

Linfoma primário do sistema nervoso central: relato de um caso tratado com sucesso empregando-se quimioterapia em doses elevadas e radioterapia subsequente

ANDRÉ MÁRCIO MURAD¹, NIVALDO HARTUNG TOPPA², FLÁVIA FERRETTI SANTIAGO³, IGOR LEVY REIS⁴

Trabalho realizado no Serviço de Hematologia e Oncologia do Hospital das Clínicas da UFMG.

Resumo

O esquema quimioterápico ideal para o tratamento dos linfomas primários do SNC é ainda objeto de investigações. O presente trabalho descreve um caso tratado com vincristina e doses elevadas de dexametasona, metotrexate e citosina arabinosídeo (Ara-C), além de quimioterapia intratecal, que resultou na remissão completa do tumor. Uma revisão da literatura também é feita.

Unitermos: *linfoma; sistema nervoso central*

Introdução

Embora seja uma neoplasia rara, o linfoma primário do sistema nervoso central tem se caracterizado por um aumento em sua incidência, não só nos pacientes imunodeprimidos, mas também nos imunocompetentes [1]. A abordagem cirúrgica deste tumor deve se limitar à obtenção de tecido para diagnóstico, porque sua remoção cirúrgica não parece influenciar sua evolução. Embora seja responsivo à radioterapia e corticosteróides, esta resposta é, em geral, de curta duração, tornando-o um tumor de prognóstico ruim, quando se considera que a média de sobrevida dos pacientes é de apenas dois anos, e a sobrevida de cinco anos é de menos de 5% [2, 3]. Quimioterapia em doses convencionais normalmente não leva a bons resultados devido à dificuldade de penetração das drogas no tecido cerebral oferecida pela barreira hematoencefálica. Mais recentemente, alguns trabalhos têm sugerido que a utilização de regimes de quimioterapia em altas doses, com drogas como o me-

totrexate e o Ara-C, possa oferecer resultados mais satisfatórios. Porém, o esquema mais adequado, as doses a serem empregadas, e a melhor forma de associação desta modalidade de quimioterapia com a radioterapia, para se obter o máximo de eficácia com um mínimo de toxicidade, ainda estão por serem definidos. O presente estudo relata o caso de um paciente tratado com doses intermediárias de metotrexate, ara-C e dexametasona, além de vincristina, em conjunto com quimioterapia intratecal. Houve remissão clínico-tomográfica completa do tumor, quando então optou-se por uma radioterapia consolidativa. Esta conduta permitiu que o paciente fosse tratado de maneira eficiente, na maior parte do tempo a nível ambulatorial, e com baixa toxicidade.

Relato do caso

M.M.S., sexo masculino, 31 anos, deu entrada na enfermaria de neurologia do Hospital das Clínicas da UFMG, em novembro de 1989, com quadro de cefa-

¹Professor Auxiliar de Ensino da Faculdade de Medicina da UFMG e Membro do Serviço de Hematologia e Oncologia do HC-UFMG; ²Professor Adjunto do Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina da UFMG; ³Médica Oncologista do Serviço de Hematologia e Oncologia do HC-UFMG; ⁴Acadêmico e Estagiário do Serviço de Hematologia e Oncologia do HC-UFMG. Endereço do autor para correspondência: Rua dos Otonis, 301/802 - Belo Horizonte - MG - CEP 30150.

