papel da quimioterapia na maioria dos tumores cerebrais permanece indefinido, não havendo até à data resultados concludentes do seu benefício. Estudos randomizados de grandes grupos cooperativos como Brain Tumor Study Group, RTOG e ECOG mostraram apenas modestos benefícios no prolongamento da sobrevida com quimioterapia adjuvante<sup>19</sup>. Num estudo de Morantz<sup>8</sup>, que incluía 24 doentes, o tratamento adjuvante com radioterapia ou radioterapia mais quimioterapia mostrou-se benéfico relativamente aos grupos que realizaram apenas cirurgia. No entanto os doentes incluídos nos dois primeiros grupos tinham melhor estado geral e neurológico.

## CONCLUSÃO

Os sarcomas cerebrais são entidades raras e de prognóstico reservado. O diagnóstico anatomopatológico depende da identificação de elementos neoplásicos gliais e mesenquimatosos. Apesar do seu potencial de metastização à distância, as falências são maioritariamente devidas à recorrência local precoce. O tratamento primário destes tumores é cirúrgico. No entanto, raramente são extirpados na sua totalidade, o que adicionado à sua grande agressividade condiciona falência local precoce, pelo que deverá, em nossa opinião, ser realizado

tratamento pós operatório com radioterapia.

### BIBLIOGRAFIA

1. KERNOHAN JW, UIHLEIN A: Sarcomas of the brain. Springfield, III: Charles C Thomas, 1962: 54-64
2. RUBINSTEIN LJ: Tumors of the Central Nervous System (Atlas of Tumor Pathology, 2nd series, fascicle 6). Washington DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1972: 55-84
3. HARSH GR, WILSON CB: Central nervous system mesenchymal chondrosarcoma. *Journal of Neurosurgery* 1984; 61: 334
4. LAM RMY, MALIK JM, CHASON JL: Osteosarcoma of meninges. Clinical, light and ultrastructural observations of a case. *American Journal of Surgical Pathology* 1981; 5: 246
5. ANDERSON WR, CAMERON JD, TSAI SH: Primary intracranial leiomyosarcoma. Case report with ultrastructural study. *Journal of Neurosurgery* 1980; 53: 401
6. TARATUTU, MOLINA HA, DIEZ B, ZÚCCARO G, MONGES J: Primary rhabdomyosarcoma of brain and cerebellum. Report of four cases in infants: an immunohistochemical study. *Acta Neuropathologica* 1985; 66: 98
7. CERAME MA, GUTHIKONDA M, KOHLI C: Extra-neural metastases in gliosarcoma: A case report and review of the literature. *Neurosurgery* 1985; 17: 413-418
8. MORANTZ RA, FEIGIN I, RANSOHOFF J: Clinical and pathological study of 24 cases of gliosarcoma. *J. Neurosurg.* 1976; 45: 398-408
9. RUTKA JT, GIBLIN RJ, HOIFODT HK et al: Establishment and characterization of a cell line from a human gliosarcoma. *Cancer Research* 1986; 46: 5893-5902
10. FRENCH JD: Astroblastoma and perithelial sarcoma in a case of neoplastic disease of the brain. *J. Neuropathol Exp. Neurol* 1949; 8: 232-239
11. GOLDMAN RL: Gliomyosarcoma of the cerebrum. Report of a unique case. *Am. J Clin Pathol* 1969; 52: 741-744
12. DOROTHY SR, RUBINSTEIN LJ: Pathology of tumors of the nervous system. 5th ed. London: Edward Arnold, 1989: 657-658
13. OSBORN AG: Brain tumors and tumor like processes. In Patterson AS, ed. *Diagnostic Neuroradiology. Year Book: Mosby*, 1994: 550-552
14. PASQUIER B, PASQUIER D, GOLET ANN PAHN MH, COUDBERG P: Extraneural metastasis of astrocytomas and glioblastomas: Clinicopathologic study of two cases and review of literature. *Cancer* 1980; 48: 112-125
15. SMITH DR, HARDMAN JM, EARLE KM: Contiguous glioblastoma multiforme and fibrosarcoma with extracranial metastasis. *Cancer* 1969; 24: 270-276
16. LIWNICZ BH, RUBINSTEIN LJ: The pathways of extraneural spread in metastasizing gliomas: A report of three cases and critical review of literature. *Hum. Pathol* 1979; 10: 453-467
17. SMITH DR, HARDMAN JM, EARLE KM: Metastasizing neuroectodermal tumors of the central nervous system. *J. Neurosurg.* 1969; 31: 50-58
18. HOCHBERG FH, PRUIT A: Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma. *Neurology* 1980; 30: 907
19. NELSON DF, MCDONALD JV, LOWELL WL et col.: Central Nervous System Tumors. In Rubin P, ed *Clinical Oncology: A Multidisciplinary Approach for Physicians and Students*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1993:617-644

