

# GLIOBLASTOMA MULTIFORME METASTASICO A GANGLIO LINFATICO CERVICAL: REPORTE DE UN CASO Y REVISION DE LA LITERATURA

Paola Fuentes Rivera<sup>1</sup>, Adela Heredia<sup>2</sup>, Sandro Casavilca<sup>3</sup> y Enrique Orrego<sup>4</sup>

## RESUMEN

*El Glioblastoma Multiforme (GBM) es el tumor cerebral primario más común en los adultos, la metástasis extra-craneal de GBM detectada clínicamente es bastante rara, debido a la ausencia de linfáticos en el cerebro y a la dificultad de los tumores en penetrar los vasos sanguíneos. Se producen entre el 0,2 a 2% según lo reportado en la literatura disponible. Se reporta un caso de rara presentación de una paciente de 53 años con diagnóstico de Glioblastoma multiforme localizado en región interparietal derecha y otra lesión en región fronto-parietal derecha (multifocal). Se le realiza biopsia estereotáxica para diagnóstico y recibió tratamiento con radioterapia conformada en 3D al primario. Posteriormente a los 2 meses presenta metástasis linfática en ganglio cervical derecho, diagnosticado por citología y biopsia incisional. Así mismo se realiza revisión de la literatura. Se discuten el impacto de la cirugía en la diseminación tumoral y las posibles vías de diseminación.*

**Palabras clave:** Glioblastoma, Metástasis Linfática, Radioterapia. (DECS)

## ABSTRACT

*Glioblastoma multiforme (GBM) is the most common and most aggressive primary brain tumor in adults. The presence of extra-cranial GBM metastasis is very rare, because the absence of brain lymphatics and the difficulty of tumors cells to penetrate into blood vessels, occurring only between 0.2 to 2% of the cases reported in the available literature. A case of extreme rarity is presented: A female 53 year old patient, with diagnosis of Glioblastoma multiforme localized in the right interparietal region and another lesion in the right frontal-parietal region (multifocal). She underwent diagnostic stereotactic biopsy and was treated with 3D conformal radiotherapy in the primary. Two months later the patient presents lymphatic metastasis in the right cervical lymph node, diagnosed by cytology and incisional biopsy. A review of the literature is presented. The impacts of surgery in tumor dissemination and possible tumor dissemination schemes are discussed.*

**Key Words:** Glioblastoma, Lymphatic Metastasis, Radiotherapy. (DECS)

1. Médico Residente de Radioterapia del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Lima, Perú.
  2. Directora Ejecutiva del Departamento de Radioterapia del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Lima, Perú.
  3. Médico Asistente del Departamento de Patología del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Lima, Perú.
  4. Médico Asistente del Departamento de Neurocirugía del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Lima, Perú.
- Recepción Diciembre 2012. Aceptación Diciembre 2012



## INTRODUCCION

El Glioblastoma Multiforme (GBM) es la neoplasia maligna más común y letal, primaria del sistema nervioso central en adultos.<sup>[1,2,15,16]</sup> La incidencia es de 2 a 3 casos por 100 000 por año. Aunque los pacientes de todas las edades se ven afectados, el GBM es diagnosticado más a menudo en pacientes entre la sexta y séptima décadas de la vida. En general los hombres son más afectados que las mujeres.<sup>[12]</sup> La diseminación metastásica de GBM fuera del sistema nervioso central (SNC) es rara.<sup>[6,8,9,10,11,13,14,15,16]</sup> Los posibles mecanismos de metástasis extraneural del GBM que se han sugerido, son la diseminación linfática, invasión venosa y la invasión directa a través de la duramadre y el hueso.<sup>[13]</sup> El motivo del reporte está fundamentado en que la metástasis extra-craneal de Glioblastoma Multiforme detectada clínicamente es bastante rara e inusual el cual es el caso de nuestra paciente.

