SEBASTIÃO FRANCISCO MIRANDA CORRÊA

**Radiocirurgia e radioterapia estereotática no
tratamento de meningiomas sintomáticos do
seio cavernoso**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Manoel Jacobsen Teixeira

São Paulo

2014

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Corrêa, Sebastião Francisco Miranda

Radiocirurgia e radioterapia estereotática no tratamento de meningeomas sintomáticos do seio cavernoso / Sebastião Francisco Miranda Corrêa. -- São Paulo, 2014.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Neurologia.

Orientador: Manoel Jacobsen Teixeira.

Descritores: 1.Neoplasias meníngeas/radioterapia 2.Meningioma 3.Seio cavernoso 4.Radiocirurgia/efeitos adversos 5.Radiocirurgia/normas 6.Fracionamento de dose 7.Neuroimagem 8.Neurocirurgia

USP/FM/DBD-131/14

DEDICATÓRIA

A meus saudosos pais, pelo apoio incondicional, incentivo e inspiração a minha formação e em todos os momentos de minha vida, sem eles nada seria.

A minha adorada esposa, pelo amor, dedicação e incentivo para que jamais eu esmorecesse, superando todos os percalços que pudessem acontecer.

A meus dois filhos maravilhosos, que sempre foram minha fonte de motivação e perseverança, tornando-me exemplo de dignidade a ser seguido.

A meus irmãos, pelo carinho e amizade.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Manoel Jacobsen Teixeira, minha referência acadêmica, pela sabedoria e ensinamentos. Orientou, incentivou, apoiou e conduziu-me à elaboração desta tese e a meu processo de evolução profissional. Minha eterna gratidão.

Aos Profs. Dr. Eberval Gadelha, Evandro de Souza e Wladimir Nadalin pelo apoio e incentivo e inestimável contribuição na revisão, orientação, sugestão e correções da Tese quando da sua qualificação. A eles, meu muito obrigado.

Ao Dr. Gustavo Nader pela dedicação e orientação no projeto desta Tese, meus sinceros agradecimentos.

Ao Dr. Marcos Maldaun, pela amizade nascida no Hospital MD. Anderson, pelo apoio e incentivo.

Ao colega de trabalho Samir Hanna, pelo apoio e amizade.

À senhorita Rita Ortega que muito auxiliou na revisão bibliográfica assim como na formatação do texto para publicação.

Ao Sr. Rogério Ruscitto, pela análise estatística e interpretação de dados.

Aos doentes com meningeoma do seio cavernoso que possibilitaram a realização do presente estudo.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Tufano D. *Guia prático da nova ortografia*: saiba o que mudou na ortografia brasileira. São Paulo: Melhoramentos; 2008.

SUMÁRIO

Listas de Abreviaturas, Símbolos e Siglas	vii
Lista de Figuras.....	viii
Lista de Quadros	x
Lista de Tabelas	xi
Lista de Gráficos	xiii
Resumo	xv
Summary	xvii
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	4
2.1 Primário	5
2.2 Secundários	5
3 REVISÃO DA LITERATURA	6
3.1 Meningeomas	7
3.1.1 Classificação histológica, genética molecular, manifestações clínicas e diagnóstico dos meningeomas	10
3.1.2 Tratamentos – efetividade e complicações	15
3.2 Radiobiologia	22
3.3 Efeito oxigênio	26
3.4 Radiocirurgia Estereotática	29
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS	35
4.1 Casuística	36
4.2 Métodos	43
4.2.1 Análise estatística	45
5 RESULTADOS E COMPLICAÇÕES	47
6 DISCUSSÃO	69
7 CONCLUSÕES	82
8 ANEXOS	85
9 REFERÊNCIAS	89
10 BIBLIOGRAFIA	99

LISTAS

ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

cm	- centímetro
cm³	- centímetros cúbicos
CS	- Cavernous Sinus
CSMs	- Cavernous sinus meningiomas
DNA	- Ácido desoxirribonucleico
EORTC	- European Organization for Research and Treatment of Cancer
FSRS	- Fractionated stereotactic radiotherapy
Gy	- Gray (unidade de dose)
LET	- Linear energy transfer
MAV	- Malformação arteriovenosa
MPA	- Acetato de medroxiprogesterona
MSCs	- Meningeomas do seio cavernoso
Naa	- N-acetilaspártato
PET	- Positron emission tomography
RBE	- Relative biological effectiveness
RCE	- Radiocirurgia estereotática
RCEF	- Radioterapia estereotática fracionada
RECIST	- Critério de resposta de imagens desenvolvido pelo EORTC
RNA	- Ácido ribonucleico
RNM	- Ressonância nuclear magnética
RTOG	- Radiation Therapy Oncology Group
RU486	- Mifepristona
RXT	- Radioterapia
SBRT	- Radioterapia estereotática hipofracionada de corpo
SC	- Seio cavernoso
SLP	- Sobrevida livre de progressão
SNC	- Sistema nervoso central
SRS	- Stereotactic radiosurgery
TC	- Tomografia computadorizada

FIGURAS

Figuras 1A e 1B - Fotografia de peça anatômica do seio cavernoso com exposição de seu conteúdo e revestimento (Laboratório de microanatomia do Hospital Real e Benemerita Beneficência Portuguesa)	9
Figura 2 - Fotografia de doente com MSC, ptose palpebral e paralisia de rotação medial do olho demérito	13
Figura 3 - Reprodução artística dos mecanismos de ação da radiação ionizante ressaltando suas ações diretas e indiretas no DNA do núcleo celular e na radiólise da água (lesão subletal), e as alterações causadas nas camadas íntimas endovasculares	23
Figura 4 - Efeitos radiobiológicos da RCE e da RCEF. A RCE induz mecanismo molecular de apoptose endovascular por meio da ativação da enzima ASMase (<i>acid sphingomyelinase</i>), inibição do VEGF (vascular endotelial growth fator), elemento fundamental para a neovascularização de meningeomas e do bFGF (<i>basic fibroblast growth fator</i>)	25
Figura 5 - Imagens do ciclo celular onde há maior sensibilidade à radiação em razão de maior instabilidade biomolecular durante o processo mitótico nos cromossomos	26
Figura 6 - Representação gráfica da eficácia da radioterapia em doentes com concentrações de hemoglobina superiores a 13g/dl	27
Figura 7 - Representação da computação gráfica do planejamento da RCEF para tratar com dose total de 50,4Gy fracionada com 180cGy/dia, de doente com meningeoma do seio cavernoso	31
Figura 8 - Fotografia da face de doente tratado com RCEF e seguido durante 9 anos, ressaltando-se a regressão da ptose palpebral e a melhora da motricidade ocular	44
Figura 9 - Imagens da RNM do crânio nas incidências axiais antes do tratamento (1988), 2 (2000), 7 (2006) e 9 (2008) anos após o tratamento com RCEF. Avaliação de resposta imagiológica pelo critério de RECIST	45

Figura 10 -	Imagem da incidência coronal de RNM do crânio e da angioressonância dos vasos encefálicos demonstrando obliteração total da artéria carótida interna direita 3 anos, após a realização da RCEF	53
Figura 11 -	Algoritmo proposto para orientar e tratar doentes portadores de meningeoma do seio cavernoso	81

QUADROS

Quadro 1 -	Classificação dos meningiomas, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (Zulch, 1979)	10
Quadro 2 -	Graus da ressecção dos meningiomas intracranianos, de acordo Simpson (1957)	16
Quadro 3 -	Estado Funcional de Karnofsky	41

TABELAS

Tabela 1 - Resultado do tratamento de doentes com tumores de cabeça e pescoço com concentrações de hemoglobina circulante superiores ou inferiores 13g/dl	27
Tabela 2 - Distribuição dos doentes em números absolutos (N) e em frequência (%) de acordo com o tratamento com RCE ou RCEF, gênero e realização ou não de procedimento neurocirúrgico prévio	37
Tabela 3 - Distribuição dos doentes tratados com radiocirurgia estereotática (RCE) ou radiocirurgia estereotática fracionada (RCEF) em números absolutos (N), desvios padrões (DP), medianas, médias e significância (p) em relação ao índice de Karnofsky (KPS) (em %), duração da sintomatologia antes do início do tratamento (em meses), idades (em anos) e volume dos tumores (em cm ³)	49
Tabela 4 - Distribuição dos doentes tratados com RCE ou RCEF em números absolutos (N), percentagens (%) e significância (p) em relação à ocorrência de dor ou parestesias na face, epilepsia, anormalidades cognitivas ou distímia, déficit da acuidade visual, déficit dos campos visuais, proptose ocular, ptose palpebral ou estrabismo divergente, diplopia e midríase ou anisocoria antes (pré) e após (pós) o tratamento e ocorrência de recidiva	50
Tabela 5 - Distribuição dos doentes tratados com RCE ou RCEF em números absolutos (N) e percentagens (%) em relação à ocorrência de dor ou parestesias na face, epilepsia, anormalidades cognitivas, distímia, déficit da acuidade visual ou dos campos visuais, proptose ocular, déficit funcional do nervo motor ocular e outras anormalidades da motricidade ocular e significância (p)	51
Tabela 6 - Distribuição dos doentes em números absolutos (N) e percentagens (%) quanto à ocorrência de complicações clínicas e imaginológicas de acordo com a classificação do Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)	55

Tabela 7 - Análise multivariada das estimativas dos períodos de tempo médios estimados (em meses) para ocorrer melhora clínica ou imaginológica de acordo com os gêneros, idades dos doentes inferiores ou iguais ou superiores a 60 anos, volumes tumorais inferiores ou iguais ou superiores a 14cm ³ , método de tratamento com radiocirurgia estereotática (RCE) ou radioterapia estereotática fracionada (RCEF) e ocorrência de recidiva dos doentes distribuídos de acordo com o número (N) e percentagens (%) de casos, erros padrões, significância, intervalo de confiança (IC) e significância (p)	66
Tabela 8 - Resultado do modelo de regressão de Cox da avaliação conjunta das características dos doentes que poderiam influenciar os períodos de tempo para ocorrência de melhora clínica ou imaginológica após o tratamento com radiocirurgia estereotática (RCE) ou radioterapia estereotática fracionada (RCEF)	67

GRÁFICOS

- Gráfico 1** - Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier em relação aos períodos livres de progressão da doença dos doentes tratados com radiocirurgia estereotática (RCE), radioterapia estereotática fracionada (RCEF) ou RCE/RCEF e neurocirurgia 52
- Gráfico 2** - Função de sobrevida de Kaplan-Meier para a duração do período de tempo para a ocorrência de melhora neurológica, de acordo com o gênero dos doentes tratados com RCE ou RCEF 56
- Gráfico 3** - Função de sobrevida de Kaplan-Meier em relação ao período de tempo para ocorrência de melhora clínica, de acordo com a distribuição dos doentes em grupos etários de inferiores a 60 anos ou 60 anos ou mais 57
- Gráfico 4** - Função de sobrevida de Kaplan-Meier em relação ao período de tempo para a ocorrência de melhora clínica de acordo com os volumes dos tumores menores que 14 cm^3 ou iguais ou superiores a 14 cm^3 58
- Gráfico 5** - Função de sobrevida de Kaplan-Meier em relação ao período de tempo necessário para a ocorrência de melhora clínica, de acordo com o tratamento com radiocirurgia estereotática (RCE) ou radioterapia estereotática fracionada (RCEF) 59
- Gráfico 6** - Função de sobrevida de Kaplan-Meier em relação aos períodos de tempo para a ocorrência de melhora imaginológica nos doentes tratados com RCE ou RCEF agrupados, de acordo com o gênero 60
- Gráfico 7** - Função de sobrevida de Kaplan-Meier em relação ao período do tempo necessário para a ocorrência de melhora imaginológica dos doentes com menos de 60 anos ou 60 anos mais 61
- Gráfico 8** - Função de sobrevida de Kaplan-Meier em relação ao período de tempo (em meses) para a ocorrência de melhora imaginológica nos doentes com MSC com volumes inferiores a 14 cm^3 ou com 14 cm^3 ou mais 62

Gráfico 9 - Função de sobrevida de Kaplan-Meier em relação ao período de tempo para a ocorrência de melhora dos sintomas neurológicos dos doentes tratados com radiocirurgia estereotática (RCE), radioterapia estereotática fracionada (RCEF) ou RCE/RCEF e neurocirurgia	63
Gráfico 10 - Função de sobrevida de Kaplan-Meier em relação ao período de tempo livre de recidiva dos doentes tratados com RCE ou RCEF	64
Gráfico 11 - Representação gráfica (em %) das características clínicas dos doentes com MSC, de acordo com a Classificação Sindrômica de Jefferson	68

RESUMO

Corrêa SFM. *Radiocirurgia e radioterapia estereotática no tratamento de meningeomas sintomáticos do seio cavernoso* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.

Introdução: Radiocirurgia estereotática (RCE) e radioterapia estereotática fracionada (RCEF) são inovações modernas de procedimentos radioterápicos, de alta precisão que modelam o feixe de radiação para coincidir com o contorno da lesão, por meio de um sistema de imobilização exata do paciente ao aparelho, com definição do alvo através da fusão de imagens de RM, TC, Angiografia e PET/CT; em que pelas coordenadas de referência estereotática, determina-se que a dose de radiação de alta energia prescrita pelo médico seja depositada somente no volume-alvo, com preservação dos tecidos sadios, órgãos ou estruturas localizadas em suas adjacências. Meningeomas do seio cavernoso (MSCs) representam um problema especial porque podem evoluir comprimindo ou infiltrando estruturas neurovasculares presentes no seio cavernoso. Há evidências de que a RCE e a RCEF proporcionam controle satisfatório do crescimento dos meningeomas do seio cavernoso (MSCs) com efeitos adversos reduzidos. **Objetivo:** Avaliar resultados da avaliação clínica e da neuroimagem de doentes sintomáticos com MSCs tratados com RCEF ou RCE exclusivamente ou de modo adjuvante à neurocirurgia. **Casística e métodos:** Estudo tipo coorte e retrospectivo sobre a avaliação de 89 doentes com MSC sintomático tratados com RCE (36%) ou RCEF (64%) entre janeiro de 1994 e março de 2009 e acompanhados até o final de 2012. Haviam sido submetidos à ressecção neurocirúrgica parcial (Simpson IV) ou à biopsia (Simpson V) previamente à radioterapia 29,2% dos doentes. A dose média de RCE foi de 14Gy, e a dose total de RCEF variou entre 50,4 e 54Gy, sendo fracionada em 1,8-2Gy/dose/dia. **Resultados:** O período de acompanhamento variou entre 36 e 180 meses (mediana de 73 meses). A percentagem de melhora dos sintomas neuroclínicos individuais e de melhora clínica e radiológica ($p > 0,05$) apresentou valores semelhantes nos doentes tratados com RCE ou RCEF, sendo respectivamente de 41,6% e 48,3%. Em 37% dos doentes, houve manutenção de, pelo menos, uma queixa neurológica apresentada antes do tratamento e, em 43,8%, a imagem do MSC manteve-se inalterada. O período livre de progressão do MSC em 5, 10 e 15 anos foi de 98,8%, 92,3% e 92,3%, respectivamente. Houve progressão da doença em quatro doentes (4,5%). A melhora dos sintomas neurológicos em doentes submetidos previamente à neurocirurgia ocorreu de maneira mais lenta em relação aos não operados, em razão de manipulação de nervos cranianos. Alguns sintomas pós-operatórios, como a ptose palpebral unilateral, persistiram permanentemente. Nenhuma complicação grave foi observada. Sete doentes apresentaram neuropatia

óptica transitória durante 3 meses que melhorou com o uso de corticoides, dois neuropatia trigeminal que melhorou com uso de esteroides e um doente apresentou obstrução total da artéria carótida interna sem repercussão neurológica. Letargia e cefaléia foram os sintomas temporários imediatos mais frequentes. Conclusões: A RCEF e a RCE são métodos seguros e eficazes para tratar doentes com MSC sintomático. Proporcionam melhora ou estabilização da sintomatologia na maioria dos casos, e estabilização ou regressão do tumor demonstrado pela neuroimagem em mais de 90% deles. Ocorreu recuperação dos sintomas neurológicos preexistentes mais rapidamente em doentes não submetidos previamente à neurocirurgia. Houve recorrência do tumor em 4,5% dos doentes. Em até 15 anos de acompanhamento, não se evidenciou indução tumoral com o tratamento.

