

Tumores malignos primários múltiplos

Relato de caso

Paulo Henrique Aguiar, Alexandre Bruno Raul Freitas, Hector N. Cabrera, Custódio Michailowsky, Flávio Key Miura, José Marcos Rotta

Grupo de Tumores da Disciplina de Neurocirurgia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

RESUMO

Os autores descrevem o caso de um paciente do sexo masculino, de 66 anos de idade, com lesão neoplásica gástrica Borrmann IV, desde 2 cm do cárdia até a região pré-pilórica, cujo exame anatomopatológico revelou adenocarcinoma tubulopapilífero pouco diferenciado. O mesmo paciente era portador de glioblastoma multiforme do lobo temporal esquerdo. Neoplasias malignas primárias múltiplas que incluem neoplasias cerebrais primárias são raras, havendo apenas 17 casos descritos na literatura. Os autores discutem a etiopatogenia dessa infreqüente patologia.

PALAVRAS-CHAVE

Glioblastoma multiforme. Neoplasias malignas primárias múltiplas.

ABSTRACT

Multiple primary malignant neoplasms. Case report

Brain neoplasms participating in multiple primary malignant neoplasms is a rare condition. The authors report the case of a 66-year-old man with gastric adenocarcinoma associated with temporal lobe glioblastoma multiforme.

KEYWORDS

Glioblastoma multiforme. Multiple primary malignant neoplasms.

Introdução

A freqüência de neoplasias malignas primárias múltiplas em estudos de autópsia é de 3,7% a 14,5%^{14,19}. Avanços recentes no tratamento e no diagnóstico de neoplasias malignas têm levado ao aumento do índice de sobrevivência e expectativa de vida. Muitos dos pacientes que sobrevivem ao primeiro câncer podem viver o suficiente para desenvolver outros tumores. Os efeitos tardios da quimioterapia e da radioterapia podem ser oncogênicos ao longo do tempo^{10,17}. Consideram-se também aumento da idade, carcinógenos ambientais, imunossupressão, infecções virais e predisposição genética como fatores potencializadores da carcinogênese^{5,13,26,30}. Recentemente, as mutações do gene supressor de tumor p-53 têm sido encontradas na síndrome de Li-Fraumeni^{18,25}. Mutações genéticas associadas aos tumores malignos múltiplos primários são pouco freqüentes e encontradas somente em 1,2% desses casos²⁸.

Casos de neoplasias malignas primárias múltiplas que incluem tumores cerebrais primários são extremamente raros, existindo somente 17 casos descritos na

literatura^{1,2,4-7,9,11,12,13,17,20-24}. Neste trabalho, os autores descrevem um caso de tumor cerebral primário associado a tumor maligno primário sistêmico, analisando a conduta, o diagnóstico diferencial e a evolução.

Relato do caso

Paciente do sexo masculino, 66 anos de idade, com história de epigastralgia em queimação há um ano, que piorava com ingestão alimentar, sem fatores de melhora, acompanhada de vômitos pós-prandiais e emagrecimento de 24 kg nesse período. Há dois meses vinha evoluindo com disfasia, déficit de memória e discreta hemiparesia. O exame físico revelou disfasia, hemiparesia à direita, emagrecimento, massa palpável ocupando todo o epigástrico, de consistência endurecida e aderida aos planos profundos.

A endoscopia digestiva alta demonstrou extensa lesão neoplásica, Borrmann IV, desde 2 cm do cárdia até a região pré-pilórica. O exame anatomopatológico

dessa lesão constatou adenocarcinoma tubulopilífero pouco diferenciado. A ultra-sonografia abdominal não evidenciou alterações. A tomografia computadorizada de crânio revelou imagem hipoatenuante subcortical na região temporal esquerda (Figura 1). A biópsia estereotáxica dessa lesão cerebral constatou glioblastoma multiforme e a laparotomia exploradora revelou carcinomatose peritoneal.

O paciente foi encaminhado à radioterapia.