léia holocraniana intensa, vômitos ocasionais e diplopia, sintomas estes que haviam se iniciado há aproximadamente 30 dias de sua internação. Uma tomografia computadorizada craniana realizada em outro hospital teria sugerido uma hidrocefalia, e o paciente estava em uso de dexametasona oral. Negava febre, emagrecimento, sudorese, uso de drogas endovenosas ou qualquer doença pregressa de importância. Seu exame neurológico revelava apenas um leve borramento da papila esquerda à fundoscopia. Sem alterações dos pares cranianos, sensibilidade, motricidade, marcha, coordenação ou equilíbrio. Não havia também sinais meníngeos. O exame clínico geral também não apresentava anormalidades. Ausência de linfadenomegalias ou hepatoesplenomegalia. Foi então submetido a uma tomografia computadorizada craniana com cortes finos na fossa posterior, radiografia de tórax e exames laboratoriais (funções hepática e renal, e hemograma). Os exames de sangue e a radiografia de tórax estavam dentro da normalidade. A tomografia revelou um processo expansivo, de realce nodular de contraste isoatenuante com o parênquima cerebelar, provocando compressão, deformidade e deslocamento lateral do IV ventrículo. Havia dilatação do sistema ventricular infra e supratentorial, confirmando a hidrocefalia (Figuras 1 e 2).

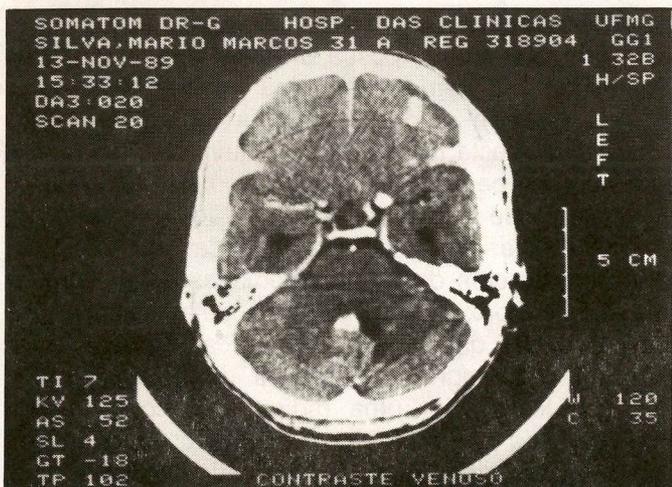


Figura 1. Tomografia computadorizada cerebral pré-quirúrgica revelando processo expansivo de fossa posterior e deslocamento lateral do quarto ventrículo.

Com o diagnóstico firmado de processo expansivo de fossa posterior, o paciente foi submetido a uma craniectomia suboccipital no dia 17/11/91, com biópsia do tecido tumoral localizado no vermis e bulbo, e colheita de material líquórico da cisterna magna para citologia.

No pós-operatório, evoluiu sem intercorrências, exceto por persistência da cefaléia, diplopia e por aparecimento de nistagmo horizontal à esquerda.

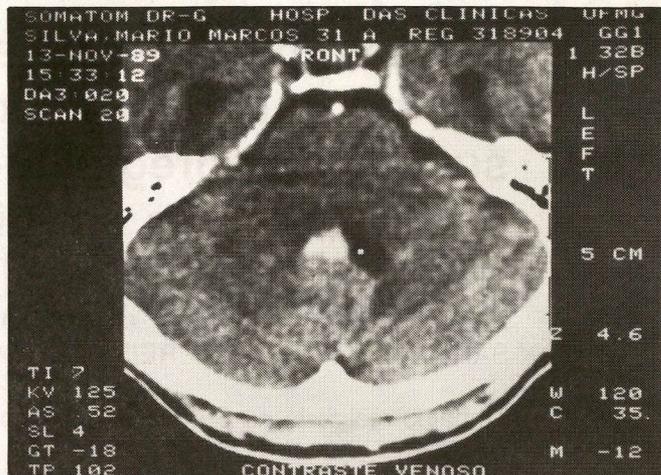


Figura 2. Mesmo corte tomográfico da Figura 1, ampliado.

Anatomia patológica

Fragmento irregular de tecido brancacento e macio medindo 1,0 X 0,5 X 0,2 cm. À microscopia, evidenciavam-se cortes histológicos de cerebelo apresentando neoplasia maligna formada por células pequenas, com núcleos arredondados, contendo cromatina grosseira e citoplasma escasso, arranjadas em pequenas massas e ninhos parcialmente anastomosados entre si, separadas por delicado estroma conjuntivo vascular rico em fibras reticulares. O exame concluiu tratar-se de um tumor maligno indiferenciado de pequenas células, fortemente sugestivo de linfoma maligno primitivo do Sistema Nervoso Central, para o qual sugeriu-se um estudo histoquímico com imunoperoxidase (Figura 3). A citologia líquórica revelou classe I de Papanicolaou.