## CASO CLINICO

Paciente mujer de 53 años de edad, acude al INEN en abril del 2008 con antecedente de cefalea esporádica de 7 años, que se intensifican y concomitantemente presenta convulsiones tónico clónicas generalizadas, por lo que acude a Hospital general donde le realizan RMN de encéfalo que evidencia: Proceso expansivo multicentrico captador de contraste en región del cuerpo calloso con extensión hacia región interparietal derecha y otra lesión en región frontoparietal derecha, sugestiva de glioma de alto grado (Fig1), siendo derivada a esta Institución. Por la extensión de la lesión no es tributaria de resección quirúrgica, y se realiza biopsia estereotaxica en región frontal derecha, resultado de Patología de GLIOBLASTOMA MULTIFORME, VARIANTE DE CÉLULAS PEQUEÑAS, GRADO HISTOLÓGICO IV OMS (Fig3). Recibió radioterapia externa conformada en 3D desde el 24 de abril al 11 de agosto del 2008; Dosis total de 6000 cGy en 30 frac. Dos meses después de finalizada la irradiación, la paciente nota tumoración en región subparotidea derecha, de crecimiento rápido, con dolor local intenso asociado a cefalea, por lo que acude nuevamente a la consulta.

Al examen clínico presentaba



Figura N° 1

Proceso expansivo multicentrico captador de contraste compatible con Glioma de alto grado.

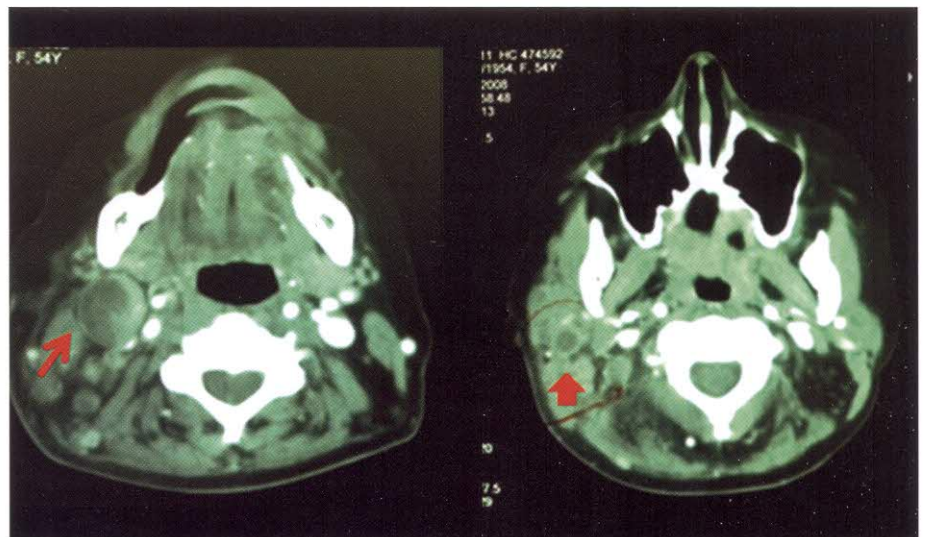


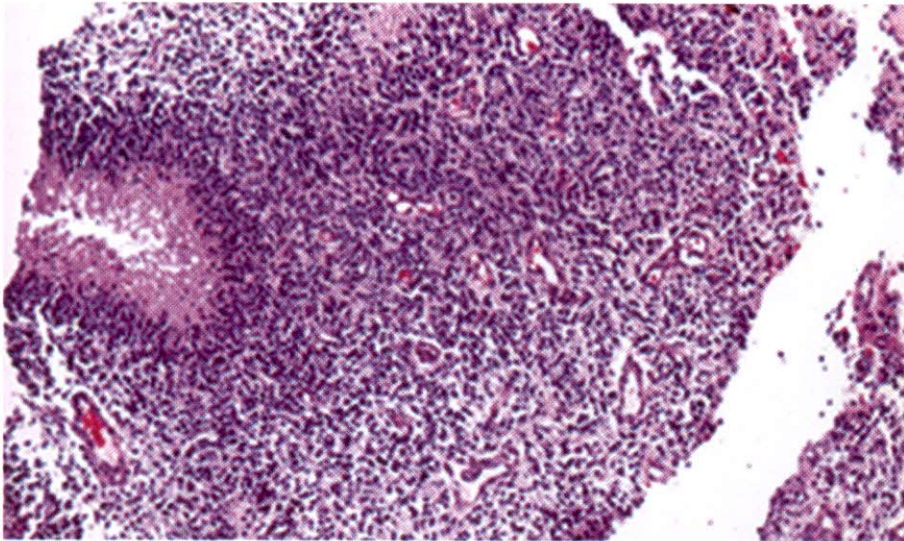
Figura N° 2

Extenso conglomerado ganglionar en la región cervical posterior derecha, las de mayor tamaño se localizan en el grupo IIB, mide aproximadamente 2.5 cm el de mayor diámetro con signos de necrosis.