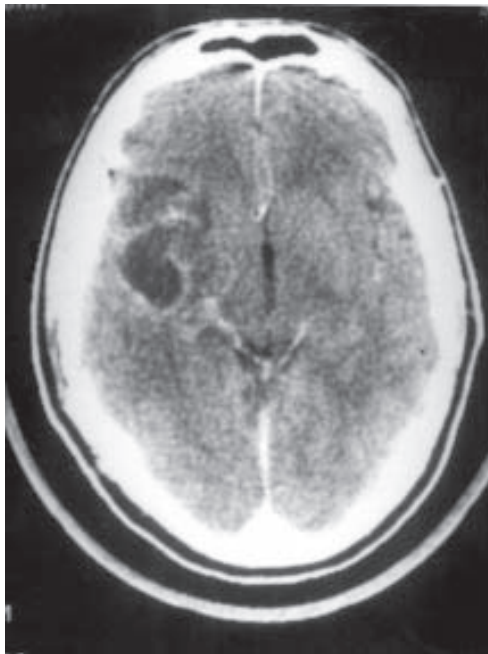


Figura 1 – TC de crânio mostrando lesão hipoatenuante subcortical em região temporal esquerda.

Discussão

Warren e Gates²⁹, em 1932, estabeleceram como pré-requisitos para o diagnóstico de neoplasias múltiplas primárias malignas os seguintes critérios: cada um dos tumores tem características malignas; os tumores são distintos entre si; uma lesão não é metástase da outra.

O histograma dos pacientes com neoplasias múltiplas primárias malignas apresenta um comportamento bifásico: o primeiro pico acontece na terceira década e o outro, acima dos 50 anos de idade. Interessante é que pacientes com síndrome de Turcot, uma doença hereditária rara caracterizada por polipose colorretal múltipla associada com tumores neuroepiteliais primários do sistema nervoso central, somam 7 dos 13 casos do grupo com idade inferior a 40 anos²⁷. Está incluída nesse grupo, a síndrome familiar de Li-Fraumeni que é uma síndrome autossômica dominante rara, caracterizada por diversos tumores localizados em diferentes regiões do corpo, incluindo câncer de mama,

sarcomas, tumores cerebrais, osteossarcomas, leucemia e carcinoma adrenocortical¹⁶.

A síndrome de Linch, que é um sarcoma prematuro *Li-Fraumeni-like*, incluindo tumor de mama, pulmão e câncer adrenocortical, é encontrado numa faixa de idade intermediária. Por outro lado, nenhuma dessas síndromes foram encontradas no grupo mais idoso.

Esses achados sugerem que pacientes com predisposição genética tendem a desenvolver o câncer na adolescência, enquanto aqueles que não têm doença hereditária desenvolvem neoplasias múltiplas no final da vida²⁰.

Com o avançar da idade, o paciente é, ao longo do tempo, mais exposto a vários carcinógenos ambientais, o suficiente para induzir alterações genéticas e metabolismos carcinogênicos múltiplos. A idade média de início dessas neoplasias múltiplas com tumores cerebrais, no grupo mais velho, é de 63,4 anos, ou seja, 10 anos mais que no grupo com doenças hereditárias, sugerindo que o fator idade tem papel fundamental no desenvolvimento dessas neoplasias múltiplas²⁰.

O tumor colorretal é o que tem maior associação com tumores cerebrais primários⁸. Essa predominância foi vista nos dois grupos etários. Tumores gástricos mostram a segunda maior frequência de associação com tumores cerebrais e isso só foi evidenciado no grupo mais velho²⁰. Esse fato sugere que não só o fator idade está envolvido, mas também o fator ambiental²⁰. O tumor cerebral primário surge por último, como no caso deste estudo, e essa tendência foi confirmada em sete dos oito casos do grupo que não é associado à síndrome de Turcot.