Imuno-histoquímica

Todos os anti-soros do exame foram obtidos da Dako Corporation (EUA). Não houve imunoposição para Neurofilamento e Antígeno de Membrana Epité-



Figura 3. Corte histológico de cerebelo apresentando neoplasia maligna indiferenciada (HE, 315 x).

lial (EMA), excluindo-se a possibilidade do tumor ser de origem glial e epitelial, respectivamente. Porém houve imunoposição para LCA (Leucocyte Common Antigen) e para LB26, sugerindo a origem linfóide, e para células B, sendo que o CD45 foi negativo (sem imunoposição para células T) (Figura 4).



Figura 4. Imunoperoxidase da neoplasia da Figura 3 positiva para linfócitos B (anti-soro LB26, Dako Corp.) (800 x).

Evolução e tratamento

Com o diagnóstico de linfoma do SNC, uma biópsia de medula óssea e uma tomografia abdômino-pélvica, acrescentadas à propedêutica, foram normais, o que reforçou a origem primitiva do tumor. Foi solicitado exame oftalmológico, que se revelou normal. Uma pesquisa de HIV, além de testes para exclusão de outras causas de imunodeficiência celular, foram feitos (testes cutâneos, PPD e candidina), sendo também negativos.

O esquema quimioterápico descrito na Tabela 1 foi então planejado, e iniciado no dia 5/12/89, com ciclos repetidos a cada 28 dias. Já no início do segundo ciclo o paciente referia melhora importante da cefaléia e da diplopia. Ao término do terceiro ciclo, uma nova to-

mografia foi realizada (21/02/90), que por sua vez revelou um desaparecimento da massa tumoral da fossa posterior, com diminuição importante da dilatação do terceiro ventrículo e ventrículos laterais. Havia um leve desvio do quarto ventrículo para a esquerda e tênue captação de contraste em sua parede lateral direita (Figura 5). Clinicamente o paciente estava

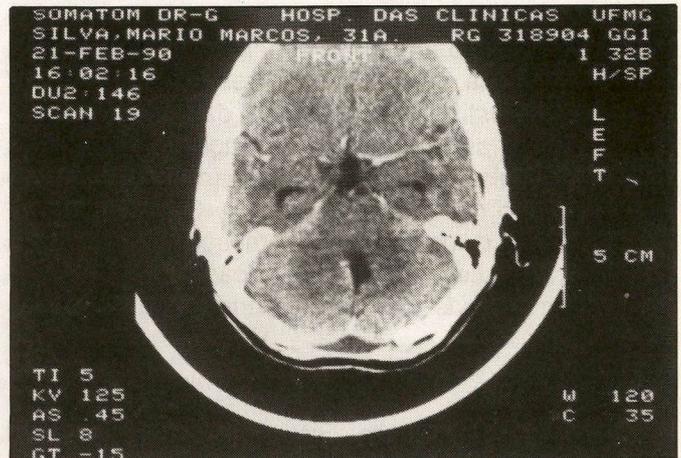


Figura 5. Tomografia computadorizada pós-quimioterapia mostrando regressão do processo expansivo e persistência do desvio lateral do 4º ventrículo.

bem, sem cefaléia ou vômitos, e com quadro de regressão do nistagmo horizontal e desaparecimento quase completo da diplopia.

