

Metástases Extra-Neurais de Meduloblastoma em Adultos

Extra-CNS Metastasis of Meduloblastoma in Adults

Mattei J¹, Guimarães JLM².

Serviço de Oncologia Clínica do Hospital Nossa Senhora da Conceição.

Resumo

O meduloblastoma é uma neoplasia muito rara em adultos, acometendo cerca de 1% de todos os tumores primários cerebrais. As metástases para fora do sistema nervoso central são incomuns no meduloblastoma e têm um prognóstico muito ruim. A maioria dos pacientes são homens com taxa de incidência de 3 homens para 1 mulher. As metástases ósseas são o sítio mais comum em adultos, seguidas por linfonodos. Comparados com os meduloblastomas pediátricos, são mais comuns em adultos a variante histológica desmoplástica e os tumores lateralmente localizados.

Unitermos

Meduloblastoma, Meduloblastoma em Adultos, Meduloblastoma Metastático, Meduloblastoma Extraneural.

Abstract

Meduloblastoma is a very rare malignancy in adults, accounting for approximately 1% of all primary brain tumors. Extra central nervous system metastases are not common in meduloblastoma and suggest a very poor prognosis. The majority of the patients are males, with a 3:1 male:female ratio. Bone metastases are more common in adults, followed by lymph nodes. Compared to pediatric meduloblastomas, in adults the desmoplastic histological type with lateral localization is more common.

Key Words

Meduloblastoma, Adult Meduloblastoma, Metastatic Meduloblastoma, Extraneural Meduloblastoma.

INTRODUÇÃO

No passado, acreditava-se que os meduloblastomas não produziam metástases extra-craniais. Portanto, o primeiro caso com metástase fora do SNC foi bem documentado, em 1936, por Nelson¹. No entanto, cerca de 10 a 30% dos meduloblastomas que ocorrem na população adulta desenvolvem metástases extra-neurais². Os ossos têm sido raramente documentados, mas é o local mais comum, chegando a 77%, quando a metástase se localiza fora do sistema nervoso central. Elas envolvem, na maioria das vezes, o esqueleto axial, a cintura pélvica e escapular, as costelas e o crânio³.

Além das metástases esqueléticas, os meduloblastomas também podem produzir metástases para outros locais extraneurais. Os linfonodos estão em segundo lugar, como local freqüente de metástase com 33% e, em seguida, os pulmões com 17%⁴.

Nós registramos um caso de meduloblastoma, com metástases ósseas, em 2006, no Serviço de Oncologia do Hospital Nossa Senhora da Conceição em Porto Alegre. Era uma jovem de 16 anos, sem história prévia de doenças, que se apresentou com cefaléia intensa, distúrbio da marcha, náuseas e vômitos. Foi realizada Ressonância Nuclear Magnética que mostrou volumoso tumor em cerebelo que se projetava para o quarto ventrículo, associado à hidrocefalia supra-tentorial. A paciente então foi submetida à craniotomia com ressecção da massa, cujo anatomopatológico mostrou meduloblastoma. A paciente foi então submetida à radioterapia pós-operatória com 36 Gy em todo o eixo crânio-espinhal, seguida por um *boost* para a fossa posterior na dose de 50GY. Após o tratamento, permaneceu bem, sem evidência de doença e continuou em acompanhamento a cada três meses.

Dezoito meses após, em março de 2008, a paciente apresentou-se à emergência em regular estado geral, com fadiga intensa, astenia e dores ósseas difusas. Ao exame físico, não apresentava nenhum déficit neurológico focal. Realizou exames de imagem em SNC, sem evidência de doença. Foi submetida também à investigação de tórax

¹ Jane Mattei - R2 Oncologia Clínica

² Jose Luiz Miranda Guimarães – Médico Oncologista, Chefe do Serviço de Oncologia Clínica do Hospital Nossa Senhora da Conceição.

e abdômen que não mostrou presença de doença visceral ou em gânglios. No entanto, a cintilografia óssea identificou doença óssea metastática disseminada pelo esqueleto, principalmente crânio, membros superiores e inferiores, tórax e coluna vertebral, como mostrado abaixo na Figura 1:

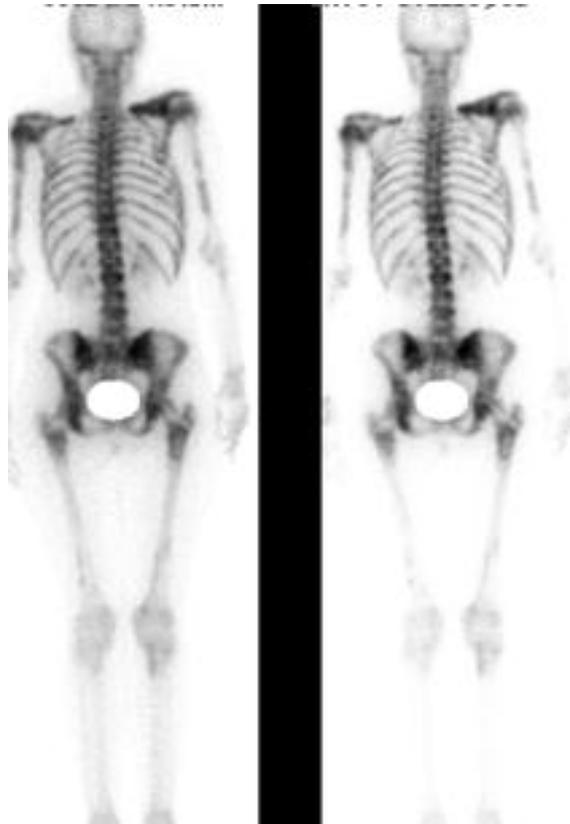


Figura 1.

DISCUSSÃO

Patogênese dos Meduloblastomas - A citogenética do meduloblastoma é altamente heterogênea. A mais freqüente anormalidade cromossômica, ligada ao meduloblastoma esporádico, é uma deleção do braço curto do cromossomo 17, pois cerca de 40 a 50% dos tumores apresentam essa alteração⁵. Recentemente, alguns autores têm demonstrado que os meduloblastomas apresentam uma mutação no gene p53, que possui um importante papel na sua patogênese⁶. Outra importante característica, é a variante histológica desmoplástica, do tumor, que é muito controversa na literatura⁷. Esta pode ocorrer em até 73% dos casos em adultos, e menos freqüentemente em crianças. Alguns trabalhos defendem que esse tipo histológico é de melhor prognóstico. Para outros, no entanto, consideram ser de evolução mais reservada⁸.

A seguir, os tipos clássicos e desmoplástico de meduloblastomas:

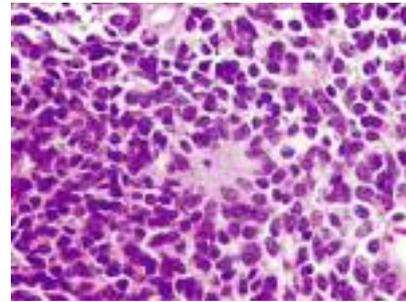


Figura 2. Variante Clássica: aspecto de neoplasia sólida indiferenciada com núcleo escuro e citoplasma escasso

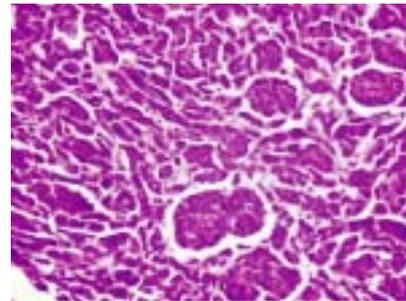


Figura 3. Variante desmoplástica: as ilhotas são circundadas por fibras reticulínicas

História Natural e Clínica dos Meduloblastomas -

Meduloblastomas são tumores neuroepiteliais embrionários do cerebelo, crescendo predominantemente do vermis cerebelar⁸. A célula de origem e a exata classificação histológica deste tumor altamente maligno ainda são muito controversas. Embora a maioria ocorra em casos esporádicos, há alguns casos que estão associados com a hereditariedade, como a síndrome de Gorlin e Turcot⁹. É uma neoplasia, portanto, comum em crianças, representando em torno de 30% dos tumores cerebrais da infância¹⁰. A maioria dos casos (cerca de 80%) ocorrem nos primeiros quinze anos de vida, com picos entre cinco e nove anos de idade. Em pessoas mais velhas, é muito raro, representando menos de 1% dos tumores do sistema nervoso central em adultos¹¹.