Avanços recentes na biologia molecular revelam com maior precisão as alterações genéticas, especialmente nos genes supressores de tumor, que podem estar associadas à oncogênese em vários órgãos. Ressalta-se a deleção alélica no braço curto do cromossomo 17, onde o gene p-53 supressor de tumor se localiza, que é detectada em alto índice nos tumores colorretais, na mama e no pulmão^{3,15,20}. Em relação aos gliomas, a perda da informação genética no cromossomo 17p ocorre precocemente na malignização dos astrocitomas²⁰. A alta frequência de associação de câncer colorretal e glioblastoma sugere que alterações no gene p-53 podem estar associadas à oncogênese desses tumores²⁰. Porém, até o momento, nenhum trabalho conseguiu definir se a perda do gene p-53 é apenas de origem oncogênica²⁰.

Referências

- BRUGIERES L, GARDES M, MOUTOU C, CHOMPRET A, MERESSE V, MARTIN A, POISSONN, FLAMMANT F, BONAITI PC, LEMERLE J, FEUNTEUN J: Screening

- for germ line p53 mutations in children with malignant tumors and a family history of cancer. *Cancer Res* 53:452-5, 1993.
2. CRAIL HW: Multiple primary malignancies arising in the rectum, brain and thyroid. *US Naval Med Bull* 49:123-8, 1949.
 3. FINLAY CA, HINDS PW, LEVINE AJ: The p53 protooncogene can act as a suppressor of transformation. *Cell* 57:1083-93, 1989.
 4. FRIEDMAN CD, MCCARTHY JR: Multiple primary malignant neoplasms. *Ill Med J* 161:115-6, 1982.
 5. HAMOUDI AB, ERTEL I, NEWTON WAJ, REINER CB, CLATWORTHY HWJ: Multiple neoplasms in an adolescent child associated with IgA deficiency. *Cancer* 33:1134-44, 1974.
 6. HAYASHI K, OHTSUKI Y, SONOBE H, TAKAHASHI K, WADA S, YOSHIDA K: An autopsy case of triple primary cancers consisting of glioblastoma multiform of the pons, colon cancer and retal carcinoid – a statistical analysis of cases of brain tumor combined with other primary cancers in Japan autopsy annuals. *Gan No Rinsho (in Japanese)* 33:1846-53, 1987.
 7. ITOH H, OHSATO K, YAO T, IIDA M, WATANABE H: Turcot's syndrome and its mode of inheritance. *Gut* 20:414-9, 1979.
 8. KAKIZOE T: Figures on cancer in Japan. *Foundation for Promotion of Cancer Research (Tokyo)* 41:41, 1993.
 9. KAWANAMI K, OHNO M, MATSUURA K, SOEJIMA T, KITAMURA K, WATANABE H, ENJOJI M: Turcot's Syndrome: report of an autopsy case. *I To Cho (in Japanese)* 11:1075-82, 1976.
 10. KEMPIN S, SUNDARESAN N, SHAPIRO WB, ARLIN Z: Acute nonlymphocytic leukemia following treatment of malignant glioma. Report of two cases. *J Neurosurg* 60:1287-90, 1984.
 11. KIKUCHI T, REMPEL AS, RUTZ H-P, DE TRIBOLET N, MULLIGAN L, CAVENEE WK, JOTHY S, LEDUY L, VAN MEIR EG: Turcot's syndrome of glioma and polyposis occurs in the absence of germ line mutations of exon 5 to 9 of the p53 gene. *Cancer Res* 53:957-61, 1985.
 12. KOBAYASHI T: Diagnosis and treatment of multiple primary neoplasm – brain tumors and cancer of other organs. *Saishin Igaku (in Japanese)* 40:1613-20, 1985.
 13. KOBAYASHI T, TAKAHASHI T, TANAKA T, TATEISHI T, MIURA S: Multiple primary neoplasm-glioblastoma combined with cancer of other organs. *Neurol Surg (in Japanese)* 15:1011-7, 1991.
 14. KOBAYASHI T, ARIMOTO H, WATANABE S: Occurrence of multiple primary cancer at the National Cancer Center Hospital, 1962-1989. *Jpn Clin Oncol* 21:233-51, 1991.