Com isto, a hipótese clínico-radiológica foi de remissão tumoral completa, com presença apenas de um processo seqüelar. Um quarto ciclo de quimioterapia foi realizado somente a título de consolidação. O esquema de quimioterapia foi relativamente bem tolerado, sendo que a toxicidade restringiu-se a vômitos ocasionais nas primeiras 24 horas após as aplicações, facilmente controlados com doses de reforço de metoclopramida, alopecia reversível e leucopenia (nadir por volta do 17º dia pós-quimioterapia, variando de 1.000 a 1.500 leucócitos/mm³). Não houve nenhum episódio de neutropenia febril. A quimioterapia intratecal foi bem tolerada.

Tabela 1. Esquema quimioterápico para linfoma do SNC.

Droga	Dose	Via/Modo de administração	Dia (s)
Metotrexate	1.000 mg/m ²	EV - 1/10 da dose em bolo; 9/10 em infusão contínua de 24 horas	1
Ácido fólico	15 mg	VO - 24, 30, 36 e 42 horas após início de metotrexate	2
Vincristina	2 mg	EV	1, 8
Dexametasona	40 mg	EV	1, 2, 3, 4
Ara-C	3.000 mg/m ²	EV - infusão de 3 horas	8
Metotrexate	12 mg	IT	1, 8, 15
Ara-C	20 mg	IT	1, 8, 15
Dexametasona	4 mg	IT	1, 8, 15

*Intravenoso **Via oral ***Intratecal ****Citosina arabinosídeo

Posteriormente, o paciente foi encaminhado à radioterapia, onde recebeu uma dose de 3.000 rads em todo o cérebro, mais uma dose de reforço de 1.440 rads na fossa posterior, dando um total de 4.400 rads em 31 aplicações, as quais foram bem toleradas, sem efeitos adversos de monta, à exceção da manutenção da alopecia já instalada com a quimioterapia. Recebeu alta da radioterapia em 08/05/90.

Com o término do tratamento, o paciente passou a ser acompanhado ambulatorialmente, sendo que uma outra tomografia de controle foi realizada em 21/12/90, a qual mostrou a persistência da remissão completa tumoral, assim como a presença das alterações mostradas pela tomografia anterior (discreta hidrocefalia e desvio do quarto ventrículo). O paciente persiste bem até o momento, a 18 meses do término da quimioterapia, com atividades físicas e mentais normais, sem queixas clínicas ou neurológicas.

Discussão

Linfoma Primário do Sistema Nervoso Central (LPSNC) é uma neoplasia rara, responsável por 0,85 a 1,5% de todos os tumores intracranianos [1]. Sua prevalência em pacientes imunocomprometidos, especialmente nos portadores de AIDS, é bem estabelecida, porém sua incidência tem aumentado, mesmo nos pacientes imunocompetentes, nos Estados Unidos [2]. O paciente acometido é do sexo masculino, de meia-idade, que se apresenta com uma síndrome de massa intracraniana subaguda. A maioria dos LPSNC é de células B, com padrão histológico de linfoma não-Hodgkin com alto grau de malignidade, predominando os subtipos difuso misto e de grandes células, nos pacientes não aidéticos, e imunoblástico ou de pequenas células não clivadas, nos aidéticos [3]. Diferentemente dos linfomas originários dos próprios linfonodos, seu prognóstico é ruim. De acordo com a revisão recente de Murray et al. [4], havia somente 21 pacientes portadores de linfoma primário do SNC com sobrevida maior que cinco anos de 693 pacientes descritos na literatura, e, destes 21 pacientes, 10 recidivaram com mais de cinco anos de diagnóstico. A maioria dos pacientes foi tratada com radioterapia pós-operatória e a quimioterapia foi utilizada numa minoria. Com relação ao tratamento com radioterapia isolada, os dados obtidos por Berry & Simpson [5] são citados na maioria dos estudos da literatura: 47% de sobrevida média em 12 meses e somente 16% em 24 meses. A duração de sobrevida média de 10 meses está em concordância com vários outros estudos sobre radioterapia como forma de tratamento de LPSNC.