Muitos achados clínicos encontrados nos adultos diferem marcadamente dos encontrados em mais jovens. Sintomas de aumento de pressão intracraniana, como sintomas cerebelares são igualmente distribuídos em ambas as populações⁸. No entanto, a incidência de perda de consciência, convulsões e paralisia de nervos cranianos são muito mais presentes em adultos¹².

Os meduloblastomas costumam recidivar com bastante freqüência. Tanto em adultos quanto em crianças, a fossa posterior é a local mais comum e na maioria das vezes, esta recidiva tumoral ocorre no leito cirúrgico¹³.

A média de sobrevida entre a excisão do tumor primário e a descoberta das metástases é em torno de 36 meses e em crianças, e se verifica ser bem menor, cerca de 20 meses em adultos. [14]. Quando estas metástases se

localizam fora do sistema nervoso central, a média cai para 9,5 meses em adultos e cinco meses em crianças¹⁵.

Tanto em quanto em adultos, os pacientes com meduloblastomas são estratificados em categorias de risco, baseados na extensão da ressecção cirúrgica e na presença ou não de doença metastática. Assim, o risco de recidiva e sobrevida, varia significativamente com a extensão da doença ao diagnóstico¹⁶.

As taxas de sobrevida dos adultos e crianças são comparáveis, embora seja um pouco melhor nas crianças. Observam-se, no entanto, diferenças clínicas e patológicas entre os tumores nessas duas populações¹⁷. De acordo com estudos previamente publicados, os meduloblastomas em adultos são predominantes em homens que em mulheres, em torno de dois a 3:1².

Patogênese das Metástases - A patogênese dessas metástases não é ainda completamente elucidada. Existem vários mecanismos já conhecidos no desenvolvimento de metástases fora do SNC, sendo que dois tipos de disseminação das células malignas foram propostas¹⁸. Primeiro, a disseminação hematogênica, que pode ser promovida pela própria cirurgia, em que as células tumorais podem invadir as veias peri-tumorais durante a ressecção. Acredita-se que algumas células do tumor primário geram variantes que podem romper e penetrar em vasos, atingindo o leito vascular de órgãos distantes. Depois que as células tumorais extravasam no parênquima dos órgãos, elas podem proliferar provocar o crescimento de lesões secundárias¹⁹. A outra forma de disseminação poderá ser via conexão entre fluido cérebro-espinal e sistema linfático²⁰.

A colocação de desvios ventrículo-peritoniais também parece estar associada com o aparecimento precoce de metástases extra-craniais, nas populações estudadas. Isso propicia, portanto, um pior prognóstico nesses pacientes²¹.

Tratamento - Em relação ao tratamento, a terapia padrão para meduloblastomas, depois da cirurgia, inclui radioterapia crânio-espinal²². Esse tratamento se justifica devido à freqüente infiltração do espaço subaracnóide, com subsequente disseminação de liquor com células neoplásicas por todo o eixo neural²³.

Com radioterapia exclusiva, os pacientes têm uma sobrevida em cinco anos em torno de 40 a 60%. A maioria das crianças que sobrevivem e que fizeram radioterapia de todo eixo neural são severamente prejudicadas intelectualmente¹². O uso de quimioterapia, por outro lado, é indicado principalmente para tratar pacientes de alto risco ou aqueles com doença recidivada. Assim, esquemas de quimioterapia têm sido bem indicados em crianças com invasão tumoral extensa e ressecção

incompleta. No entanto, em adultos o uso da quimioterapia é ainda bastante controverso e estão pouco claras as suas indicações²⁴.