Descritores: Neoplasias meníngeas/radioterapia; Meningioma; Seio cavernoso; Radiocirurgia/efeitos adversos; Radiocirurgia/normas; Fracionamento de dose; Neuroimagem; Neurocirurgia

SUMMARY

Corrêa SFM. *Radiosurgery and Stereotactic Radiotherapy in the treatment of symptomatic cavernous sinus meningiomas* [Tese]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2014.

Introduction: Stereotactic radiosurgery (SRS) and fractionated stereotactic radiotherapy (FSRS) are modern innovations in radiotherapy procedures, precision shaping the radiation beam to match the contour of the lesion, through a system of accurate patient immobilization to the device, defining target through the fusion of MRI, CT, angiography and PET / CT, which is determined by reference to stereotactic coordinates. The radiation dose of high energy prescribed by the doctor to be delivery only in the target interest, with preservation of healthy tissues, organs or structures located in their vicinity. Cavernous sinus meningiomas (CSMs) pose a special problem because they can evolve compressing or infiltrating the neurovascular structures present of the cavernous sinus. There are evidences that SRS and FRS are efficient in the treatment of CSMs. **Objectives:** The evaluation of the long-term clinical results and neuroimaging findings in patients with symptomatic CSM treated with FSRT or SRS as single therapy or after a previous neurosurgical treatment. **Patients and methods:** Retrospective cohort study involving 89 patients with symptomatic CSMs treated with SRS (36%) or FSRS (64%) from January 1994 to March 2009, and followed until the end of 2012. Previous neurosurgical partial resection (Simpson IV) or biopsies (Simpson V) had been performed in 29.2% of the patients. The median dose of SRS was 14Gy and the total dose of FSRT ranged from 50.4 to 54Gy, fractionated in 1.8 to 2Gy/dose/day. **Results:** The follow-up period ranged from 36 to 180 months (median= 73months). There was improvement in the individual symptoms and in the clinical and radiological findings regardless the radiotherapeutic method in 41.6% and 48.3% of the patients treated with SRS or FSRT, respectively ($p>0,05$). In 37% of the patients, at least one neurological complaint present before the treatment did not change and in 43.8% patients, the image of the tumor remained stable. The progression-free survival in 5, 10 and 15 years was 98.8%, 92.3% and 92.3%, respectively. The improvement of neurological symptoms in patients previously treated with neurosurgery was slower or did not occur as in non-previously operated patients. Lethargy and headache were the most frequent transient immediate post-radiotherapy symptoms. Seven patients presented transient optic neuropathy during 3 months and improved with corticosteroids, 2 presented trigeminal neuropathy that remitted rapidly with steroids, and one, had total occlusion of the internal carotid artery without neurological consequences. **Conclusions:** Both FSRT and SRS were equally safe and effective in the management of symptomatic CSMs. There was improvement or stabilization of the neurological symptoms in the majority of

the patients and stabilization or regression of the neuroimaging of the lesion in more than 90% of them. The recovery of preexisting cranial neuropathies occurred faster and was more frequent in patients not previously treated with surgical procedure. There was recurrence in 4.5% of the patients. No radiation-induced tumor was observed during the longest 15 years follow-up.

Descriptors: Meningeal neoplasms/radiotherapy; Meningioma; Cavernous sinus; Radiosurgery/adverse effects; Radiosurgery/standards; Dose fractionation; Neuroimaging; Neurosurgery.

1 INTRODUÇÃO

Os meningeomas do seio cavernoso (MSCs) representam entre 0,5 e 2% dos meningeomas intracranianos. Despertam interesse especial dos neurocirurgiões e dos radioterapeutas, em razão das dificuldades relacionadas a seu tratamento.

A relação íntima dos MSCs com o encéfalo, hipotálamo, quiasma, nervos ópticos, nervos motores oculares, nervos neurovegetativos e nervos sensitivos da face e ou vasos que nutrem o tecido nervoso e a frequente infiltração dessas estruturas pelo tumor tornam as decisões sobre as atitudes terapêuticas dos MSCs muito difíceis (Al-Mefty *et al.*, 2011).

Apesar da incorporação das técnicas avançadas de microcirurgia, eletrofisiologia e neuronavegação, o tratamento neurocirúrgico dos MSCs, geralmente, é insatisfatório, pela associação de sua ressecção completa ao elevado grau de morbidade. Isto significa que outras alternativas terapêuticas mais seguras que proporcionem controle satisfatório do tumor devem ser avaliadas até que sua eficácia e segurança demonstrem-se apropriadas para cumprir tal mister.

Há evidências de que a radiocirurgia estereotática (RCE) e a radioterapia fracionada estereotática (RCEF) sejam terapêuticas precisas, seguras e eficazes, como intervenções exclusivas ou complementares à ressecção cirúrgica parcial dos MSCs. Entretanto, estudos a longo prazo sobre a evolução clínica e de neuroimagem sobre o tratamento radioterápico dos MSCs ainda são escassos. O fato justifica a realização desta pesquisa,

visando a avaliar, durante período prolongado de tempo, a eficácia e as complicações observadas em doentes tratados de MSC com RCE ou com RCEF.

2 OBJETIVOS

Avaliar retrospectivamente em uma amostra de doentes com MSC submetidos à RCE ou à RCEF.

2.1 Primário

1. A eficácia do tratamento do meningioma sintomático de seio cavernoso, em relação à melhora dos déficits neurológicos e modificação das dimensões da lesão evidenciada nos exames de neuroimagem.

2.2 Secundários

1. A eficácia do tratamento em relação às anormalidades neurológicas em doentes submetidos previamente à neurocirurgia.
 2. A eficácia de acordo com os gêneros e idades dos doentes, volumes dos tumores e dose da irradiação.
 3. As taxas da sobrevida livre de eventos e de recidiva.
 4. As complicações imediatas e tardias do tratamento.
 5. Os resultados da reirradiação em casos em que ocorreu recidiva ou progressão da lesão.
-

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Meningeomas

Os meningeomas são tumores oriundos das células dos glomérulos aracnóides, leptomeninges ou plexo coróide dos ventrículos encefálicos. (Borba; Al-Mefty, 2000)

Foram descritos em casos de necropsia inicialmente por Dr. Felix Plater, em 1614. Posteriormente, em 1922, Harvey Cushing passou a estudá-los tendo como base casuística própria (Jason *et al.*, 2007).

a) Ocorrência

Os meningeomas constituem 13% a 30% dos tumores intracranianos primários, sendo superados em frequência apenas pelos gliomas do sistema nervoso central (SNC). Geralmente, envolvem e aderem-se à dura-máter.

O acometimento do seio cavernoso pelos meningeomas é raro. Corresponde entre 0,5 e 2% dos meningeomas intracranianos (Al-Mefty *et al.*, 2011). Preferencialmente acometem mulheres; a proporção é de três mulheres para um homem. Prevalece das quarta a sexta décadas da vida (Lee *et al.*, 2002). Raramente são diagnosticados na população pediátrica, exceto em casos de síndromes congênitas ou hereditárias ou quando há história pregressa de radioterapia craniana (Rockhill *et al.*, 2007).

b) Anatomia

O seio cavernoso é um prolongamento extradural parasselar do conteúdo da órbita. Situa-se bilateralmente na face superior da cavidade do osso esfenóide a cada lado da sela turca. Sua parede lateral é composta de rica rede venosa plexiforme organizada em uma cavidade delimitada pelos ossos temporal e esfenóide e situada lateralmente à sela turca sendo alimentada, sobretudo pela veia oftálmica superior. Sua forma assemelha-se a um barco, sendo a região anterior estreita e termina na fissura orbitária superior e, a posterior, larga, localiza-se lateralmente ao dorso selar sobre o ápice do osso petroso. Apresenta quatro paredes: a média, a lateral, a posterior e a superior, e, esta última, forma seu teto. A parede medial continua diretamente, como periórbita medial através da fissura orbitária superior. A parede lateral é formada pela confluência das bainhas dos III e IV nervos cranianos e do primeiro ramo (V1) do nervo trigêmeo (oftálmico). Este que, por sua vez, se divide inferiormente em três ramos: o lacrimal, o frontal e o nasociliar. O segundo ramo (V2) do nervo trigêmeo (maxilar) forma o contorno lateral e inferior do seio cavernoso e penetra no forame redondo paralelamente ao primeiro ramo. O seio cavernoso contém também o VI nervo craniano; que se localiza junto à face lateral da artéria carótida interna (ACI), assim como o plexo simpático que penetra no seio cavernoso juntamente com a bainha carotídea (Al-Mefty *et al.*, 2011). A ACI é a maior estrutura do seio cavernoso; penetra no crânio pelo canal carotídeo do osso petroso e situa-se, posteriormente, à tuba de Eustáquio. Os ossos adjacentes ao seio cavernoso incluem o corpo da sela turca, medialmente, e

o assoalho da fossa craniana média, inferiormente. O assoalho do seio cavernoso estende-se do forame redondo, anterior ao forame oval, posterior e lateralmente (Figuras 1A e 1B).

Figuras 1A e 1B – Fotografia de peça anatômica do seio cavernoso com exposição de seu conteúdo e revestimento (Laboratório de microanatomia do Hospital Real e Benemérita Beneficência Portuguesa)

3.1.1 Classificação histológica, genética molecular, manifestações clínicas e diagnóstico dos meningiomas

A grande maioria dos meningiomas é benigna, suas células são bem diferenciadas e têm baixa capacidade proliferativa. O aspecto histológico prediz seu comportamento. São categorizados em três tipos histopatológicos básicos: o meningotelial, o transicional e o fibroblástico. Em recente publicação, membros de um comitê da Organização Mundial da Saúde reclassificaram-nos com base nos subtipos histológicos e na possibilidade de recidiva (Quadro 1).

Quadro 1 - Classificação dos meningiomas, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (Zulch, 1979)

SUBTIPO HISTOLÓGICO	RISCO DE RECORRÊNCIA	Grau
Meningotelial	Baixo	I
Fibroso	Baixo	I
Transicional	Baixo	I
Pseudomatosos	Baixo	I
Microcístico	Baixo	I
Angiomatoso	Baixo	I
Secreter	Baixo	I
Rico em linfoplasmócito	Baixo	I
Metaplástico	Baixo	I
Atípico	Moderado	II
Células claras	Moderado	II
Cordóide	Moderado	II
Rabdóide	Alto	III
Papilar	Alto	III
Anaplásico	Alto	III

Os meningiomas grau I (tumores benignos, sem atipias ou mitoses) correspondem a, aproximadamente, 90% dos casos; os grau II (mitoses raras e algumas atipias celulares) a 5% e os grau III (vascularização abundante, mitoses e atipias celulares numerosas) de 3% a 5%. Os meningiomas graus II e III tendem a ser mais invasivos, recorrem mais após o tratamento cirúrgico ou radioterápico e apresentam menor taxa de sobrevida global. Casuísticas retrospectivas revelaram que a sobrevida global e livre de recorrência dos meningiomas grau I é de 90% e 87%, respectivamente, em 5 e 10 anos e para os tumores grau II e III de 50% e 29% em 3 e 5 anos respectivamente, sendo a sobrevida mediana de 2 anos. A recidiva tardia é a principal causa de morte relacionada aos meningiomas e depende da amplitude de sua ressecção e da gradação histológica (Al-Mefty *et al.*, 2011).

As mutações no gene NF2 e a perda dos braços 22q, 1p e 14q dos cromossomos são as alterações genéticas mais frequentemente observadas nos meningiomas (Ruttledge; Rouleau, 2005).

Testes imuno-histoquímicos para identificarem-se os receptores estrogênicos, geralmente, são negativos nos meningiomas. Em contrapartida, os receptores de progesterona são detectados em 60% dos meningiomas grau I e em 50% dos graus II ou III. Entretanto, paradoxalmente, demonstrou-se que existe predomínio de células receptoras negativas para receptores de progesterona nos tumores que tendem a invadir os tecidos adjacentes ou com necrose e atividade mitótica aumentada (Pravdenkova *et al.*, 2006).

A apresentação clínica dos meningeomas é variável, pois depende de sua localização e dimensão, assim como do envolvimento primário ou secundário das estruturas nervosas ou vasculares localizadas no seio cavernoso, órbita, cavidade craniana e neuroeixo. Frequentemente, são assintomáticos, pois seu crescimento é lento. Em 97% das vezes, localizam-se no compartimento supratentorial, sobretudo nas regiões parassagitais, foice do cérebro, convexidade do encéfalo ou asa do esfenoide (Drummond *et al.*, 2004). Os da asa do esfenoide são os mais comuns dos meningeomas supratentoriais. Quando sintomáticos podem causar comprometimento unilateral da acuidade visual, proptose ocular e ou convulsões. Os do bulbo olfatório, geralmente, comprimem o lobo frontal e causam síndromes psico-orgânicas (depressão) e transtornos neurocognitivos. Em outros locais, os meningeomas intracranianos podem causar anormalidades auditivas, cerebelares, motoras ou hidrocefalia obstrutiva que podem instalar-se subitamente quando ocorre hemorragia espontânea dos mesmos (Drummond *et al.*, 2004).