No que tange à utilização da quimioterapia, os dados são ainda mais insatisfatórios. Nenhum esquema quimioterápico tem seu papel estabelecido no

tratamento do LPSNC. O uso de corticoterapia isolada produz uma regressão tumoral em uma grande proporção dos pacientes, chegando a ser preconizada como um teste diagnóstico para diferenciar o LPSNC de outros tumores intracranianos; porém a resposta é geralmente parcial e extremamente breve [5].

Drogas efetivas em linfomas não-Hodgkin sistêmicos, como bleomicina, metotrexate, ciclofosfamida, doxorubicina e vincristina, têm baixa penetração na barreira hematoencefálica, o que limita sua eficácia. Avaliações esporádicas do uso destes quimioterápicos com doses convencionais em LPSNC são encontradas na literatura, porém são geralmente com resultados insatisfatórios ou imprecisos, devido à associação da radioterapia craniana pré ou per-quimioterápica. Shibamoto et al. [7] utilizaram um esquema de quimioterapia composto de vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina e prednisolona, administrado após altas doses de radioterapia (3.000 a 4.000 rads no crânio, mais reforço de 5.000 rads no tumor). Apesar dos oito pacientes que chegaram a terminar o esquema de tratamento terem obtido sobrevida prolongada (de 16 a 100 meses, com três deles sobrevivendo mais do que 5 anos), a toxicidade do tratamento foi considerada muito alta: um caso de retardo mental e de crescimento em um menino de 11 anos; dois casos de deterioração mental tardia progressiva, e dois casos documentados em autópsia de necrose cerebral, possivelmente pela acentuação do efeito citotóxico da radioterapia, pela quimioterapia administrada posteriormente e pelas altas doses de radioterapia utilizadas. Embora estudos tenham demonstrado alteração da barreira hematoencefálica (BHE) em pacientes com neoplasias intracranianas, Neuwelt et al. sugeriram que a permeabilidade da BHE nos pacientes com LPSNC é apenas parcial [6]. Adicionalmente, a tentativa de se romper a impermeabilidade da BHE com soluções hiperosmolares ou quimioterapia intra-arteriais não produziu melhoria significativa da eficácia terapêutica, além de ser de extrema dificuldade para sua execução [5]. Por conseguinte, o uso de quimioterápicos com relativa penetração no parênquima cerebral, utilizados em doses superiores às habitualmente empregadas, tem atraído a atenção de muitos pesquisadores. Alguns trabalhos mais recentes têm demonstrado resultados promissores, principalmente com o emprego de altas doses de metotrexate e ara-C [8, 9, 10]. De Angelis et al. [7], do Memorial Sloan-Kettering de Nova Iorque, utilizaram, em 16 pacientes, um esquema combinado, envolvendo dexametasona oral, metotrexate em dose intermediária (1,0 g/m²) com resgate pelo ácido folínico, além de metotrexate intratecal administrado através de Intra-Ommaya por seis vezes, pré-radioterapia (4.000 rads em todo o crânio e 1.440 rads de reforço no local do tumor).

Após a radioterapia, ara-C na dose de 3 g/m²/dia por dois dias foi também utilizado, por duas vezes, com intervalo de 21 dias entre as infusões. Os resultados foram bons, com 10 pacientes vivos e sem recorrência, num período de observação de sete a 31 meses. A média de sobrevivência do grupo é de 22,4 meses. A toxicidade foi aceitável. Porém, houve um óbito por sepse após o metotrexate sistêmico, durante a radioterapia craniana. O nadir de leucopenia após a administração de ara-C variou de 300 a 4.500 leucócitos/mm³.