conglomerado ganglionar localizado a nivel del tercio superior en hemicuello derecho. La tumoración es multinodular y dolorosa a la palpación, de 4,5 cm de diámetro, a nivel del grupo III y V del mismo lado se observa un nódulo indurado de 2cm. En TAC de macizo facial se evidencia extenso conglomerado ganglionar en la región cervical posterior derecha, el de mayor tamaño se localizan en el grupo IIB y mide 2,5cm con signos de necrosis. (Fig2). Se toma biopsia aspiración del ganglio, resultado de citología: Neoplasia de células redondas, compatible con metástasis de neoplasia glial (Fig 4). Por ser un caso

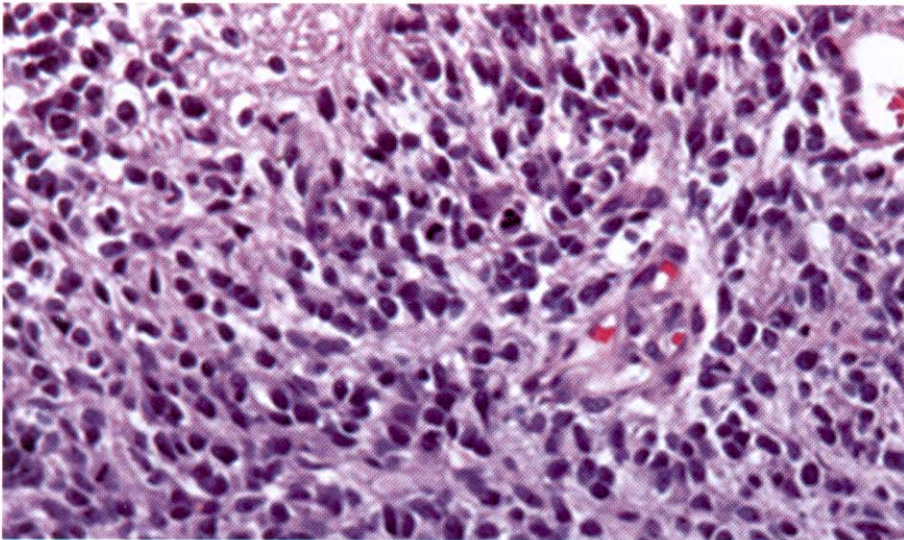
inusual se programa biopsia incisional de la masa cervical para precisar el diagnóstico. El resultado de Patología fue NEOPLASIA GLIAL METASTASICA. Por la rareza del caso se realizaron estudios complementarios en la División de neuropatología de la Universidad de Washington en St Louis Missouri. Donde se concluye GLIOBLASTOMA DE CELULAS PEQUEÑAS OMS GRADO IV, en las muestras correspondientes al tumor cerebral y metástasis cervical. Recibe dos cursos de quimioterapia y se evidencia disminución del tamaño de la masa cervical. La paciente se pierde de vista no completando el tratamiento





**Figura N° 3A**

Glioblastoma de células pequeñas con necrosis tipo pseudopalizada y vasos prominentes con hiperplasia endotelial (Aumento de 100x).



**Figura N° 3B**

Presencia de actividad mitótica prominente e hiperplasia endotelial vascular (Aumento de 400x).

programado. Se hizo búsqueda de la paciente y un familiar confirma su fallecimiento a los 6 meses del segundo curso de quimioterapia, el 17 de mayo de 2009.

## DISCUSIÓN

El GBM es un tumor primario maligno intracraneal muy agresivo y tiene la tasa de mortalidad más alta de todos los tumores malignos primarios del SNC.<sup>[11,15]</sup> El pronóstico sigue siendo muy pobre y la mayoría de los pacientes mueren dentro del año después del diagnóstico.<sup>[1,2,3,4,6,8,9,12,13,14,15,16]</sup> A pesar de los avances en neuroimagen, la cirugía, los diferentes

esquemas de tratamiento de radioterapia y quimioterapia, los pacientes con GBM tienen un mal pronóstico.<sup>[15,17]</sup> El actual estándar de tratamiento en los pacientes consiste en la resección quirúrgica seguida de radioterapia y quimioterapia con temozolomida concomitante. Este régimen estándar se basó en los resultados de un reciente ensayo fase III que demostraron una prolongada mediana de supervivencia global (14,6 vs 12,1 meses) y la supervivencia libre de progresión de enfermedad (6,9 vs 5 meses) en pacientes con GBM recién diagnosticado, tratados con radioterapia y temozolomida en comparación con la radioterapia sola. Sin embargo, casi