Os MSCs podem ocasionar manifestações neuro-oftalmológicas, como a diplopia causada pela diminuição da motricidade ocular (acometimento dos III, IV e VI nervos cranianos), cefaleia, ptose palpebral, a dor retrocular, as parestesias faciais, estase venosa orbitária e a hipertensão intracraniana (Pollock; Stafford, 2005) (Figura 2).

Anormalidades psicocomportamentais (ansiedade, depressão, distímia) podem dever-se à invasão da fossa anterior e desencadear sociofobia, inatividade e comprometer marcadamente a qualidade de vida desses

doentes. A compressão da artéria carótida interna pode resultar em lesões neurológicas isquêmicas (Pollock; Stafford, 2005).

Figura 2 - Fotografia de doente com MSC, ptose palpebral e paralisia de rotação medial do olho demérito

Os principais diagnósticos diferenciais dos meningiomas são: as metástases de carcinomas, os linfomas, os granulomas e as doenças inflamatórias (granulomatose de Wegener, sarcoidose) (Johnson *et al.*, 2002).

Quando os exames de tomografia computadorizada (TC) e de ressonância nuclear magnética (RNM) do sistema nervoso foram utilizados amplamente, muitos meningiomas passaram a ser evidenciados incidentalmente.

Os meningiomas apresentam-se nas imagens da TC como lesões sólidas e hiperdensas, geralmente com limites bem definidos e realçados de modo homogêneo com agentes de contraste, associadamente, a edema encefálico. O exame de RNM revela padrões de imagem diversificados, conforme a ocorrência maior ou menor de celularidade, grau das atipias

celulares, presença de cistos ou calcificações e gradação da vascularização; habitualmente, são hiperintensos nas sequências em T2 e hipointensos em T1. Geralmente, o local de sua fixação dural é demarcado pelo sinal da “cauda”. A curva espectral dos meningiomas caracteriza-se como aumento significativo da colina (achado não associado à agressividade do tumor) e redução de alguns metabólitos (creatina e Naa). Os meningiomas apresentam perfusão bastante alterada nos estudos de perfusão T2 spin-eco, achado também não relacionado à sua agressividade (Rockhill *et al.*, 2007).

A Medicina Nuclear em meningiomas cerebrais vem sendo utilizada com sucesso na tentativa de se determinar sua agressividade local pré-operatória, além de ser útil no seguimento pós-operatório dos doentes para detecção de recidivas tumorais. Estudos com radiofármacos, como tálio-201 apresentam acentuado aumento da permeabilidade capilar (perfusão T1) no mapeamento encefálico (Hirsch Jr *et al.*, 1988). Outro radiofármaco muito utilizado é o FDG-¹⁸ F (Flúor-2-desoxi-D-glicose), um análogo da glicose nestas lesões, sendo considerado traçador do metabolismo da glicose nas células, e utilizado, como exame diagnóstico de atividade tumoral. Di Chiro *et al.* (1987) avaliaram 17 doentes com meningiomas, medindo a taxa de utilização de glicose nestas lesões. Os doentes foram seguidos por até 5 anos, e quatro não apresentaram evidências de recidiva neste intervalo de tempo.

A angiografia com subtração digital dos vasos encefálicos pode ser utilizada para identificarem-se as origens e o grau da vascularização dos MSCs (Hirsch Jr *et al.*, 1988).

3.1.2 Tratamento – efetividade e complicações

O tratamento dos meningeomas objetiva a prolongar a sobrevida, manter ou melhorar os sintomas neurológicos e a qualidade de vida e controlar o crescimento do tumor. Pode incluir: observação, ressecção cirúrgica, hormonioterapia, radioterapia, quimioterapia, ou combinação destas atitudes. A escolha da terapêutica depende da avaliação dos fatores relacionados aos doentes (idade, desempenho, morbididades associadas, presença ou ausência de sintomas) e aos tumores (localização, dimensão, grau histológico) (De Jesús *et al.*, 1996). A observação é facultada quando o tumor é assintomático, indolente ou diagnosticado incidentalmente. Nestes casos, o tratamento deve ser oferecido quando houver aumento de seu volume ou a instalação de sintomas. O acompanhamento deve ser baseado nos históricos, nos exames clínicos e na avaliação periódica das imagens da TC ou da RM. Especialmente nos doentes jovens, a avaliação deve ser rigorosa e frequente em razão da maior possibilidade de a doença progredir que nos idosos (Pamir *et al.*, 2010).

O tratamento de eleição é neurocirúrgico, tanto para doentes sintomáticos como assintomáticos. É também opção para tratar doentes jovens assintomáticos que apresentam tumores acessíveis e localizados em

áreas não eloquentes, desde que haja possibilidade de ressecção completa. A magnitude da ressecção cirúrgica é fator preditor importante do prognóstico. A sobrevida é mais prolongada em doentes submetidos à ressecção completa que naqueles em que é parcial (Al-Mefty *et al.*, 2011). Geralmente a ressecção completa é mais factível quando os tumores localizam-se na convexidade cerebral, goteira olfatória, terço anterior do seio sagital e ou tenda do cerebelo. Visto que os meningeomas são, geralmente, muito vascularizados, a embolização pré-operatória (realizada, geralmente, 24 horas antes da operação) pode ser útil para facilitar sua ressecabilidade, especialmente, quando se localizam na base do crânio (Hirsch Jr *et al.*, 1988). O grau da ressecção é classificado, de acordo com os critérios propostos por Simpson (1957). Kinjo, Al-Mefty e Kanaan propuseram em 1993 a criação do Grau Zero de ressecção, quando esta é total, assim como sua margem dural situada a 2 cm ou mais de seu contorno (Quadro 2).

Quadro 2 - Graus da ressecção dos meningeomas intracranianos, de acordo Simpson (1957)

Grau I	Ressecção total do tumor, de sua inserção dural e das lesões ósseas associadas.
Grau II	Ressecção total do tumor e coagulação do local de sua inserção na dura-máter.
Grau III	Ressecção total do tumor sem a ressecção ou coagulação da dura-máter.
Grau IV	Ressecção parcial do tumor.
Grau V	Biópsia do tumor.

Quando a ressecação cirúrgica é incompleta e ou o meningioma é de graus II ou III, advoga-se a adjuvância com radioterapia em razão de maior risco de recorrência (De Jesús *et al.*, 1996).

Complicações pós-cirúrgicas em 5% a 30% dos doentes operados são relatadas. Estas relacionam-se à localização e volume da lesão, amplitude do procedimento cirúrgico, habilidade do neurocirurgião e às condições das instalações hospitalares onde o procedimento é realizado (Al-Mefty *et al.*, 2011). Durante o ato operatório, podem ocorrer lesões corticais, sobretudo quando o tumor adere-se firmemente à membrana aracnoide ou à pia-máter ou há necessidade de retração intensa do encéfalo, ou ocorreram lesões vasculares, ou de nervos cranianos. Dentre os fatores relacionados à mortalidade operatória, destacam-se: a idade avançada, o desenvolvimento de hematoma intracraniano, a hipertensão intracraniana, a ressecação incompleta da lesão e má condição clínica pré-operatória. Embora a idade tenha sido considerada fator limitante relevante para serem selecionados doentes para tratamento operatório, o progresso ocorrido em relação aos cuidados pré e pós-operatórios, resultaram em melhora significativa dos resultados mesmo nos doentes idosos (Sacko *et al.*, 2007).

Existem evidências clínicas, epidemiológicas e bioquímicas de que o crescimento dos meningiomas sofre influência da ação dos hormônios femininos (Blitshteyn *et al.*, 2008). Há aumento de sua prevalência em doentes tratados com medicamentos estrogênicos e de agravamento da doença durante a gravidez (Lusis *et al.*, 2012). Os meningiomas podem crescer e tornar-se sintomáticos durante a gravidez, especialmente, nos

últimos 4 meses de gestação, momento quando as concentrações séricas de progesterona são mais elevadas. Ocasionalmente, os sintomas podem melhorar, após o parto (Lusis *et al.*, 2012). Parece haver associação de meningeomas com câncer da mama, neurofibromatose dos tipos 1 e 2 e irradiação do SNC ou do crânio (Ruttledge; Rouleau, 2005). Analisando os dados do Connecticut Tumor Registry (1935-2013), Schoenberg *et al.* (1975), observaram que houve correlação significativa entre ocorrência do câncer de mama e os meningeomas; tendo sido observada associação entre ambos em oito casos, e o número esperado a ser observado no período de tempo de acompanhamento deveria ter sido de 3,37 casos. Esta foi a única associação significativa entre as neoplasias do sistema nervoso e tumores malignos em outros locais.

Sabe-se que 60% a 70% dos doentes com meningeoma expressam receptores de progesterona e de andrógenos e 10%, receptores estrogênicos (Wen *et al.*, 2010). Entretanto, a hormonioterapia não se revelou eficaz no controle dos meningeomas, apesar de opiniões contrárias (Pravdenkova *et al.*, 2006). Existem evidências clínicas, epidemiológicas, bioquímicas e de experimentos "in vitro" de que seu crescimento sofre influência do meio hormonal esteróide. Para controlar o crescimento dos meningeomas, utilizaram-se a mifepristona ou o RU486, esteroide sintético que bloqueia os receptores de progesterona, e os receptores glicocorticoides (da Motta; da Motta, 1995; Grunberg *et al.*, 1991), o acetato de medroxiprogesterona (MPA), agente antiprogestínico que atua como antagonista dos receptores de progesterona (da Motta; da Motta, 1995), o

tamoxifeno, agente antiestrogênico (Markwalder *et al.*, 1985), a gestrinona (antiestrogênica e antiprogestínica), a buserelin (superagonista do LHRH), o octreótide análogo da somatostatina, do inibidor da proliferação celular *in vitro* das células do meningioma (García-Luna *et al.*, 1993), e a bromocriptina, agonista dopaminérgico, sem que melhora consistente ou regressão tumoral fosse observada (Goodwin *et al.*, 1993; da Motta; da Motta, 1995).

Vários quimioterápicos, incluindo-se a temozolomida, a dacarbazina, a adriamicina, a ifosfamida e o irinotecano foram utilizados para tratar doentes com meningioma, mas os resultados foram decepcionantes (Wagner *et al.*, 2010). Chamberlain *et al.* (2004) realizaram um estudo de fase II que se constituiu da administração de temozolomida por via oral (VO) durante 42 dias a cada 10 semanas a 16 doentes com meningioma refratário aos tratamentos neurocirúrgico e radioterápico e observaram que nenhum apresentou melhora imaginológica completa ou parcial, que o tempo médio de progressão variou de 2,5 a 15 meses (média = 5 meses) e que a sobrevida havia sido de 4 a 9 meses (mediana = de 7,5 meses). Em outro ensaio fase II, não se demonstrou eficácia clínica com o irinotecano visando a inibir o crescimento das células meníngeas "*in vitro*" e "*in vivo*" (Gupta *et al.*, 2007). Foi observado benefício modesto quanto à sobrevida em 14 doentes com meningiomas malignos previamente operados e submetidos à radioterapia, e foram tratados com três ciclos da combinação de adriamicina, ciclofosfamida e vincristina intervalado de 28 dias, quando a ressecção havia sido total e em seis ciclos quando havia sido subtotal. O período médio

de tempo de progressão do tumor foi de 4,6 anos (2,2 a 7,1 anos) e a mediana de sobrevida, de 5,3 anos (2,6 a 7,6 anos). Quatro doentes necessitaram de redução da dose dos quimioterápicos em razão da mielossupressão. A hidroxiuréia por via oral inibe a síntese de ácido desoxirribonucleico (DNA) ao atuar sobre a redutase de ribonucleotídeo, sem interferir na síntese do ácido ribonucleico e potencializa o efeito de radioterapia. De quatro doentes com meningeoma recorrente e irressecável tratados com 20mg/kg/dia de hidroxiuréia, três apresentaram de 15% a 74% de regressão da lesão nas imagens da RNM e um manteve a doença estável (Kyritsis *et al.*, 1996). De 16 doentes tratados com hidroxiuréia por Mason *et al.* (2002), 14 mantiveram a doença estável durante 20 a 144 semanas (mediana = 80 semanas) e dois apresentaram progressão após 10 semanas de terapia; houve toxicidade hematológica e necessidade de redução da dose em nove doentes. Chamberlain *et al.* (2011) trataram com hidroxiuréia 60 doentes com meningeomas graus II ou III que haviam progredido imaginologicamente após tratamentos cirúrgicos e s prévios e observaram que os resultados foram pífios. Em 14 de 21 doentes com meningeoma recorrente ou que estavam progredindo, o tratamento com 20mg/kg/dia de hidroxiuréia complementada com radiação conformada fracionada 3D na dose de 55 a 59,4 Gy, apresentaram melhora mínima da sintomatologia neurológica, com estabilização da doença sendo observada em apenas três doentes.

O interferon-a (IFN - a) inibiu o crescimento de células cultivadas de meningeomas “*in vitro*” (Koper *et al.*, 1991). Chamberlain e Glantz (2008)

observaram em estudo prospectivo fase II, que após o tratamento com três ciclos de interferon aplicados a 35 doentes com meningeoma recorrente grau I, sem tratamento radio ou quimioterápico prévios, que a doença manteve-se estável, com a taxa de sobrevida livre de progressão de 54% em 6 meses e de 31% em 12 meses.

A verotoxina 1 (VT-1) é uma toxina da *Escherichia coli*, que atua reduzindo a densidade microvascular tumoral e aumenta a apoptose, diminuindo o grau de proliferação celular; tem mostrado boa ação antineoplásica contra meningeomas malignos e atípicos em estudos experimentais, podendo vir a ser uma opção para o tratamento desses pacientes em um futuro próximo (Salhia *et al.*, 2002).

A radioterapia é utilizada como método isolado de tratamento dos meningeomas quando a lesão é de acesso cirúrgico difícil, condição em que há elevada possibilidade de ocorrer lesão permanente do tecido nervoso ou vascular adjacente ou quando a ressecção é incompleta ou quando completa, mas o meningeoma é de grau II ou III, ou ocorre recidiva tumoral (Perry *et al.*, 2007). As complicações iniciais e tardias dependem da dose utilizada, do volume e da localização da lesão. Geralmente, os doentes referem quadro de cefaléia acompanhado de letargia, podendo evoluir com crises convulsivas e alterações cognitivas.

3.2 Radiobiologia

Radiobiologia é o ramo da biologia que estuda os efeitos da radiação ionizante nos organismos vivos. A irradiação dos ambientes intra e extracelulares promove alterações no ciclo e metabolismo das células, incluindo-se as quebras cromossômicas no DNA e a radiólise da água nas proteínas e lipídios. As células tumorais são mais susceptíveis à sua ação e os efeitos colaterais iniciais e tardios nos tecidos e órgãos dependem da natureza do tecido, do volume irradiado e da dose total aplicada (Perry *et al.*, 2007).