No caso por nós descrito, tentou-se, no uso do delineamento do protocolo de quimioterapia (Figura 5), utilizar drogas com maior penetração no SNC, e, no caso do metotrexate e do ara-C, doses mais elevadas. A administração concomitante de quimioterapia intratecal visou uma maior concentração de quimioterápicos no líquor e, conseqüentemente, meninges. O uso de dexametasona em altas doses também se justifica, não só pela sua eficácia nos linfomas em geral, mas também pelo seu efeito antiemético. A administração do metotrexate no esquema proposto, de que 1/10 da dose seja feita em bolo e 9/10 em infusão contínua de 24 horas, também objetiva uma melhor difusão da droga no SNC. O resgate pelo ácido folínico permite que uma dose mais elevada de metotrexate seja administrada, sem toxicidade adicional. A alcalinização da urina foi obtida com a infusão de bicarbonato de sódio endovenosamente, para redução da nefrotoxicidade pelo metotrexate [11].

Finalmente, a opção por iniciar-se a radioterapia somente após a constatação de que a resposta da quimioterapia atingiu seu grau máximo justifica-se por conta de alguns dados da literatura, sugerindo que o risco substancial de leucoencefalopatia e necrose cerebral ocorre quando se usa o metotrexate em doses elevadas após a irradiação craniana, mas não quando o mesmo é administrado antes [11]. Acrescente-se ainda que o uso inicial de quimioterapia isoladamente permite uma avaliação mais precisa de sua eficácia em induzir resposta tumoral.

Devido ao sucesso aparente do esquema de tratamento utilizado, com toxicidade baixa e facilidade de execução, o mesmo será por nós utilizado em um estudo prospectivo, nos novos casos de LPSNC, para sua melhor avaliação.

Summary

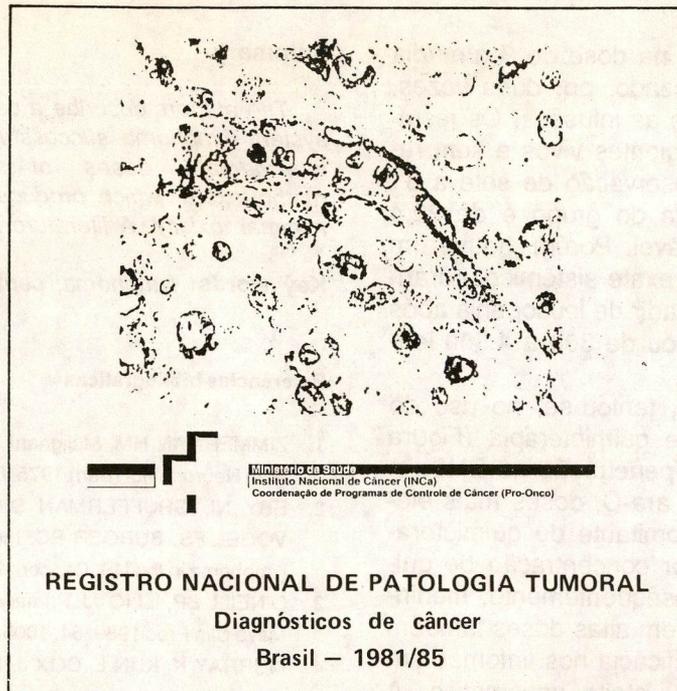
The authors describe a case of primary central nervous system lymphoma successfully treated with vincristin and intermediate doses of dexametason, Ara-C and methotrexate, which produced a complete remission with minimal toxicity. A literature review is presented.