Vários estudos confirmam que o tratamento adjuvante com quimioterapia pode atrasar, mas não evitará a recidiva do meduloblastoma¹⁵. No entanto, a administração de várias séries mostraram um benefício na qualidade de vida desses pacientes, mas não na sobrevida. Efeitos importantes têm sido registrados, por exemplo, na melhora radiológica e clínica das metástases ósseas, em que se observou uma gradual ossificação das lesões osteolíticas²⁵.

Dados sugerem que adultos tratados no chamado protocolo de Packer, que consiste de vincristina semanal concomitante à radioterapia crânio-espinal, quando seguido por oito ciclos de vincristina, lomustina e cisplatina, poderiam diminuir a média de sobrevida quando comparados a crianças tratadas com o mesmo protocolo²⁶.

Nossa paciente, como o caso relatado acima, recebeu quimioterapia com esquema agressivo de oito ciclos com Vincristina 0,05mg/m² (d1, d8, d14, d21), Carboplatina 18mg/ m² (d1), Ciclofosfamida 65mg/ m² (d28) e Etoposide 2,5mg/m² (d1,d2,d28,d29). A paciente recebeu também filgrastina em cada ciclo. Já no segundo ciclo de tratamento, a paciente apresentava significativa melhora clínica, com resolução quase completa da dor óssea.

A literatura, no entanto, apesar de todas as controvérsias em relação aos tratamentos, mostra que, atualmente, não há significativa diferença de sobrevida com os diversos tipos de tratamento. A média de tempo de sobrevida após descoberta das metástases extra-craniais foi de dez meses, em algumas séries, para o grupo que recebeu radioterapia, sete meses para os que receberam quimioterapia, nove meses para quem recebeu a combinação de quimioterapia e radioterapia e nove meses para quem apenas recebeu tratamento de suporte²⁷.

CONCLUSÕES

Comparados aos meduloblastomas em crianças, a variante desmoplástica e a doença lateralmente localizada são mais comuns em adultos. As metástases extra-SNC são muito raras e os sítios mais comumente envolvidos são os ossos e os linfonodos. Vários quimioterápicos como vincristina, adriamicina, VP16 foram usados com importante resposta. No entanto, nenhum esquema de tratamento aumentou a sobrevida desses pacientes, pois a sobrevida após o diagnóstico das metástases extraneurais geralmente não ultrapassa um ano, na grande maioria dos pacientes.

Portanto, todos esses tratamentos, embora não curativos, têm um bom impacto na qualidade de vida por reduzirem, de forma significativa, a dor desses pacientes.

Conflito de interesses: Nada a declarar.