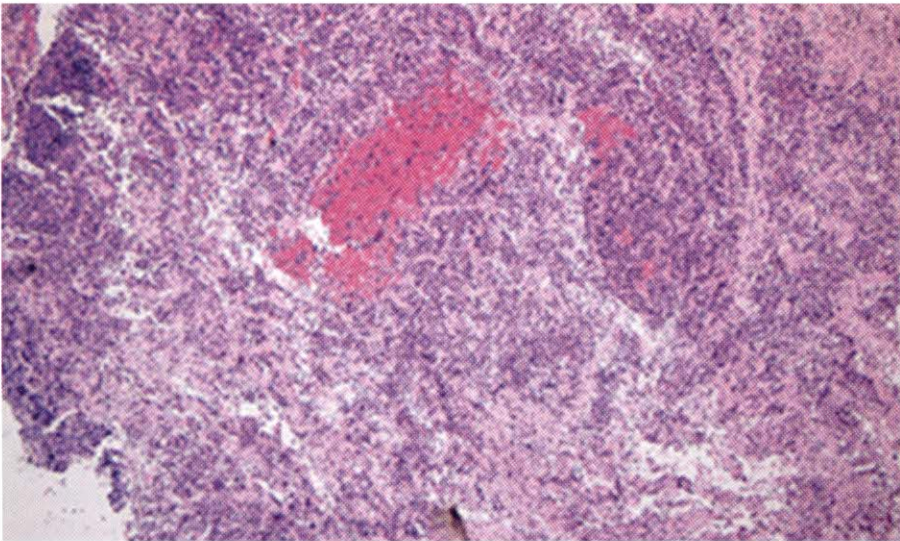
todos los casos de esta neoplasia presentan recaída, incluso después de un tratamiento prolongado con ambas modalidades.<sup>[15,18]</sup>

Las metástasis extraneural del GBM es un evento poco frecuente (0,2 a 2%) las metástasis localizadas en zonas de cabeza y cuello se han observado en pacientes con cirugía previa y reiterada.<sup>[1,2]</sup> El GBM comúnmente se propaga por extensión directa y la infiltración en el tejido cerebral adyacente y a lo largo del tracto de la materia blanca. Aunque el tumor está asociado con una fuerte tendencia a la invasión local, la diseminación metastásica del GBM fuera del sistema nervioso central es extremadamente rara.<sup>[6,8,9,10,11,13,14]</sup> El mecanismo que conduce a la metástasis en el cerebro de tumores primarios no se conoce, Bernstein y Woodward han demostrado la incapacidad de las células de GBM para atravesar la membrana basal vital in vitro y que impide invadir los vasos sanguíneos.<sup>[6,7,13]</sup>

Existe algunos reportes de GBM con metástasis antes de cualquier procedimiento quirúrgico, por lo tanto, la difusión iatrogénica de células tumorales por cirugía no puede ser la única vía para las metástasis.<sup>[6]</sup> Se han propuesto teorías para la clara falta de metástasis. Una de las consideraciones importantes es la ausencia de linfáticos en el SNC. Otra característica del cerebro es la presencia de un sistema único vascular. Los senos intracraneales presentan una membrana densa y dura, por lo que la penetración es difícil. Las venas cerebrales, por otro lado, son de paredes delgadas. Se cree que estos vasos probablemente colapsarían antes de permitir la penetración de un tumor en expansión.<sup>[5, 6, 9, 10,13]</sup>