Para fins biológicos, as radiações podem ser classificadas como ionizantes e não ionizantes. As radiações não ionizantes são radiações eletromagnéticas (campos elétricos e magnéticos). As ionizantes promovem ejeção de elétrons da órbita do átomo (ionização) e induzem à formação de íons nos meios onde incidem, resultando em importantes modificações na estrutura do DNA celular (Figura 3). A propriedade física desses agentes é relacionada à transferência linear de energia (LET). O efeito biológico das irradiações depende da densidade de ionização no tempo (taxa de dose) e no espaço (LET). A radioterapia consiste do uso controlado da radiação ionizante com finalidades terapêuticas e é utilizada sobretudo para tratar neoplasias malignas, tumores benignos ou malformações vasculares do sistema nervoso ou para induzir lesões no tecido nervoso visando a realizar radiocirurgias funcionais (Perry *et al.*, 2007).

A ionização causa inicialmente lesão direta das macromoléculas vitais das células (fase física) e lesão indireta ao provocar cisão das moléculas de água, mecanismo que origina radicais livres de oxigênio altamente reativos (fase físico-química). Em alguns minutos, a lesão bioquímica das moléculas do DNA e do RNA pode tornar-se letal (Chang *et al.*, 2012).

Figura 3 - Reprodução artística dos mecanismos de ação da radiação ionizante ressaltando suas ações diretas e indiretas no DNA do núcleo celular e na radiólise da água (lesão subletal), e as alterações causadas nas camadas íntimas endovasculares

Fonte: Radiobiology. [cited jul 2013]. Available from: <http://www.biochemj.org/bj/317/0017/bj3170017.htm>

As lesões celulares podem ser classificadas em dois grandes grupos:

Lesões letais. Geralmente, decorrem da quebra dupla das moléculas do DNA celular da qual resultam lesões irreversíveis e irreparáveis que induzem a apoptose (Song *et al.*, 2012).

Lesões subletais. Decorrem da quebra simples da cadeia do DNA. Esta pode ser reparada em algumas horas, exceto quando houver associação de novas lesões subletais antes de ocorrer a recuperação celular quando causa dano letal (Song *et al.*, 2012). Outra lesão subletal é a formação de radicais livres decorrentes da quebra da molécula da água e modificação de sua estrutura, fenômeno denominando de “radiólise da água”. A interação da radiação ionizante com a água pode transformá-la em estado excitado (H_2O^*) ou então propiciar a formação de radicais do tipo H_3O^+ , H_2O^+ e H_2O^- , que, por serem instáveis, geram a produção de radicais livres dos tipos H e OH. Em virtude de sua grande reatividade, podem interferir no metabolismo das proteínas, dos lipídios e dos carboidratos. Além disso, a liberação de prótons (H^+) reduz o pH do meio, altera a cinética das reações bioquímicas e, em grau mais avançado, desnatura as proteínas, causando morte celular. Ao interagir com os tecidos, a radiação ionizante pode também formar peróxidos (H_2O_2), radicais hidroperóxidos (HO_2) radicais peróxidos livres (RO_2) (Segreto; Segreto, 2000). (Figura 4).

Figura 4 - Efeitos radiobiológicos da RCE e da RCEF. A RCE induz mecanismo molecular de apoptose endovascular pela ativação da enzima ASMAse (*acid sphingomyelinase*), inibição do VEGF (vascular endothelial growth factor), elemento fundamental para a neovascularização de meningiomas e do bFGF (*basic fibroblast growth factor*)

As células danificáveis com baixas doses de radiação são consideradas radiosensíveis. Estas, geralmente, são representadas por tecidos em que há grande proporção de células na fase de mitose (Segreto; Segreto, 2000). A sensibilidade celular à irradiação depende da fase da célula no ciclo celular. As fases G2 ou M são as mais sensíveis, pois os danos celulares evocados pela radiação nestas fases apresentam menor tempo para reparar-se. As células são menos sensíveis na fase G1 e mais resistentes na fase S (Segreto; Segreto, 2000) (Figura 5).

Figura 5 - Imagens do ciclo celular onde há maior sensibilidade à radiação em razão de maior instabilidade biomolecular, durante o processo mitótico nos cromossomos

Fonte: www.sobiologia.com.br/conteudos/C.itologia2

3.3 Efeito oxigênio

O aporte insuficiente de oxigênio aos tecidos compromete as funções biológicas. A hipóxia, definida como redução da pressão parcial de oxigênio nos tecidos, influencia o comportamento dos tumores malignos e compromete a eficácia do tratamento radioterápico, pois este depende da oxigenação tecidual; a hipóxia torna os tecidos duas a três vezes mais resistentes à radioterapia. O impacto da oxigenação tumoral foi avaliado em diversos contextos. No ensaio DAHANCA 2, foi demonstrado que há diferença na eficácia da radioterapia quando os doentes com tumor de laringe apresentam concentrações da hemoglobina circulante superiores ou inferiores a 13g/dL (Overgaard *et al.*, 1989) (Figura 6 e Tabela 1).

Figura 6 - Representação gráfica da eficácia da radioterapia em doentes com concentrações de hemoglobina superiores a 13 g/dl

Fonte: Overgaard *et al.* Misonidazole combined with split-course radiotherapy in the treatment of invasive carcinoma of larynx and pharynx: report from the DAHANCA 2 study. *Int J Radiat Oncol Bio IPhys.* 1989;16:1065-8.

Tabela 1 - Resultado do tratamento de doentes com tumores de cabeça e pescoço com concentrações de hemoglobina circulante superiores ou inferiores a 13 g/dl

	Controle Local	Sobrevivência
Hb < 13 g/dl	66%	46%
Hb > 13 g/dl	95%	88%
	$p=0,0018$	$p < 0,001$

Fonte: Overgaard *et al.* Misonidazole combined with split-course radiotherapy in the treatment of invasive carcinoma of larynx and pharynx: report from the DAHANCA 2 study. *Int J Radiat Oncol Bio IPhys.* 1989;16:1065-8.

Deste modo, conclui-se que o efeito oxigênio exerce papel importante na eficácia da radioterapia, sendo a oxigenação dos tecidos tumorais fator determinante do resultado do tratamento e infere-se que doentes devam ter a anemia compensada antes do início do mesmo (Overgaard *et al.*, 1989).

Quatro ocorrências fundamentais possibilitadas pelo fracionamento das doses são descritas. Estas foram designadas abreviadamente como os quatro Rs da radiobiologia: REPARAÇÃO do dano subletal, efeito mais eficaz nas células normais; REPOPULAÇÃO dos espaços deixados pelas células mortas que passam a ser ocupados pelas células normais; REDISTRIBUIÇÃO dos clones celulares tumorais para as fases mais sensíveis do ciclo celular; REOXIGENAÇÃO das áreas tumorais hipóxicas, à medida que o volume do tumor reduz-se. Todos estes processos ocorrem de maneira simultânea, de modo que o fracionamento das doses contribui para o reparo das células normais que sofrem o dano subletal, como também para aumentar a sensibilidade do tumor à irradiação (Segreto; Segreto, 2000).

Quando se utiliza radioterapia externa, geralmente, a dose total é administrada uma ou duas vezes ao dia como frações do montante total aplicado durante períodos variáveis de algumas semanas. Esta prática foi estabelecida ao observar-se que este método proporciona controle da progressão do crescimento tumoral com efeitos secundários pouco significativos. A administração de frações de doses baixas, durante o período mínimo de 6 horas, possibilita a recuperação dos tecidos sadios, pois a capacidade de reparo do dano é maior nas células normais. Desta

maneira, quando são realizadas outras aplicações da fração da dose total, a célula normal lesada já se recuperou, o que não ocorre com a célula tumoral em que as frações subsequentes contribuem para adicionar mais danos intracelulares que causarão sua morte (Song *et al.*, 2012).

3.4 Radiocirurgia Estereotática

a) Evolução

Na década de 1950, o sueco Börje Larsson, do Instituto Gustaf Werner da Universidade de Uppsala (Suécia) e Lars Leksell, do Instituto Karolinska, em Estocolmo (Suécia) utilizaram feixes de prótons dirigidos para alvos intracranianos com técnica estereotática. Em 1967, os mesmos pesquisadores utilizaram o primeiro equipamento *Gamma Knife*, que tem o cobalto-60 como fonte de energia. Denominaram esta técnica de "radiocirurgia estereotática". Este protótipo usado durante 12 anos na Suécia foi concebido especificamente para realizar cirurgias neurológicas funcionais, isto é, para tratar dor, anormalidades do movimento e transtornos do comportamento. Percebendo o potencial da radiocirurgia estereotática para tratar tumores encefálicos, Leksell *et al.* (1975) construíram outro *Gamma Knife* em 1975 e o instalaram-no no Instituto Karolinska. Desde então, com o desenvolvimento do método estereotático e a incorporação no procedimento das imagens da angiografia, pneumoencefalografia ou cisternotomografia possibilitaram tratar com eficácia malformações arteriovenosas encefálicas e tumores intracranianos com a radiocirurgia. Em

1985, graças ao desenvolvimento do método de radiocirurgia com o uso de aceleradores lineares ocorreu enorme expansão do método de tratamento dos tumores do SNC com a RCE (Perry *et al.*, 2007). Recentemente, surgiram tecnologias robóticas como o *CyberKnife*, Novalis TX e outros métodos que possibilitam realizar a RCE ou a RCEF sem fixação esquelética, mas, com altíssima acurácia e efetividade (Gerszten *et al.*, 2004).

b) Definição

A radiocirurgia estereotáctica (RCE) (*Stereotactic Radiosurgery*), palavra derivada dos termos *stereo* (grego), que significa tridimensional e *tact* (latim), que significa tocar, e a radioterapia estereotática fracionada (RCEF) (*Fractionated Stereotactic Radiotherapy*) são modalidades terapêuticas alternativas à neurocirurgia nos doentes com meningeomas. Para realizar-se a RCE, utilizam-se numerosos feixes convergentes de irradiação com doses elevadas restritas ao volume alvo, que resultam geralmente em lesões letais no DNA, tanto das células parenquimatosas, como da parede dos vasos sanguíneos promovendo estenose vascular, resultando em interrupção do suporte nutricional ao tecido alvo (Song *et al.*, 2012). Deste modo, maximiza-se o efeito terapêutico, minimiza-se o envolvimento do volume tecidual normal, aumentando-se a eficácia e reduzindo-se os potenciais efeitos deletérios nos tecidos normais. Para o procedimento ser seguro, a lesão deve ter 3 cm ou menos de diâmetro ou volume de até 14 cm³, não deve haver edema peritumoral intenso, efeito de

massa importante e o tumor deve estar localizado a, pelo menos, mais de 3 mm distante das vias ópticas. A RCEF fundamenta-se no mesmo princípio de planejamento, mas difere da RCE pelo fato de as doses serem fracionadas de modo a permitir que a tolerância seja satisfatória nas áreas eloquentes, o que possibilita tratar lesões volumosas (Figura 7).

Figura 7 - Representação da computação gráfica do planejamento da RCEF para tratar com dose total de 50,4Gy fracionada com 180cGy/dia, de doente com meningeoma do seio cavernoso.

Fonte: Sistema de planejamento "Brainlab Image Guidance System" (Munich, Alemanha)

Nas duas últimas décadas, ocorreu marcado aumento do número de estudos sobre o tratamento dos meningiomas intracranianos com a RCE, tanto como método isolado, como adjuvante. Entretanto, não existem estudos com amostras aleatórias que possibilitem comparar os resultados do tratamento de doentes com meningiomas com RCE ou com a neurocirurgia. Sugere-se que os resultados sejam similares quando os tumores apresentam dimensões pequenas ou médias (Lee *et al.*, 2002).

Debus *et al.* (2001) trataram 189 doentes com meningioma da base do crânio sintomáticos apenas com dose mediana de 56,8Gy de RCEF ou após a ressecção incompleta, analisaram os resultados retrospectivamente, assim como recidivas encontradas, em período de acompanhamento com duração mediana de 35 meses. Observaram que a sobrevida global dos doentes com meningioma grau I havia sido de 97% em 5 anos e de 96% em 10 anos, independente do tratamento realizado, sendo a toxicidade relacionada à RCEF de 1,6%.

Pollock *et al.* (2003) avaliaram 198 doentes com meningioma tratados com neurocirurgia ou RCE, sendo 159 localizados na base do crânio e com diâmetro médio $\leq 3,5$ cm. Observaram após acompanhamento que durou, em média, 64 meses, que a recorrência ou a progressão da lesão foi maior nos tratados com cirurgia (12%) com RCE (2%) ($p=0,04$) e que não houve diferença significativa quanto à sobrevida livre de progressão (SLP) em 3 e 7 anos nos operados de acordo com o grau I da Classificação de Simpson (100% e 96%, respectivamente) ou RCE (100% e 95%, respectivamente) ($p=0,94$). A RCE proporcionou controle do crescimento tumoral superior ao

da ressecção grau 2 da Classificação de Simpson, ou seja, a SLP em 7 anos foi de 82% ($p < 0,05$) e, nas de graus 3 ou 4 de Simpson, a SLP em 7 anos foi de 34% ($p < 0,001$). A possibilidade de ressecção grau I de Simpson foi fortemente relacionada à localização do tumor, ou seja, ocorreu em 95% dos casos de meningeoma da convexidade e foi inferior a 33% em casos de meningeoma da base do crânio, da foice ou do tentório. Ocorreram complicações em 10% dos doentes tratados com RCE e em 22% dos tratados com cirurgia ($p = 0,06$). Os autores concluíram que a RCE deve ser considerada como tratamento preferencial para tratar meningiomas de difícil acesso ou em localizações especiais.

Apesar da necessidade de estudos com amostras aleatórias mais numerosas e de período de acompanhamento prolongados, pode-se concluir que o tratamento isolado ou adjuvante com RCE ou RCEF é seguro e eficaz em doentes com meningeomas (Marta *et al.*, 2011).

Os meningeomas do seio cavernoso foram tratados no passado apenas com cirurgia. Atualmente advoga-se a ressecção tumoral completa do seio cavernoso, por meio de microcirurgia e neuronavegação, para que o tumor seja removido com cuidado para evitar-se lesão dos nervos cranianos e da artéria carótida interna. Entretanto, há considerável risco de recorrência (20% em 5 anos), mesmo após a confirmação radiológica de ressecção completa, geralmente ao custo de morbidades (Al-Mefty *et al.*, 2011).