Key words: *lymphoma; central nervous system*

Referências bibliográficas

1. ZIMMERMAN HM. Malignant lymphomas of the nervous system. *Acta Neuropathol (Berl)* 1975; 6(suppl.): 69-74.
2. EBY NI, GRUFFERMAN S, FLANNELLY CM, SCHOLD SC, VOGEL FS, BURGER PC. Increasing incidence of primary brain lymphoma in the US. *Cancer* 1988; 62: 2461-2465.
3. O'NEILL BP, ILLIG JJ. Primary central nervous system lymphoma. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 1005-1020.
4. MURRAY K, KUN L, COX J. Primary malignant lymphoma of the central nervous system: Results of treatment of 11 cases and review of the literature. *J Neurosurg* 1986; 65: 600-607.
5. BERRY MP, SIMPSON WJ. Radiation therapy in the management of primary malignant lymphoma of the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7: 55-59.
6. NEUWELT EA, FRENKEL EP, GUMERLOCK ML, BRAZIEL R, DANA B, HILL SA. Developments in the diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma. *Cancer* 1986; 58: 1609-1620.
7. SHIBAMOTO Y et al. Improved survival rate in primary intracranial lymphoma treated by high-dose radiation and systemic vincristine doxorubicine-ciclophosphamide-prednisolone chemotherapy. *Cancer* 1990; 65: 1907-1912.
8. DeANGELIS LM et al. Primary CNS lymphoma: Combined treatment with chemotherapy and radiotherapy. *Neurology* 1990; 40: 80-86.
9. ERVIN T, CANELLOS GP. Successful treatment of recurrent primary central nervous system lymphoma with high-dose methotrexate. *Cancer* 1980; 45: 1556-1557.
10. FRICK JC, HANSEN RM, ANDERSON T, RICH PS. Successful high-dose intravenous cytarabine treatment of parenchymal brain involvement from malignant lymphoma. *Arch Intern Med* 1986; 146: 791-792.
11. PITMAN SW, FREI III E. Weekly methotrexate-calcium leucovorin rescue: Effect of alkalization on nephrotoxicity; pharmacokinetics in the CNS; use in CNS non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Treat Rep* 1977; 61: 695.

REGISTRO NACIONAL DE PATOLOGIA TUMORAL DIAGNÓSTICOS DE CÂNCER. BRASIL, 1981-85.



Para atender diferentes objetivos no que concerne a informação em câncer, existem no Brasil, três tipos de registros de câncer: O REGISTRO NACIONAL DE PATOLOGIA TUMORAL (RNPT), REGISTRO DE CÂNCER DE BASE POPULACIONAL e o REGISTRO HOSPITALAR DE CÂNCER.

O Ministério da Saúde, além do sistema de mortalidade que organiza e divulga os dados sobre a ocorrência de óbitos em todo o País, mantém o RNPT e apoia os registros de base populacional existentes nas diferentes regiões brasileiras e incentiva e orienta a criação de registros hospitalares de câncer em hospitais e serviços de câncer.

O RNPT, data de 1975, quando o Ministério da Saúde optou pelo levantamento epidemiológico através dos estudos de frequência relativa do câncer, os quais sempre se mostraram fonte valiosa de epidemiologia descritiva. Desde então, o RNPT vem fazendo um trabalho abrangente e cuidadoso em todo o território nacional. Nesses anos, tem-se consolidado um banco de dados com informações sobre exames histopatológicos, citológicos e hematológicos, e tem-se viabilizado o intercâmbio entre laboratórios de modo a garantir mais precisão e padronização de cobertura dos diagnósticos, fazendo-se concomitantemente uma ampla divulgação da Classificação Internacional de Doenças para Oncologia (CID-O).

Sem dúvida as publicações do RNPT constituem-se numa importante fonte de dados, cuja utilização maior se dá pelo pessoal envolvido na área da saúde. É, portanto com grande prazer que, após 6 anos de trabalhos exaustivos, vencidas uma série de dificuldades para realizar levantamento, possessamento e publicação de dados em país de dimensões continentais como o Brasil, que o INCa lançou, no dia 14 de maio, o livro "REGISTRO NACIONAL DE PATOLOGIA TUMORAL - Diagnósticos de Câncer. Brasil, 1981-85".

Desejando maiores informações sobre o RNPT e suas publicações, favor escrever para:

Coordenação de Programas de Controle de Câncer - Pro-Onco
Av. Venezuela, 134 Bl. A 9º andar - Rio de Janeiro, RJ - CEP - 20081

ERRATA

Na edição da Revista Brasileira de Cancerologia, Vol. 37, Nºs 1/4, Jan/Dez 1991, às págs. 1 (índice) e 51 (abertura do artigo), autor, onde se lê: *Zoliner*; leia-se ZOLLNER.