 15. LEVINE AJ, MOMAND J, FINLAY CA: The p53 tumor suppressor gene. *Nature* 351:453-6, 1991.
 16. LI FP, FRAUMENI JR. JF, MULVIHIL JJ, BLATTNER WA, DREYFUS MG, TUCKER MA, MILLER RW: A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res* 48:5358-62, 1988.
 17. LI FP, LITTLE JB, BECHPHANSEN NT, PATERSON MC, ARLETT C, GARNICK MB, MAYER RJ: Acute leukemia after radiotherapy in a patient with Turcot's syndrome. Impaired colony formation in skin fibroblast cultures after irradiation. *Am J Med* 74:343-8, 1983.
 18. MALKIN D, LI FP, STRONG LC, FRAUMENI JR. JF, NELSON CE, KIM DH, KASSEL J, GRYKA MA, BISCHOFF FZ, TAINSKY MA, FRIEND SH: Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas and other neoplasms. *Science* 250:1233-8, 1990.
 19. MOERTEL CG, DOCKERTY MB, BAGGENSTOSS AH: Multiple primary malignant neoplasms. III tumors of multicentric origin. *Cancer* 14:238-48, 1961.
 20. NAGANE M, SHIBUI S, NISHIKAWA R, OYAMA H, NAKANISHI Y, NOMURA K: Triple primary neoplasms including a malignant brain tumors: Report of two cases and review of the literature. *Surg Neurol* 45:219-29, 1996.
 21. OGASAWARA K, OGAWA A, SHINGAI J, KAYAMA T, WADA T, NAMIKI T, SUZUKI J: Synchronous multiple primary malignant tumors accompanied by glioblastoma. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 26:908-12, 1986.
 22. OHI H, KIKUCHI K, FUTAWATARI K, KOWADA M: A histologically verified triple cancer. report of a rare case involving a primary brain tumor. *Gan No Rinsho* 34:1001-5, 1988.
 23. OHSATO K, HASHIMOTO H, ITOH H, KINOSHITA K, CHENG C, YAO T, WATANABE H: Familial adenomatosis of the colon associated with brain tumor (Turcot's syndrome): report of a case and review of the literature. *Stomach and Intestine (in Japanese)* 10:1511-7, 1975.
 24. SHISEKI M, NISHIKAWA R, YAMAMOTO H, OCHIAI A, SUGIMURA H, SHITARA N, SAMESHIMA Y, MIZOGUCHI H, SUGIMURA T, YOKOTA J: Germ-line p53 mutation is uncommon in patients with triple primary cancers. *Cancer Lett* 73:51-7, 1993.
 25. SRIVASTAVA S, ZOU Z, PIROLLO K, BLATTNER W, CHANG EH: Germ-line transmission of a mutated p53 gene in a cancer-prone family with Li-Fraumeni syndrome. *Nature* 348:747-9, 1990.
 26. SUGIMURA T: Multistep carcinogenesis: a 1992 perspective. *Science* 258:603-7, 1992.
 27. TURCOT J, DEPRÉS J-P, PIERRE FS: Malignant tumors of central nervous system associated with familial polyposis of the colon. *Dis Colon Rectum* 2:465-8, 1959.
 28. URANO Y, ITOYAMA S, FUKUSHIMA T, KITAMURA S, MORI H, BABA K, ALZAWA S: Multiple primary cancers in autopsy cases of Tokyo University Hospital (1883-1982) and in Japan Autopsy Annuals (1974-1982). *Jpn J Clin Oncol* 15:271-9, 1985.
 29. WARREN S, GATES D: Multiple primary malignant tumors: a survey of the literature and a statistical study. *Am J Cancer* 16:1358-1414, 1932.
 30. WATANABE S, KODAMA T, SHIMOSATO Y, ARIMOTO H, SUGIMURA T, SUEMASU K, SHIRAIISHI M: Multiple primary cancers in 5.456 autopsy cases in the National Cancer Center of Japan. *JNCL* 72:1021-7, 1984.

Original recebido em junho de 1999

Aceito para publicação em dezembro de 1999

Endereço para correspondência:

Paulo Henrique Pires de Aguiar

Rua Custódio de Oliveira 280, ap. 71

CEP 05630-050 – São Paulo, SP