Em outras casuísticas, após a ressecção completa da lesão, a recorrência ocorreu entre 9,6% e 25% dos doentes (De Monte *et al.*, 1994; Cusimano *et al.*, 1995; Knosp *et al.*, 1996). A elevada frequência de

recorrência explica-se, em parte, pelas características infiltrativas das células dos meningeomas, incluindo-se os nervos cranianos. De acordo com Larson *et al.* (1995), a cirurgia só deve ser considerada completa quando é realizada a ressecção do nervo ou nervos envolvidos, obviamente, às custas de elevada morbidade.

Esta foi a razão que, ao longo dos tempos, induziam ao uso de alternativas terapêuticas menos agressivas, como as ressecções parciais das lesões seguidas de radioterapia complementar. Nas últimas duas décadas, foi marcante o número de estudos sobre os méritos dos métodos de radioterapia como alternativa à neurocirurgia, tanto como método único como adjuvante ou de resgate de tratamento dos MSCs.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Casuística

O presente estudo foi realizado no Serviço de Radioterapia do Hospital da Real e Benemerita Beneficência Portuguesa entre janeiro de 1994 e dezembro de 2009 com tratamento e acompanhamento de 80 doentes acrescentados de nove doentes do Serviço de Radioterapia do Hospital Sírio-Libanês entre janeiro de 2005 e dezembro 2010. Houve acompanhamento de todos os doentes até dezembro de 2012. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Hospital Sírio-Libanês e Hospital Real e Benemerita Beneficência Portuguesa (Anexos 1 e 2).

Inicialmente foram avaliados retrospectivamente os prontuários de 132 doentes. Foi eliminado cerca de um terço dos doentes que não contemplaram os critérios de inclusão ou que apresentavam um ou mais itens dos critérios de exclusão, de modo que as análises dos dados fundamentaram-se em 89 casos.

As idades dos doentes variaram entre 23 e 85 anos (média =58,5).

Eram do gênero feminino 82% dos doentes.

Foram submetidos previamente à ressecção neurocirúrgica, 26 doentes (29,2%), dos quais 16(17,9%), à Simpson IV com abertura e manipulação de estruturas internas do seio cavernoso e dez (11,2%),

submetidos somente à biópsia do meningioma do seio cavernoso (Simpson V).

Foram tratados 57 (64%) doentes com RCEF e 32 (36%) com RCE; sendo tratados primariamente com radioterapia estereotática 70% dos doentes (Tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição dos doentes em números absolutos (N) e em frequência (%) de acordo com o tratamento com RCE ou RCEF, gênero e realização ou não de procedimento neurocirúrgico prévio

Variável	N	%
Gênero		
Feminino	73	82,0
Masculino	16	18,0
Tratamento		
RCE	32	36,0
RCEF	57	64,0
Cirurgia prévia		
Não	63	70,8
Sim	26	29,2
Total	89	100

A duração da sintomatologia prévia ao tratamento variou entre 3 e 36 meses (média = 18 meses). Os índices de Karnofsky variaram de 80 a 100 (média = 90).

O período de seguimento variou entre 36 e 180 meses [mediana = 73 meses].

Foram incluídos doentes com sintomatologia neurológica decorrente de déficits dos nervos cranianos presentes na região do seio cavernoso com duração de, pelo menos, 3 meses; com exames de CT ou RNM do crânio compatíveis com a ocorrência de MSC grau I, de acordo com a classificação da OMS; que foram tratados unicamente com RCE ou RCEF ou após o tratamento neurocirúrgico para realizar-se biópsia (Simpson V) ou ressecção parcial (Simpson IV) da lesão.

Foram excluídos os doentes que não realizaram o tratamento radioterápico completo, os doentes com exames anatomopatológicos compatíveis com meningeomas grau II ou III, os doentes com diagnóstico presente ou passado de neoplasia maligna; doentes em que o período de acompanhamento foi inferior a 3 anos; doentes com sintomas neurológicos com duração inferior a 3 meses e doentes que não concordaram em participar do estudo.

As avaliações iniciais e as subsequentes incluíram os dados (variáveis) anotados em prontuários médicos padronizados e consistiram de:

1. Identificação dos doentes, data de nascimento, profissão, endereço e telefones para contato;
2. História clínica, possíveis tratamentos neurológicos prévios e resultados dos exames neurológicos quando do início e ao longo do período de acompanhamento;
3. Resultado do exame anatomopatológico naqueles doentes submetidos previamente à biópsia da lesão;

4. Resultados dos exames de RNM, enfatizando-se a localização, dimensões e características da lesão classificados de acordo com os critérios de Resposta de Imagens (RECIST) desenvolvidos pelo *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), antes do tratamento e ao longo do período de acompanhamento;
5. Modalidade da radioterapia realizada e dose de radiação prescrita;
6. Datas do início e do final do tratamento radioterápico;
7. Avaliação da toxicidade de acordo com os critérios propostos pelo *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG); e
8. Condições dos doentes no último momento do acompanhamento: vivo sem sintomas; vivo com redução dos sintomas; vivo com sintomas ou piora ou recidiva dos mesmos; morto em razão de outras causas; perdido durante o seguimento e Escores do índice de Estado Funcional de Karnofsky.

Os doentes foram classificados, de acordo com a presença dos sintomas e sinais característicos do comprometimento das estruturas contidas no seio cavernoso e suas vizinhanças, de acordo uma das três síndromes propostas por Jefferson (1938).

- Síndrome da região anterior do seio cavernoso: presença de sinais de acometimento do primeiro ramo do nervo trigêmeo e dos nervos motores oculares;

- Síndrome da região média do seio cavernoso: presença de sinais de acometimento dos primeiro e segundo ramos do nervo trigêmeo e déficit da motricidade ocular; e
- Síndrome da região posterior do seio cavernoso: sinais de acometimento do nervo trigêmeo e do nervo abducente.

De acordo com a classificação proposta por Jefferson (1938), 13% dos 89 doentes avaliados apresentaram síndrome da região anterior do seio cavernoso, 10%, síndrome da região média do seio cavernoso e 7%, síndrome da região posterior do seio cavernoso. Entretanto, em 70% dos casos, a localização foi inclassificável.

Os dados sobre ocorrência de: cefaléia, proptose ocular, dor retrocular, paresia facial, comprometimento da acuidade visual, convulsões e distímia foram também coletados e tabulados.

De acordo com *Performance Status* de Karnofsky e Burchenal (1949), os doentes são classificados de acordo com uma escala de 0 a 100, onde 100 corresponde à "saúde perfeita" e 0 à morte. Estados intermediários podem ser aceitos (Quadro 3).

Quadro 3 - Estado Funcional de Karnofsky

Performance Status de Karnofsky
• 100% - normal, sem queixas, sem sinais de doença
• 90% - capaz de executar atividades normais, poucos sinais ou sintomas de doença
• 80% - executa atividades normais com alguma dificuldade, alguns sinais e sintomas
• 70% - capaz de cuidar de si próprio, incapaz de executar atividades normais ou de trabalhar
• 60% - necessidade de alguma ajuda, capaz de cuidar da maioria das necessidades próprias
• 50% - frequentemente necessita ajuda, necessita atenção médica frequente
• 40% - incapaz, necessita de cuidados especiais e ajuda
• 30% - gravemente incapaz, indicada admissão hospitalar, mas sem risco de morte
• 20% - muito doente, necessidade de admissão imediata e medidas de suporte ou tratamento
• 10% - moribundo, rápida progressão para doença fatal
• 0% - morte

Os critérios RECIST constituem padrão internacional para medir o quão bem um paciente com tumor responde ao tratamento. Baseiam-se na simplificação dos métodos anteriores da OMS e do ECOG na doença mensurável. Constituem modo simplificado de dados de imagem para ampla aplicação em ensaios clínicos. Presumem que as medidas lineares substituem adequadamente os métodos da imagem 2-D e registram quatro categorias de resposta:

- CR (resposta completa) = desaparecimento de todas as lesões-alvo
- PR (resposta parcial) = decréscimo de 30% na soma dos maiores diâmetros das lesões - alvo

- PD (doença progressiva) = aumento de 20% na soma dos maiores diâmetros das lesões - alvo
- SD (doença estável) = pequenas mudanças que não satisfazem os critérios prévios

Há planos para melhorar-se a metodologia RECIST, visando a desenvolver e a validar os métodos de ensaios clínicos e padrões aceitáveis para incorporar: imagens anatômicas, volumétricas (3D) dinâmicas, com contraste ou funcionais (moleculares).

Em 64,0% dos doentes havia dor ou anormalidades sensitivas no território do nervo trigêmeo, em 58,4%, déficit da acuidade visual, em 57,3%, anormalidades dos campos visuais, em 59,6%, em 48,3%, ptose palpebral, em 43,8%, proptose ocular, em 29,1% e, epilepsia, em 5,6%. Distímia foi observada apenas em doentes do gênero feminino e manifestou-se em 31% das mulheres (Tabela 4).

4.2 Métodos

Os métodos de RCE ou de RCEF foram indicados em função do volume e localização da lesão no interior e no espaço exterior do seio cavernoso, sua proximidade com o quiasma óptico, tronco encefálico, glândula hipófise e hipotálamo. Tumores com diâmetro igual ou superior a 3cm ou com volumes superiores a 14cm³ ou muito próximos dos tratos ópticos (< que 3mm) ou do tronco encefálico foram tratados somente com RCEF. A RCE foi utilizada para tratar tumores com diâmetros menores que 3cm ou com volumes inferiores a 14cm³ e que distavam de, no mínimo, 3mm das vias ópticas.

O planejamento terapêutico foi realizado baseando-se em cortes milimétricos das imagens da tomografia computadorizada do crânio utilizando-se o programa de X KNIFE3 (Radionics, Burlington, Mass) de 1994 a 1997 ou o sistema estereotático "BrainLab" (Munich, Alemanha), com a fusão de imagens da TC com os cortes de 1,25mm das imagens da RNM de 1997 a 2009.

A dose de irradiação utilizada para realizar-se a RCE variou de 13Gy a 15Gy (média = 14Gy) e a dose média total para a execução da RCEF foi de 45Gy a 50,4Gy, variando-se a dose por fração de 1,8 a 4Gy (média = 1,8Gy). Estas doses envolveram, pelo menos, 95% do volume dos tumores na curva de isodose periférica de 80%.

Avaliações da sintomatologia neurológica e dos exames da imagem da RNM do crânio foram realizadas cerca de 40 dias após o procedimento

radioterápico e, a cada 3 meses, durante o primeiro ano e, a cada 6 meses, no segundo ano até o final do período de acompanhamento.

Foram definidos como recorrência, progressão ou adversidades o agravamento da sintomatologia neurológica, a instalação de novas sintomatologias e a identificação de imagens indicativas de crescimento tumoral nos exames de imagem. Foi definida como a melhora clínica, a melhora total ou parcial de, pelo menos, um dos sinais ou sintomas presentes inicialmente (Figura 8). Foram consideradas melhoras imaginológicas, o desaparecimento do realce do tumor ou a redução de, pelo menos, 20% seu volume inicial nos exames de RNM, de acordo com o critério de RECIST (Figura 9).

Figura 8 – Fotografia da face de doente tratado com RCEF e seguido durante nove anos, ressaltando-se a regressão da ptose palpebral e a melhora da motricidade ocular

Figura 9 - Imagens da RNM do crânio nas incidências axiais antes do tratamento (1988), 2 (2000), 7 (2006) e 9 (2008) anos após o tratamento com RCEF. Avaliação de resposta imaginológica pelo critério de RECIST

4.2.1 Análise estatística

As características dos doentes e dos meningiomas foram descritas com uso de frequências absolutas e relativas. Os escores do KPS, as idades, os volumes e a duração dos sintomas foram descritos, de acordo com o grupo de tratamento e as avaliações dos resultados restantes com

teste t-Student, exceção feita à duração dos sintomas, que foi analisada com o teste Mann-Whitney (Kirkwood; Sterne, 2006).

Os percentuais dos sintomas avaliados antes e após o tratamento nos momentos do acompanhamento foram comparados com o teste McNemar (Kirkwood; Sterne, 2006). A melhora ou não dos sintomas ao final do tratamento foi descrita de acordo com o tratamento realizado. A eventual associação entre a melhora de cada sintoma com o método de tratamento foi realizado com o Teste Exato de Fisher ou teste Qui quadrado (Kirkwood; Sterne, 2006).

Os gráficos de sobrevida de Kaplan-Meier com as estimativas dos períodos médios das melhoras clínica e imaginológica, de acordo com método de tratamento, gênero, idade e volume do tumor foram organizados. A comparação dos períodos de tempo para ocorrer a melhora entre as categorias das variáveis com teste log-rank foi realizada (Kleinbaum, 1996).

Os modelos de regressão de Cox foram ajustados para avaliar-se a melhora clínica e imaginológica com as características de interesse para se verificar quais delas influenciaram os desfechos, permanecendo no modelo final apenas as variáveis com significância estatística ($p < 0,05$).

O nível de significância de 5% foi considerado.

5 RESULTADOS E COMPLICAÇÕES

Exceção feita ao volume dos tumores, o Estado de Desempenho de Karnofsky, a duração dos sintomas e as idades foram similares entre os doentes tratados com RCE ou RCEF. A duração média dos sintomas após o tratamento foi de 18 meses (DP = 24 meses), sendo a média do KPS de 89,4% (DP = 5,3%) e a média das idades 58,5 anos (DP = 16,1 anos). O volume dos tumores foi estatisticamente superior nos doentes tratados com RCEF ($p < 0,001$) (Tabela 3).

Tabela 3 - Distribuição dos doentes tratados com radiocirurgia estereotática (RCE) ou radiocirurgia estereotática fracionada (RCEF) em números absolutos (N), desvios padrões (DP), medianas, médias e significância (p) em relação ao índice de Karnofsky (KPS) (em %), duração da sintomatologia antes do início do tratamento (em meses), idades (em anos) e volume dos tumores (em cm³)

Variável	Tratamento	N	DP	Mediana	P25	P75	Média	p
KPS (%)	RCE	32	5,08	90	0,9	0,9	90,00	0,457
	RCEF	57	5,44	90	0,9	0,9	89,12	
	Total	89	5,30	90	0,9	0,9	89,44	
Duração dos sintomas (meses)	RCE	31	23,03	9	4,0	12,0	15,74	0,208*
	RCEF	56	24,62	12	6,0	22,5	19,04	
	Total	87	23,98	11	5,0	18,0	17,86	
Idade (anos)	RCE	31	16,38	55	48,0	74,0	61,03	0,278
	RCEF	57	15,87	56	50,0	68,5	57,12	
	Total	88	16,07	56	50,0	68,8	58,50	
Volumes dos tumores (cm³)	RCE	32	10,88	6	2,0	9,0	8,25	<0,001
	RCEF	57	9,91	23,6	18,1	31,1	25,39	
	Total	89	13,14	18,2	8,0	27,7	19,23	

* Resultado do teste Mann-Whitney
Teste t-Student

Exceto à epilepsia ($p = 0,250$), os demais sintomas sofreram melhora estatisticamente significativa após o tratamento ($p < 0,05$). Cumpre salientar, entretanto, que a epilepsia desapareceu em três dos cinco doentes que a apresentavam. Ocorreu melhora dos sintomas de modo similar, independente do tratamento realizado ($p > 0,05$) (Tabelas 4 e 5).