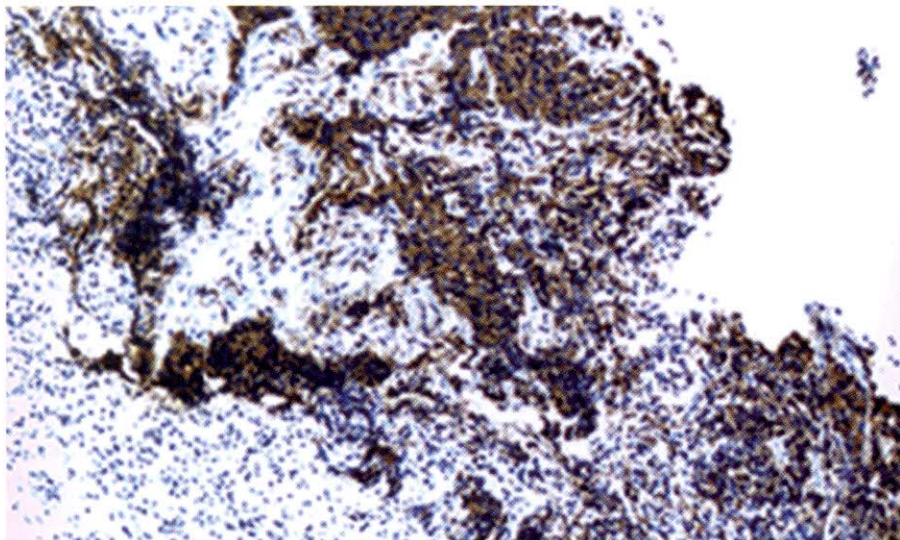
Otros autores refieren que el pobre pronóstico con expectativa de vida corta de GBM no viven lo suficiente para manifestar las metástasis.<sup>[5]</sup> En la mayoría de publicaciones las metástasis extracraneales se produjeron después de la cirugía; Liwnicz y Rubinstein concluyen que el factor más frecuente en el desarrollo de metástasis extracraneales sería el acceso directo del GBM a los tejidos extrameningeal como requisito previo para la difusión más distante.<sup>[9,10]</sup> Se cree que después de un procedimiento quirúrgico, los vasos linfáticos fuera del sistema nervioso (cuero cabelludo) están





**Figura N° 4A**

Metástasis de Glioblastoma de células pequeñas a ganglio linfático (Aumento panorámico de 50x).



**Figura N° 4B**

Metástasis de Glioblastoma multiforme a ganglio linfático. Inmunotinción para PGAF positiva (Aumento de 50x).

expuestos al tumor. Además, la vasculatura intracerebral ciertamente se ha abierto y en riesgo de siembra tumoral. Otro mecanismo de propagación es a través de una derivación ventriculoperitoneal.<sup>[1,2,3,5,13]</sup>

Sin embargo, estos factores no explican la aparición de metástasis extraneurales en todos los pacientes, y hay informes de metástasis de la linfa en los ganglios a distancia antes de la cirugía, y no hay evidencia clínica o radiológica de la transgresión del cuero cabelludo o el cráneo. En algunos pacientes, la propiedades de las células tumorales en

sí mismos pueden predisponen a la metástasis.<sup>[1,2,3]</sup> Los sitios de metástasis en orden de frecuencia decreciente son la pleura y pulmones, ganglios linfáticos, hueso e hígado.<sup>[1,9,13,14]</sup> Las metástasis encontradas de GBM en los ganglios linfáticos regionales (51%) y los pulmones y la pleura (60%). Ocasionalmente en el hueso (31%) y el hígado (22%).<sup>[9,10,11,13]</sup> Entre las metástasis ganglionares, el 62% se encuentran en las áreas cervicales, a menudo ipsilateral al sitio de la craneotomía y a veces puede ser bilateral.<sup>[11]</sup> En el caso que presentamos de metástasis extraneural de ganglio cervical, la paciente desarrolló metás-

tasis del ganglio cervical derecho, se considera que la vía principal de metástasis extraneural podría ser la extensión linfática a pesar de que solo se realizó biopsia por estereotaxia.

## CONCLUSIÓN

El mecanismo exacto de la metástasis del GBM no es claro, las cirugías previas como Craneotomías múltiples, biopsia estereotaxia y un período más largo de la supervivencia del paciente podrían considerarse como factores de riesgo para desarrollar metástasis. Siendo El GBM una neoplasia de mal pronóstico y con una expectativa de vida corta, a pesar de todas las modalidades de tratamiento se cree que los pacientes no viven lo suficiente para desarrollar las metástasis.