REFERÊNCIAS

- Nelson A. Metastases of Intracranial Tumor. *AM J Cancer*. 1936.
- Rochkind S, Blatt I, Sadeh M, Goldhammer Y. Extracranial metastases of medulloblastoma in adults: literature review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54:80-86.
- Wendland MM, Shrieve DC, Watson GA, Chin SS, Blumenthal DT. Extraneural metastatic medulloblastoma in an adult. *J Neurooncol*. 2006;78:191-196.
- Lewis MB, Nunes LB, Powell DE, Shnider BI. Extra-axial spread of medulloblastoma. *Cancer*. 1973;31:1287-1297.
- Biegel JA, Janss AJ, Raffel C, Sutton L, Rorke LB, Harper JM, Phillips PC. Prognostic significance of chromosome 17p deletions in childhood primitive neuroectodermal tumors (medulloblastomas) of the central nervous system. *Clin Cancer Res*. 1997;3:473-478.
- Castellino RC, Bortoli MD, Lu X, Moon SH, Nguyen TA, Shepard MA, Rao PH, Donehower LA, H JY. Medulloblastomas overexpress the p53-inactivating oncogene WIP1/PPM1D. *J Neurooncol*. 2008;86:245-256.
- Bates T. Extracranial metastases from a cerebellar medulloblastoma. *Proc R Soc Med*. 1973;66:652-654.
- Menon G, Krishnakumar K, Nair S. Adult medulloblastoma: clinical profile and treatment results of 18 patients. *J Clin Neurosci*. 2008;15:122-126.
- Gunasekera WS, Cabraal SA. Extraneural metastases of intracranial tumours. *Neurol India*. 1973;21:200-205.
- Castro-Vita H, Salazar OM, Scarantino C, Rubin P, Cova MD. Medulloblastomas. *Rev Interam Radiol*. 1980;5:77-82.
- Haie-Meder C, Song PY. Medulloblastoma: differences in adults and children--regarding Frost *et al.*, *IJROBP* 32:951-957; 1995 and Prados *et al.*, *IJROBP* 32:1145-1152; 1995. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;32:1255-1257.
- Wójcik-Scisłowska M, Wisławski J. [Medulloblastoma with multiple metastases beyond the nervous system]. *Neurol Neurochir Pol*. 1979;13:449-453.
- Lassman LP. Diagnosis and management of skeletal metastases from cerebellar medulloblastoma. *Childs Brain*. 1976;2:38-45.
- McComb JG, Davis RL, Isaacs H. Extraneural metastatic medulloblastoma during childhood. *Neurosurgery*. 1981;9:548-551.
- Stolzenberg J, Fischer JJ, Kligerman MM. Extradural metastasis in medulloblastoma 10 years after treatment. Report of a case. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1970;108:71-74.
- Carrie C, Lasset C, Blay JY, Négrier S, Bouffet E, Barbet N, Montbarbon X, Wagner JP, Lapras C, Deruty R. Medulloblastoma in adults: survival and prognostic factors. *Radiother Oncol*. 1993;29:301-307.
- Cornu P, Chatellier G, Fauchon F, Foncin JF, Faillot T, Dorwling-Carter D, Philippon J. [The prognosis of medulloblastoma in adults]. *Neurochirurgie*. 1990;36:218-224.
- Aron BS. Medulloblastoma in children. Twenty-two years' experience with radiation therapy. *Am J Dis Child*. 1971;121:314-317.
- Oberman HA, Hewitt WC, Kalivoda J. Medulloblastomas with distant metastases. *Am J Clin Pathol*. 1963;39:148-160.
- Noël G, Selosse P, Gompel C, Jacquy J, Barsy Td. [Extraneural metastases of medulloblastomas: 2 cases]. *Neurochirurgia (Stuttg)*. 1967;10:216-223.
- Miyake S, Toyama M, Etani B, Fukuma S. Cerebellar Medulloblastoma With Postoperative Extracranial Spread; Report of Case. *J Neurosurg*. 1964;21:416-418.
- Landberg TG, Lindgren ML, Cavallin-Ståhl EK, Svahn-Tapper GO, Sundbärg G, Garwicz S, Lagergren JA, Gunnesson VL, Brun AE, Cronqvist SE. Improvements in the radiotherapy of medulloblastoma, 1946-1975. *Cancer*. 1980;45:670-678.
- Chin HW, Maruyama Y. Results of radiation treatment of cerebellar medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1981;7:737-742.
- Choux M, Lena G, Alfonsi S, Bernard JL, Clément R, Elbaze F, Gambarelli D, Hassoun J, Lerpinière JP, Lucas C, *et al.* [Medulloblastoma]. *Neurochirurgie*. 1982;28 Suppl 1:1-229.
- Kleinman GM, Hochberg FH, Richardson EP. Systemic metastases from medulloblastoma: report of two cases and review of the literature. *Cancer*. 1981;48:2296-2309.
- Greenberg HS, Chamberlain MC, Glantz MJ, Wang S. Adult medulloblastoma: multiagent chemotherapy. *Neuro Oncol*. 2001;3:29-34.
- Leo E, Schlegel PG, Lindemann A. Chemotherapeutic induction of long-term remission in metastatic medulloblastoma. *J Neurooncol*. 1997;32:149-154.