Tabela 4 - Distribuição dos doentes tratados com RCE ou RCEF em números absolutos (N), percentagens (%) e significância (p) em relação à ocorrência de dor ou parestesias na face, epilepsia, anormalidades cognitivas ou distímia, déficit da acuidade visual, déficit dos campos visuais, proptose ocular, ptose palpebral ou estrabismo divergente, diplopia e midríase ou anisocoria antes (pré) e após (pós) o tratamento e ocorrência de recidiva

Variáveis	Tratamento				p
	Pré		Pós		
	n	%	n	%	
Dor na região frontal ou face parestesias (V1/V2 to V nervo craniano)					<0,001
Não	32	36,0	86	96,6	
sim	57	64,0	3	3,4	
Epilepsia					0,250
não	84	94,4	87	97,8	
sim	5	5,6	2	2,2	
Alteração cognitiva/distímia					<0,001
não	61	68,5	85	95,5	
sim	28	31,5	4	4,5	
Acuidade visual diminuída ambliopia					<0,001
não	37	41,6	57	64,0	
sim	52	58,4	32	36,0	
Anormalidades campos visuais					<0,001
não	38	42,7	54	60,7	
sim	51	57,3	35	39,3	
Proptose ocular					<0,001
não	64	71,9	88	98,9	
sim	25	28,1	1	1,1	
Ptose palpebral/estrabismo divergente (III nervo craniano)					<0,001
não	46	51,7	75	84,3	
sim	43	48,3	14	15,7	
Diplopia					<0,001
não	36	40,4	76	85,4	
sim	53	59,6	13	14,6	
Midríase unilateral não fotorreagente/anisocoria					<0,001
não	50	56,2	78	87,6	
sim	39	43,8	11	12,4	
Recidiva					
não			85	95,5	
sim			4	4,5	
Total	89	100	89	100	

V1 = Primeiro ramo do nervo trigêmeo, V2 = Segundo ramo do nervo trigêmeo, V= nervo trigêmeo

Tabela 5 - Distribuição dos doentes tratados com RCE ou RCEF em números absolutos (N) e percentagens (%) em relação à ocorrência de dor ou parestesias na face, epilepsia, anormalidades cognitivas, distímia, déficit da acuidade visual ou dos campos visuais, proptose ocular, déficit funcional do nervo motor ocular e outras anormalidades da motricidade ocular e significância (p)

Variável	Tratamento						p
	RCE		RCEF		Total		
	N	%	N	%	N	%	
Dor na região frontal ou face parestesia (V 1 V2 do V nervo craniano)							0,550
não	32	100,0	54	94,7	86	96,6	
sim	0	0,0	3	5,3	3	3,4	
Epilepsia							0,127
não	30	93,8	57	100,0	87	97,8	
sim	2	6,3	0	0,0	2	2,2	
Alteração cognitiva/distímia							0,131
não	29	90,6	56	98,2	85	95,5	
sim	3	9,4	1	1,8	4	4,5	
Acuidade visual diminuída-ambliopia							0,820*
não	20	62,5	37	64,9	57	64,0	
sim	12	37,5	20	35,1	32	36,0	
Campos visuais							0,522*
não	18	56,3	36	63,2	54	60,7	
sim	14	43,8	21	36,8	35	39,3	
Proptose							0,360
não	31	96,9	57	100,0	88	98,9	
sim	1	3,1	0	0,0	1	1,1	
Ptose Palpebral (III nervo craniano) + estrabismo divergente)							0,233*
não	25	78,1	50	87,7	75	84,3	
sim	7	21,9	7	12,3	14	15,7	
Diplopia							0,363
não	29	90,6	47	82,5	76	85,4	
sim	3	9,4	10	17,5	13	14,6	
Midríase unilateral não fotoreagente-anisocoria							>0,999
não	28	87,5	50	87,7	78	87,6	
sim	4	12,5	7	12,3	11	12,4	
Total	32	100	57	100	89	100	

Resultado do teste exato de Fisher

* Resultado do teste qui-quadrado

V1 = Primeiro ramo do nervo trigêmeo, V2 = Segundo ramo do nervo trigêmeo, V= nervo trigêmeo

As sobrevidas livres de progressão em 5, 10 e 15 anos foram de 98,8%, 92,3% e 92,3%, respectivamente, no total dos doentes. As sobrevidas livres de progressão em 5, 10 e 15 anos foram de 100%, 95,7% e 95,7%, respectivamente, nos doentes tratados com RCE e de 98,1%, 90,3% e 90,3%, respectivamente nos doentes tratados com RCEF, ou seja, valores similares estatisticamente entre os doentes de ambos os grupos ($p=0,567$) e independeram do fato de os doentes terem sido ou não submetidos previamente à neurocirurgia (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier em relação aos períodos livres de progressão da doença dos doentes tratados com radiocirurgia estereotática (RCE), radioterapia estereotática fracionada (RCEF) ou RCE/RCEF e neurocirurgia

Nenhuma complicação grave e nem relato de piora permanente da sintomatologia neurológica foram observados após o tratamento. Também não foram observadas complicações fatais decorrentes do tratamento, embora oito doentes tivessem falecido durante o seguimento em razão de morbidades clínicas ou associadas à idade avançada, mas, não à recorrência do tumor.

Durante a terapia ou imediatamente após sua conclusão, sete doentes apresentaram neuropatia óptica transitória durante 3 meses e melhoraram com administração de dexametasona, dois apresentaram neuropatia trigeminal, que também regrediu rapidamente com o mesmo tratamento e um apresentou trombose da artéria carótida interna 3 anos, após a execução da RCEF e sem implicações clínicas (Figura 10). Letargia e cefaléia temporária sem repercussão neurológica foram observadas em alguns doentes.

Não se observaram diferenças significativas em relação aos períodos livres de progressão da doença entre os doentes tratados ou não previamente com neurocirurgia.

Figura 10 – Imagem da incidência coronal de RNM do crânio e da angioressonância dos vasos encefálicos demonstrando obliteração total da artéria carótida interna direita três anos após da realização da RCEF

Ocorreu recidiva do tumor em quatro (4,5%) doentes, sendo um deles resgatado com neurocirurgia e três com reirradiação de salvamento. Houve melhora da imagem, de acordo com a RNM em dois doentes que apresentaram estabilização dos sintomas neurológicos após a RCE e um doente evoluiu com hipoestesia trigeminal permanente, embora apresentasse estabilização do crescimento tumoral pelas imagens. Apesar do pequeno número de casos, pode-se sugerir que a reirradiação apresentou eficácia no controle de crescimento tumoral de acordo com exames de RNM, embora não tenha havido melhora ou regressão dos sintomas neurológicos, tendo inclusive um doente apresentado piora neurológica.

Alopecias focais discreta, apresentadas à entrada dos feixes dos campos de radioterapia, sem repercussões clínicas ou estéticas, foram referidas e observadas em quase todos os doentes, exceto naqueles do gênero masculino que já se apresentavam com alopecia total. Todos os doentes referiram recuperação total da alopecia, após 6 meses do final do tratamento.

As complicações, graduadas, de acordo com a classificação de toxicidade imediata e tardia do RTOG, estão relatadas nos dados na Tabela 6.

Tabela 6 - Distribuição dos doentes em números absolutos (N) e percentagens (%) quanto à ocorrência de complicações clínicas e imaginológicas, de acordo com a classificação do Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)

Complicações imediatas ou tardias	Nº (%)	RTOG				
		1	2	3	4	5
Cefaléia moderada	12 (13,4)	12	0	0	0	0
Letargia	27 (30,3)	12	0	0	0	0
Crises convulsivas	01 (1,1)			N/A		
Náusea	06 (6,7)			N/A		
Anormalidades visuais	07 (7,8)			N/A		
Neuropatia trigeminal	02 (2,2)			N/A		
Sintomas neurológicos tratados com esteróides (incluindo-se edema peritumoral importante visibilizado nas imagens da RM)	36 (40,4)			N/A		
Radionecrose	0	0	0	0	0	0
Hemorragia tumoral						
Trombose da artéria carótida Interna	01 (1,1)	0	0	0	0	0

N/A = Não aplicável

Não ocorreram diferenças estatisticamente significativas quanto aos períodos de melhora neurológica entre os doentes do gênero feminino ou masculino (Gráfico 2).

Gráfico 2 - Função de sobrevida de Kaplan-Meier para a duração do período de tempo para a ocorrência de melhora neurológica, de acordo com o gênero dos doentes tratados com RCE ou RCEF

Não houve diferença significativa quanto à sobrevida acumulada entre os doentes com idade inferior ou superior ou igual a 60 anos (Gráfico 3).

Gráfico 3 - Função de sobrevida de Kaplan-Meier em relação ao período de tempo para ocorrência de melhora clínica de acordo com a distribuição dos doentes em grupos etários inferiores a 60 anos ou 60 anos ou mais

Não houve correlação estatisticamente significativa entre os doentes com MSC com volumes inferiores a 14 cm^3 ou com 14 cm^3 ou mais tratados com RCE ou RCEF (Gráfico 4).

Gráfico 4 - Função de sobrevivência de Kaplan-Meier em relação ao período de tempo para a ocorrência de melhora clínica de acordo com os volumes dos tumores menores que 14 cm^3 ou iguais ou superiores a 14 cm^3

A RCE e a RCEF proporcionaram resultados estatisticamente semelhantes quanto ao período de tempo necessário para a ocorrência de melhora dos sintomas neurológicos ($p>0,05$) (Gráfico 5).

Gráfico 5 - Função de sobrevivência pós tratamento de Kaplan-Meier em relação ao período de tempo necessário para a ocorrência de melhora clínica, de acordo com o tratamento com radiocirurgia estereotática (RCE) ou radioterapia estereotática fracionada (RCEF)

Não se observaram diferenças estatisticamente significativas quanto aos períodos de tempo para ocorrência de melhora imaginológica entre os doentes, de acordo com o gênero (Gráfico 6).

Gráfico 6 – Função de sobrevivência de Kaplan-Meier em relação aos períodos de tempo para a ocorrência de melhora imaginológica nos doentes tratados com RCE ou RCEF agrupados de acordo com o gênero

Não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre os doentes com menos de 60 anos ou 60 anos ou mais tratados com RCE ou RCEF em relação aos períodos de tempo para ocorrência da melhora imagiológica (Gráfico 7).

Gráfico 7 - Função de sobrevida de Kaplan-Meier em relação ao período do tempo necessário para a ocorrência de melhora imagiológica dos doentes com menos de 60 anos ou 60 anos ou mais

Não se observaram diferenças estatisticamente significativas em relação ao período do tempo para ocorrência de melhora imaginológica entre os doentes tratados com RCE ou RCEF com MSC com volumes inferiores a 14cm^3 ou com 14cm^3 ou mais (Gráfico 8).

Gráfico 8 - Função de sobrevida de Kaplan-Meier em relação ao período de tempo (em meses) para a ocorrência de melhora imaginológica nos doentes com MSC com volumes inferiores a 14 cm^3 ou com 14 cm^3 ou mais

Não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre os doentes tratados RCE ou radioterapia RCEF em relação ao período de tempo para ocorrência da melhora dos sintomas neurológicos. Entretanto, observou-se aumento do período de tempo necessário para a recuperação dos sintomas neurológicos nos doentes previamente submetidos à neurocirurgia, embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa ($p=0,45$) (Gráfico 9).

Gráfico 9 - Função de sobrevivência pós tratamento de Kaplan-Meier em relação ao período de tempo para a ocorrência de melhora dos sintomas neurológicos dos doentes tratados com radiocirurgia estereotática (RCE), radioterapia estereotática fracionada (RCEF) ou RCE/RCEF e neurocirurgia

A curva de sobrevida acumulada de Kaplan-Meier pouco se alterou ao longo do período de tempo livre de recidiva, mas decaiu após o 100º mês de acompanhamento nos doentes tratados com RCE ou RCEF (Gráfico 10).

Gráfico 10 - Função de sobrevida de Kaplan-Meier em relação ao período de tempo livre de recidiva dos doentes tratados com RCE ou RCEF

A melhora imaginológica dos doentes com 60 anos ou mais foi estatisticamente menor que a dos doentes com menos de 60 anos ($p = 0,002$). O período de tempo médio para ocorrência de melhora clínica foi de aproximadamente 80 meses e, da melhora imaginológica, de quase, 70 meses. Após período de tempo com duração média de 124 meses após o tratamento, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os períodos de tempo para ocorrência da melhora clínica em relação aos gêneros ($p=0,342$), idades dos doentes inferiores ou iguais ou superiores a 60 anos ($p=0,152$), volumes tumorais inferiores ou iguais ou superiores a 14cm^3 ($p=0,102$) ou tratamento com RCE ou RCEF ($p=0,762$). Não foram também observadas diferenças estatisticamente significativas quanto ao período de tempo para ocorrência da melhora imaginológica em relação aos gêneros ($p=0,639$), volumes dos tumores inferiores ou iguais ou superiores a 14cm^3 ($p=0,990$) ou tratamento com RCE ou RCEF ($p=0,762$) (Tabela 7).