Agradecimiento: A Dr. Arie Perry y a la División de Neuropatología de WUSTL.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wallace C, Forsyth P, and Edwards D. Lymph Node Metastases from Glioblastoma Multiforme. *AJNR American Journal of Neuroradiology*. 1996; 17:1929-1931.
2. Moon K, Jung S, Lee M et al. Metastatic Glioblastoma in Cervical Lymph Node after Repeated Craniotomies: Report of a Case with Diagnosis by Fine Needle Aspiration. *Journal Korean Med Sci*. 2004; 19: 911-914.
3. Abdulhakim B, Zain Alabedeen B, Jamjoom, Ammar C. Cervical lymph node metastasis from a Glioblastoma multiforme in a child: Report of case and a review of the literature. *Annals of Saudi Medicine*. 1997; 17:340-343.
4. Schultz S, Pinsky G, Wu N, Chamberlain M, Sonali R and Martin S. Fine needle aspiration diagnosis of extracranial glioblastoma multiforme: Case report and review of the literature. *CytoJournal*. 2005; 2:19.
5. Zappia J, Wolf G. Cervical metastatic Glioblastoma Multiforme. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1992;118:755-756.



6. Astner S, Pihusch R, Nieder C, Rachinger W, Lohne H, Molls M and Grosu A. Extensive Local and Systemic Therapy in Extraneural Metastasized Glioblastoma Multiforme. *Anticancer Research*.2006;26: 4917-4920.
7. Bernstein JJ, Woodard CA: Glioblastoma cells do not intravasate into blood vessels. *Neurosurgery* 1995; 36: 124-132.
8. Lun M, Lok Z, Gautam S, Wu E, Wong E. The natural history of extracranial metastasis from glioblastoma multiforme. *Journal of Neuro-Oncology* 2011; 105(2):261-273.
9. Beauchesne P. Extra-Neural Metastases of Malignant Gliomas: Myth or Reality? *Cancers*. 2011; 3:461-477.
10. Frank S, Kuhn S, Brodhun M, Mueller U, Romeike B, Regenbrecht C, Ewald C, Reichart R, Kalff R, Kosmehl H. Metastatic glioblastoma cells use common pathways via blood and lymphatic vessels. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2009; 43(2): 183-190.
11. Zhen L, Yufeng C, Zhenyu S, Lei X. Multiple extracranial metastases from secondary glioblastoma multiforme: a case report and review of the literature. *Journal Neurooncology*.2010; 97(3):451-457.
12. Stark A, Van de Bergh J, Hedderich J, Maximilian H, Nabavi A. Glioblastoma: Clinical, characteristics, prognostic factors and in 492 patients survival. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2012; 114(7):840-845.
13. Seo YJ, Cho WH, Kang DW, Cha SH. Extraneural Metastasis of Glioblastoma Multiforme. Presenting as an Unusual Neck Mass. *Journal Korean Neurosurg Soc* 2012; 51: 147-150.
14. Gezen F, Baysefer A, Elci H, Can C, Canakçi Z, Seber N. Extraneural Metastasis Of Glioblastoma Multiforme Case Report. *Turkish Neurosurgery*. 1994; 4: 132 – 135.
15. David Reardon. An update on the role of antiangiogenic therapy for glioblastoma. *Neuro-Oncology*.2009;SP17-SP18.
16. Perez C. Perez and Bradys: Principles and practice of Radiation Oncology fifth edition. Copyright Lippincott Williams & Wilkins; 2008.p.718.
17. Bucker JC. Factors influencing survival in high-grade gliomas. *Semi Oncol*. 2003; 30:10-14.
18. Stupp R, Mason WP, Van der Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomid for glioblastoma. *New England Journal Med*. 2005;352:987-996.
19. Specenier P. Bevacizumab in glioblastoma multiforme. *Expert Review of Anticancer Therapy*.2012; 12(1):9-18.
20. Friedman H, Prados M, Wen P, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey L, Alfred Yung W, Paleologos N, Nicholas M, Jensen R, Vredenburgh J, Huang J, Zheng M, and Cloughesy T. Bevacizumab Alone and in Combination With Irinotecan in Recurrent Glioblastoma. *Journal of clinical oncology*. 2009; 27:4733-4740.

CORRESPONDENCIA:

Paola Fuentes Rivera Carmelo  
paola2108@gmail.com



# Acta Cancerológica

ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD PERUANA DE CANCEROLOGÍA  
Y DEL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Ingrese gratuitamente a: [www.cancerologiaperu.org](http://www.cancerologiaperu.org)