Tabela 7 - Análise multivariada das estimativas dos períodos de tempo médios estimados (em meses) para ocorrer melhora clínica ou imaginológica de acordo com os gêneros, idades dos doentes inferiores ou iguais ou superiores a 60 anos, volumes tumorais inferiores ou iguais ou superiores a 14cm³, método de tratamento com radiocirurgia estereotática (RCE) ou radioterapia estereotática fracionada (RCEF) e ocorrência de recidiva dos doentes distribuídos de acordo com o número (N) e percentagens (%) de casos, erros padrões, significância, intervalo de confiança (IC) e significância (p)

Desfechos	Variáveis	Período de tempo médio estimado	Erro padrão	IC (95%)		N de Eventos	N Total	%	p
				Inferior	Superior				
Melhora clínica	Gênero								0,342
	Feminino	81,97	5,52	71,15	92,80	29	73	39,7	
	Masculino	70,62	12,51	46,10	95,13	8	16	50,0	
	Idade (anos)								0,152
	< 60	85,56	6,55	72,72	98,40	18	50	36,0	
	≥ 60	71,19	7,97	55,57	86,82	19	38	50,0	
	Volume tumoral (cm ³)								0,102
	< 14	72,99	6,78	59,70	86,27	25	51	49,0	
	≥ 14	89,25	7,38	74,79	103,72	12	38	31,6	
	Tratamento								0,972
	SRS	79,64	8,67	62,65	96,62	13	32	40,6	
Melhora imaginológica	FSRT	80,01	6,27	67,72	92,30	24	57	42,1	
	Total	79,95	5,08	70,00	89,90	37	89	41,6	
	Gênero								0,639
	Feminino	68,75	6,12	56,76	80,75	36	73	49,3	
	Masculino	76,10	12,55	51,50	100,70	7	16	43,8	
	Idade (anos)								0,002
	< 60	85,02	6,93	71,45	98,59	17	50	34,0	
	≥ 60	52,54	8,05	36,77	68,31	25	38	65,8	
	Volume tumoral (cm ³)								0,990
	< 14	69,93	7,22	55,79	84,08	25	51	49,0	
	≥ 14	69,96	8,57	53,17	86,74	18	38	47,4	
Recidiva	Método de tratamento								0,762
	RCE	68,24	9,26	50,08	86,40	16	32	50,0	
	RCEF	71,03	6,87	57,57	84,49	27	57	47,4	
	Total	70,04	5,51	59,23	80,85	43	89	48,3	
Recidiva		124,49	2,19	120,20	128,79	4	89	4,49	

Os doentes tratados com RCE apresentam probabilidade de melhora clínica 3,02 vezes superiores aos tratados com RCEF. A cada aumento de 1cm³ no volume do tumor, reduziu-se a possibilidade de melhora clínica em 6%. O período de tempo para a ocorrência de melhora imaginológica foi influenciado apenas pela idade dos doentes, ou seja, que a cada aumento de um ano na idade do doente, diminui-se a possibilidade da melhora imaginológica (Tabela 8).

Tabela 8 - Resultado do modelo de regressão de Cox da avaliação conjunta das características dos doentes que poderiam influenciar os períodos de tempo para ocorrência de melhora clínica ou imaginológica após o tratamento com radiocirurgia estereotática (RCE) ou radioterapia estereotática fracionada (RCEF)

Desfecho	Variável	RR	IC (95%)		p
			Inferior	Superior	
Melhora clínica	Tratamento				
	RCE	3,02			
	RCEF	1,00	1,11	8,24	0,031
	Volume tumoral (cm ³)	0,94	0,89	0,98	0,006
Melhora radiológica	Idade	1,03	1,01	1,05	0,003

Não houve relação entre a localização do tumor e os sinais ou sintomas neurológicos de acordo com a classificação de Jefferson (1938) e o resultado do tratamento com RCE ou RCEF (Gráfico 11).

Gráfico 11 - Representação gráfica (em %) das características clínicas dos doentes com MSC, de acordo com a classificação Sindrômica de Jefferson

6 DISCUSSÃO

Vários paradigmas de tratamento são disponibilizados para os MSCs: observação clínica com imagens seriadas, ressecação cirúrgica, radioterapia (RCE, RCEF, técnicas de radioterapia menos refinadas) quimioterapia e combinação de métodos. A escolha do procedimento depende de vários fatores.

Os MSCs foram tratados no passado apenas com cirurgia. Atualmente, a ressecação dos tumores do seio cavernoso é, geralmente, realizada com a técnica microcirúrgica com neuromonitorização e neuronavegação para evitar-se a lesão de nervos cranianos e da artéria carótida interna. Em muitas casuísticas, ocorreu recorrência entre 9,6% e 25% dos doentes após a ressecação completa da lesão (De Monte *et al.*, 1994; Cusimano *et al.*, 1995; Knosp *et al.*, 1996). A elevada frequência de recorrência explica-se, em parte, pelas características infiltrativas das células dos meningeomas, incluindo-se os nervos cranianos. De acordo com Larson *et al.* (1995), a cirurgia só deve ser considerada completa quando é realizada a ressecação do nervo ou nervos envolvidos, obviamente, às custas de elevada morbidade. Além disso, há considerável risco de complicações e recorrência (20% em 5 anos), mesmo após a evidenciação radiológica de que a ressecação foi completa (Al-Mefty *et al.*, 2011). Portanto, o tratamento neurocirúrgico além de, geralmente, não resultar em cura dos doentes com MSC sintomático, habitualmente resulta em numerosas complicações decorrentes especialmente da lesão de elementos nervosos ou vasculares

localizados no interior ou proximidades do seio cavernoso (Cusimano *et al.*, 1995). Estas dentre outras razões, justificaram o desenvolvimento de alternativas terapêuticas mais seguras, incluindo-se as ressecções parciais seguidas de radioterapia.

Demonstrou-se ser possível controlar o crescimento dos MSCs e reduzir as morbidades a eles associadas com baixa ocorrência de complicações com o tratamento fundamentado na RCE ou na RCEF (Kimball *et al.*, 2009). O escopo do presente estudo foi o de se avaliar durante um período de tempo prolongado os resultados clínicos e imaginológicos do tratamento de 89 doentes com diagnóstico de MSC sintomático exclusivamente com RCE ou RCEF ou como adjuvância, após procedimentos neurocirúrgicos.

Na presente casuística, houve predomínio de doentes do gênero feminino, achado que concorda com os de outras publicações em se observou que os MSC acometem três mulheres para cada homem (Borba *et al.*, 2000; Nakamura *et al.*, 2003).

A média das idades dos doentes da presente casuística foi de 58,5 anos (DP = 16,1 anos), achado também corroborado por outros autores que relataram que os meningiomas são mais prevalentes das quarta a sexta décadas da vida (Borba *et al.*, 2000).

A história natural dos MSCs ainda não foi bem definida. As apresentações clínicas dos MSCs variam na dependência de sua localização, natureza e dimensões e dos fatores inerentes aos indivíduos. Frequentemente, são assintomáticos e seu crescimento lento. Iwai *et al.*

(2003) observaram que em 43% dos doentes assintomáticos acompanhados clinicamente durante cinco anos, ocorre crescimento expressivo do MSC, resultando em sinais e sintomas decorrentes do comprometimento dos nervos cranianos presentes no seio cavernoso. Em 64,0% dos doentes na presente casuística, havia a queixa de dor ou anormalidades sensitivas no território do nervo trigêmeo, em 58,4%, déficit da acuidade visual, em 57,3%, dos campos visuais e, em 59,6%, diplopia, ou seja, havia acometimento da função dos nervos óptico, motor ocular comum e ou trigêmeo, que resultam em considerável incapacidade funcional e estética. Tal elevada frequência de acometimento dos nervos cranianos também havia sido aferida por outros autores (Rockhill *et al.*, 2007; Kondziolka *et al.*, 2008; Kimball *et al.*, 2009). A presença de outras anormalidades, como ptose palpebral, observada em 48,3% dos doentes da presente casuística, anormalidades do esfíncter constritor da íris, diagnosticada em 43,8%, proptose ocular, evidenciada em 29,1% e epilepsia, constatada em 5,6% concorreram de modo marcante na qualidade de vida dos doentes; e em razão de maior dificuldade para adaptar-se aos ambientes laborais, sociais e familiares e para o exercício das atividades, além de comprometer marcadamente a sua autoestima, foi constatada elevada ocorrência de distímia nos doentes do gênero feminino na população avaliada. Sintomas e sinais relacionados à compressão ou invasão do hipotálamo ou da glândula hipófise podem decorrer da extensão do MSC para além do seio cavernoso (Borba *et al.*, 2000).

Entretanto, a média dos escores do KPS dos doentes incluídos na presente casuística foi de 89,4% (DP = 5,3%). Este valor assemelha-se ao

revelado por outros autores (Al-Mefty *et al.*, 2011). As repercussões cosméticas e funcionais dos MSCs contrastam, entretanto, com o impacto funcional do Índice de KPS. Cumpre salientar, entretanto, que este Inventário não considera as repercussões cosméticas e psicossociais das doenças, possivelmente não houve sensibilidade satisfatória para aquilatar o impacto funcional dos déficits da motricidade ocular e da função visual, da dormência e da dor nos doentes avaliados.

Concluiu-se que houve negligência dos doentes da presente casuística ou dificuldade para ter acesso ao programa terapêutico, pois a duração média dos sintomas antes da radioterapia teve duração de cerca de 18 meses, achado que está de acordo com a evolução insidiosa desses tumores (Al-Mefty *et al.*, 2011).

A RCEF parece ser a melhor opção radioterápica para tratar doentes com tumores com mais de 3cm de diâmetro ou nas proximidades das vias ópticas. Alguns estudos revelaram que há controle localizado do tumor em 90% a 100% dos casos com poucas complicações tardias. A dose total preconizada nos doentes com meningeomas grau I, geralmente, é de 54Gy, dividida em frações diárias de 1,8 a 2Gy e de 59,4Gy em casos de grau II ou III (Perry *et al.*, 2007). Para a realização do presente trabalho, optou-se pela dose máxima de 50,4Gy, pois todos os doentes apresentavam sintomatologia neurológica devida à compressão ou infiltração tumoral dos nervos cranianos presentes no seio cavernoso, evento que poderia contribuir para ocorrência de complicações e técnicas. Com a intenção de preservar-se ao máximo a função dos nervos cranianos afetados, optou-se por dose

total menor de 50,4Gy, considerada a minimamente efetiva para controlar os MSCs.

Liscák *et al.* (1999) trataram 67 doentes com MSC, sendo 64,2% acompanhados durante período com duração mediana de 19 meses. Observaram que não houve aumento do volume tumoral em nenhum, mas que ocorreu disfunção temporária dos nervos cranianos localizados no seio cavernoso em 3,8% dos doentes, sendo a função resgatada com dexametasona.

Nicolato *et al.* (2002) avaliaram retrospectivamente 122 doentes com meningeoma benigno do seio cavernoso tratados com dose marginal de 14,6Gy e acompanhados durante período de tempo com duração mediana de 48,9 meses. Concluíram que a SLP em 5 anos foi de 96,5% e que doentes tratados primariamente com RCE apresentaram taxa de melhora neurológica superior (79%) aos tratados com RCE (61%), como método adjuvante à cirurgia ($p<0,05$).

Lee *et al.* (2002) avaliaram 159 doentes com MSC, sendo 49% previamente submetidos à neurocirurgia, tratados com dose marginal com valor mediano de 13 Gy de RCE e concluíram que houve controle local do tumor em 5 e 10 anos em 93,1 dos casos, e naqueles em que o meningeoma era típico foi de 96,9% dos casos em 5 anos, quando o tratamento foi realizado apenas com a RCE.

Maruyama *et al.* (2004) trataram com RCE 40 doentes com meningeoma primário (67%) ou recorrente (33%) com mais de 3cm de diâmetro localizado na proximidade das vias ópticas ou do tronco encefálico

ou previamente submetido à ressecção parcial (57%) que foram avaliados prospectivamente. Concluíram que houve controle local do tumor em 94,1% dos casos em 5 anos, após período de acompanhamento com duração mediana de 47 meses.

Brell *et al.* (2006) observaram, após seguimento com duração mediana de 50 meses, que em 5 anos houve controle tumoral após a RCEF em 93% dos doentes com MSC e melhora dos sintomas neurológicos em 50% deles.

Milker-Zabel *et al.* (2006) avaliaram retrospectivamente 30 doentes com MSC, sendo dez previamente submetidos à neurocirurgia e 18 com tumor recorrente, tratados com dose mediana total de 57,6Gy, com frações diárias de 1,8Gy de RCEF. Concluíram que ocorreu controle tumoral em 100% dos casos, após o período de acompanhamento com duração mediana de 6,5 anos, sendo a sobrevida global de 95,5% em 5 e 10 anos nos doentes com meningeoma grau I, de acordo com a classificação da OMS.

Litré *et al.* (2009) trataram doentes com MSC, sendo 30% previamente submetidos à neurocirurgia, com dose mediana de 45Gy de RCEF fracionada com doses de 5Gy. Observaram que, após período de acompanhamento com duração mediana de 33 meses, ocorreu controle do crescimento tumoral em 94% dos casos, melhora da exoftalmia em 81%, da diplopia em 52%, da neuropatia trigeminal em 50% e da acuidade visual em 67%. Nenhum efeito neurológico adverso grave foi evidenciado.

Kimball *et al.* (2009) trataram 55 doentes com MSC e concluíram que, durante o período de acompanhamento com duração de 50 meses, houve melhora dos déficits neurológicos prévios em 65% dos casos, estabilização

em 31%, piora em um (3,5%) e controle da lesão em 100% dos doentes em cinco anos e, em 98%, em 10 anos.

De acordo com outras publicações, houve melhora da sintomatologia entre 20% e 69% dos doentes com MSC tratados com RCE ou RCEF (Kondziolka *et al.*, 2008; Kimball *et al.*, 2009). Essa ampla variação dos resultados, provavelmente decorra da heterogeneidade dos critérios empregados para seleção de casos e das diferentes definições para avaliar-se a resposta clínica. No presente estudo, observou-se que 41,6% dos doentes avaliados responderam satisfatoriamente ao tratamento, quando se considerou como melhora clínica o desaparecimento ou regressão importante em até 80% de, pelo menos, um dos sinais ou sintomas presentes no período pré-tratamento.

Concluiu-se também que se considerasse qualquer grau de resposta clínica, a percentagem de melhora teria sido de, aproximadamente, 70%, o que demonstra que ambos os métodos de radioterapia indistintamente foram eficazes para tratar doentes com MSC sintomáticos, independente de terem ou não sido tratados previamente com neurocirurgia na presente casuística a sobrevida livre de progressão da doença em 10 anos foi de 92,3%, valor semelhante ao apresentado por outros autores (Pollock *et al.*, 2003; Selch *et al.*, 2004; Bauman *et al.*, 2007; Norden *et al.*, 2009). Na presente pesquisa, demonstrou-se que, ao longo do acompanhamento com duração de até 15 anos, a sobrevida livre de doença permaneceu em 92,3%. Entretanto, são escassos os trabalhos publicados contemplando este prolongado período de acompanhamento.

Embora não tenha sido estaticamente significativo, ao longo do acompanhamento, doentes da presente casuística submetidos previamente à neurocirurgia necessitaram de período de tempo de recuperação maior para usufruir a melhora dos déficits neurológicos em relação aos não previamente operados. Foi também constatado que dos 16 do total de 26 doentes que haviam sido previamente submetidos à ressecção neurocirúrgica tipo Simpson IV necessitaram de período maior tempo para recuperação dos sintomas neurológicos em relação aos submetidos somente à biópsia do tumor à (Simpson V) ou aos não operados. Este achado, possivelmente, deva-se à manipulação dos nervos motores oculares presentes no interior ou nas paredes do seio cavernoso. Embora tenha havido redução do volume tumoral, cinco dos 16 doentes submetidos à cirurgia à Simpson IV, apresentaram ptose palpebral antes do início da RT e, assim, permaneceram após o tratamento durante vários anos. Isto significa que a cirurgia, apesar de todo o suporte tecnológico das imagens, dos recursos eletrofisiológicos e da neuronavegação, mesmo em mãos habilidosas ainda oferece riscos elevados de efeitos adversos.

A melhora imaginológica também foi satisfatória, uma vez que 92% dos doentes tratados apresentaram diminuição ou estabilização das dimensões do tumor. De acordo com o critério de RECIST, foi observada resposta parcial (RP) caracterizada como redução de 30% na soma dos maiores diâmetros das lesões alvo, medidos com o sistema de coordenadas cartesianas ou regressão mínima de 20mm^3 do volume da lesão na maioria dos casos. Não foi observada resposta completa em nenhum doente. Em

quatro, a doença foi progressiva (DP), ou seja, ocorreu aumento de 20% na soma teórica dos maiores diâmetros das lesões-alvo.

Geralmente, a RCE na região do seio cavernoso é bem tolerada. As complicações mais comuns incluem a neuropatia de nervo óptico, as anormalidades, geralmente, transitórias da motricidade ocular e da função trigeminal, o hipopituitarismo e o *diabetes insipidus*. Doses isoladas de radioterapia superiores a 8 ou 10Gy aumentam a ocorrência de lesão das vias ópticas, ao passo que os nervos cranianos III, IV, V e VI toleram bem dose isolada de 14Gy, considerada eficaz para controlar os MSCs com menos de 3cm de diâmetro (Kondziolka *et al.*, 2008). As complicações observadas no presente estudo foram pouco marcantes e similares às relatadas por outros autores (Litré *et al.*, 2009). Em 6% de 176 doentes com MSC tratados com RCE por Lee *et al.* (2002), ocorreram complicações, incluindo-se a neuropatia óptica, a neuropatia trigeminal e as crises convulsivas. As técnicas de última geração de radioterapia possibilitam preservar os tecidos normais presentes no hipocampo e no lobo frontal, o que tornou o risco de desenvolvimento de déficits neurocognitivos com a RCE ou a RCEF em doentes com MSC muito baixo, mesmo quando a terapêutica é adjuvante ou utilizada como resgate após o tratamento neurocirúrgico. Na presente casuística, não se constatou nenhuma complicação grave e ou piora permanente da sintomatologia neurológica após o tratamento; sete doentes apresentaram neuropatia óptica transitória durante 3 meses e melhoraram com administração de dexametasona, dois neuropatia trigeminal, que também regrediu com o mesmo tratamento e um

trombose da artéria carótida interna 3 anos após a execução de RCEF, mas, sem repercussões clínicas. Complicações temporárias pouco marcantes, como letargia e cefaléia foram relatadas por vários doentes e regrediram após a administração de esteróides e analgésicos simples com cafeína.

Na presente casuística, não foram observadas complicações fatais decorrentes do tratamento radioterápico. Oito doentes faleceram durante o período de seguimento, todos em razão de morbididades clínicas associadas à idade avançada e não à recorrência do tumor ou a lesões actínias.

Ocorreu recorrência do tumor em quatro (4,5%) doentes da presente casuística. Em um doente, foi realizado tratamento neurocirúrgico para resgate e, em três, foi realizada reirradiação como salvamento. Em dois destes doentes, houve estabilização do crescimento tumoral, de acordo com as imagens na RNM sem, no entanto, haver melhora dos sintomas neurológicos e um, instalou-se hipoestesia permanente na face. Apesar do pequeno número de casos, estas observações permitiram sugerir que a reirradiação possibilita controlar o crescimento tumoral, sem melhora dos sintomas ou à custa de piora do quadro neurológico. Estes achados estão de acordo com os de outros autores (Kondziolka *et al.*, 2008; Song *et al.*, 2012).

Os déficits neurocognitivos observados nos doentes incluídos na presente casuística não se deveram à irradiação do hipocampo, mas, provavelmente a outros fatores, como uso de medicamentos antiepiléticos e a localização do tumor. Todos os doentes da presente casuística apresentaram boa evolução cognitiva, independente de terem sido previamente submetidos ou não a tratamento neurocirúrgico. No entanto, em

31% dos doentes do gênero feminino, e somente no gênero feminino foi evidenciada distímia, atribuída à desconfiguração da face e outras anormalidades funcionais decorrentes da lesão. Estas permanecem inalteradas em 4,5% dos doentes. Iwai *et al.* (2003) observaram deterioração das atividades cognitivas em 5% de seus 43 doentes com MSC tratados com RCE.

Alopecia focal, embora relatada por quase todos os doentes, foi considerada achado inexpressivo e de pouca relevância pelos doentes.

Não se evidenciou instalação de nova neoplasia no interior ou nas envoltórias do crânio até o 15º ano de acompanhamento dos doentes da presente casuística.

Baseando-se nos resultados do presente estudo, propõe-se um algoritmo visando ao tratamento do MSC (Figura 10).

RCE= radiocirurgia estereotática

RCEF= radioterapia estereotática fracionada

WHO= Organização Mundial da Saúde

Figura 11 - Algoritmo proposto para orientar e tratar doentes portadores de meningeoma do seio cavernoso

7 CONCLUSÕES

Em doentes com MSC sintomáticos:

1. A RCE e a RCEF revelaram-se eficazes e associadas à baixa taxa de morbilidade quer como procedimento exclusivo, quer como adjuvantes à neurocirurgia.
 2. A RCE e a RCEF proporcionaram resultados estatisticamente semelhantes entre si em relação ao controle do crescimento do tumor, durante período de seguimento com duração de até 15 anos.
 3. O período de tempo livre de progressão do tumor foi semelhante nos doentes tratados exclusivamente com RCE ou RCEF ou com RCE ou RCEF após o tratamento.
 4. Os períodos de tempo para haver recuperação das anormalidades neurológicas foram maiores nos doentes previamente submetidos à neurocirurgia.
 5. Doentes submetidos apenas à descompressão cirúrgica do tumor e sem abertura do seio cavernoso apresentaram recuperação neurológica semelhante à dos não operados.
 6. A melhora clínica e o controle do crescimento do tumor foram independentes do gênero dos doentes e dos volumes das lesões inferiores ou iguais ou superiores a 14cm³.
-

-
7. Ocorreu regressão da proptose ocular em praticamente todos os doentes tratados com RCE ou RCEF.
 8. Doentes com idade superior ou igual a 60 anos apresentaram evolução clínica menos favorável após o tratamento com RCE ou RCEF.
 9. Os períodos de tempo para ocorrência de melhora clínica ou imaginológica foram similares nos doentes tratados com RCE ou RCEF.
 10. Houve progressão do tumor em 4,5% dos doentes.
 11. Os efeitos adversos da RCE e da RCEF foram raros, temporários e sem significado.
 12. Ocorreu distímia apenas em doentes do gênero feminino; esta permaneceu refratária em 4,5% dos doentes que a desenvolveram.
 13. Nenhum doente apresentou radionecrose ou indução de tumor maligno com a radiação.
 14. Doentes submetidos à reirradiação com RCE ou RCEF de resgate apresentaram melhora da imagem do tumor sem, no entanto haver melhora da sintomatologia neurológica preexistente.
-

Anexo 1A – Aprovação do Comitê de Ética do Hospital das Clínicas FMUSP.

<p style="text-align: center;">MEDICINA USP COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA</p> <p>O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 03.11.2010, APROVOU o Protocolo de Pesquisa nº 315/10 intitulado: "RADIOCIRURGIA E RADIOTERAPIA ESTEROTÁXICA FRACIONADA NO TRATAMENTO DE MENINGIOMAS SINTOMÁTICOS DE SEIO CAVERNOSO" e seus anexos, apresentado pelo Departamento de Neurologia.</p> <p>Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa .</p> <p>Pesquisador (a) Responsável: Manoel Jacobsen Teixeira Pesquisador (a) Executante: Sebastião Francisco Miranda Correa</p> <p style="text-align: center;">CEP-FMUSP, 03 de novembro de 2010.</p> <p style="text-align: center;"> Prof. Dr. Eduardo Massad Coordenador Comitê de Ética em Pesquisa</p> <p style="text-align: center;"><small>Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Av. Dr. Arnaldo, 455 – Instituto Oscar Freire 1º andar CEP 01246903 – Fone : 3061-8004 mail: cep.fmusp@hcnet.usp.br</small></p>

Anexo 1B – Aprovação do Comitê de Ética do Hospital Sírio-Libanês.

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEPesq
HOSPITAL SÍRIO-LIBANÊS

REGISTRO CEPesq: HSL2010/38

PESQUISADOR PRINCIPAL : Dr. Sebastião Francisco Miranda Correa

PROJETO DE PESQUISA: “Radiocirurgia estereotática fracionada no tratamento de meningiomas sintomáticos do seio cavernoso.”

Prezado Pesquisador,

O Comitê de Ética em Pesquisa da Sociedade Beneficente de Senhoras do Hospital Sírio Libanês analisou e **APROVOU** o **PROTOCOLO DE PESQUISA** acima citado em reunião realizada em **12 de agosto de 2010**.

INFORMAÇÕES IMPORTANTES:

- a) De acordo com o cumprimento da Resolução 251/97, o Comitê de Ética em Pesquisa (CEPesq), deverá receber relatórios parciais e final sobre a pesquisa;
- b) Informar imediatamente sobre qualquer evento adverso ocorrido;
- c) Comunicar alterações no projeto e no TCLE.

São Paulo, 12 de agosto de 2010.

Prof. Dr. Alvaro Sarkis
Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa - CEPesq
Hospital Sírio-Libanês

Rua Peixoto Gomide, 316 – CEP: 01409-000 – São Paulo – SP – Tel. 55 11 3155.8318
cepesq@hsl.org.br - www.hospitalziriolibanes.org.br

Anexo 2 – RECIST – Critério de Resposta de Imagens desenvolvido pelo EORTC.

RECIST CRITÉRIOS – são considerados um padrão internacional voluntário, mas não são um padrão NCI. Eles baseiam-se em uma simplificação dos métodos anteriores (OMS, ECOG) e com base na doença mensurável, ou seja, a presença de pelo menos uma lesão mensurável.

RECIST Critérios oferece uma extração simplificada, conservadora de dados de imagem para ampla aplicação em ensaios clínicos. Eles presumem que as medidas lineares são um substituto adequado para métodos 2-D e registra quatro categorias de resposta:

- CR (resposta completa) = desaparecimento de todas as lesões-alvo
- PR (resposta parcial) = decréscimo de 30% na soma dos maiores diâmetros de lesões alvo
- PD (doença progressiva) = aumento de 20% na soma dos maiores diâmetros de lesões alvo
- SD (doença estável) = pequenas mudanças que não satisfazem os critérios acima

Os planos para a melhoria na metodologia RECIST pelo desenvolvimento e validação de métodos de ensaio aceitáveis clínicos e padrões para incorporar:

- volumétrica (3D) imagem anatômica
- imagens de contraste dinâmico
- funcional (molecular) de imagens

9 REFERÊNCIAS

Al-Mefty O, DeMonte F, McDermott MF. *Al-Mefty's Meningiomas*. New York: Thieme Medical; 2011. chapt.25 p. 237-247

Bauman G, Fisher B, Schild S, Shaw EG. Meningioma, ependymoma, and other adult brain tumors. In: Gunderson LL, Tepper JE, editors. *Clinical radiation oncology*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2007. p.539-66.

Blitshteyn S, Crook JE, Jaeckle KA. Is there an association between meningioma and hormone replacement therapy. *J Clin Oncol*. 2008;26(2):279-82.

Borba LAB, Al-Mefty O. Normal anatomy of the cavernous sinus. In: Eisenberg MB, Al-Mefty O, editors. *The cavernous sinus: a comprehensive text*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 21-34.

Brell M, Villà S, Teixidor P, Lucas A, Ferrán E, Marín S, Acebes JJ. Fractionated stereotactic radiotherapy in the treatment of exclusive cavernous sinus meningioma: functional outcome, local control, and tolerance. *Surg Neurol*. 2006; 65(1):28-33; discussion 33-4.

Chamberlain MC, Glantz MJ. Interferon-alpha for recurrent World Health Organization grade 1 intracranial meningiomas. *Cancer*. 2008;113(8):2146-51.

Chamberlain MC, Johnston SK. Hydroxyurea for recurrent surgery and radiation refractory meningioma: a retrospective case series. *J Neurooncol*. 2011;104(3):765-71.

Chamberlain MC, Tsao-Wei DD, Groshen S. Temozolomide for treatment-resistant recurrent meningioma. *Neurology*. 2004;62(7):1210-2.

Cusimano MD, Sekhar LN, Sen CN, Pomonis S, Wright DC, Biglan AW, Jannetta PJ. The results of surgery for benign tumors of the cavernous sinus. *Neurosurgery*. 1995;37(1):1-9; discussion 9-10.

da Motta LA, da Motta LD. Tratamento endócrino dos meningiomas: uma revisão. *Arq Neuropsiquiatr*. 1995;53(2):324-32.

De Jesús O, Sekhar LN, Parikh HK, Wright DC, Wagner DP. Long-term follow-up of patients with meningiomas involving the cavernous sinus: recurrence, progression, and quality of life. *Neurosurgery*. 1996;39(5):915-9; discussion 919-20.

Debus J, Wuendrich M, Pirzkall A, Hoess A, Schlegel W, Zuna I, Engenhart-Cabillic R, Wannenmacher M. High efficacy of fractionated stereotactic radiotherapy of large base-of-skull meningiomas: long-term results. *J Clin Oncol*. 2001; 19(15):3547-53.

DeMonte F, Smith HK, al-Mefty O. Outcome of aggressive removal of cavernous sinus meningiomas. *J Neurosurg*. 1994;81(2):245-51.

Di Chiro G, Hatazawa J, Katz DA, Rizzoli HV, De Michele DJ. Glucose utilization by intracranial meningiomas as an index of tumor aggressivity and probability of recurrence: a PET study. *Radiology*. 1987;164(2):521-6.

Drummond KJ, Zhu JJ, Black PM. Meningiomas: updating basic science, management, and outcome. *Neurologist*. 2004;10(3):113-30.

García-Luna PP, Relimpio F, Pumar A, Pereira JL, Leal-Cerro A, Trujillo F, Cortés A, Astorga R. Clinical use of octreotide in unresectable meningiomas: a report of three cases. *J Neurosurg Sci*. 1993;37(4):237-41

Gerszten PC, Ozhasoglu C, Burton SA, Vogel WJ, Atkins BA, Kalnicki S, Welch WC. CyberKnife frameless stereotactic radiosurgery for spinal lesions: clinical experience in 125 cases. *Neurosurgery*. 2004;55(1):89-98; discussion 98-9.

Goodwin JW, Crowley J, Eyre HJ, Stafford B, Jaeckle KA, Townsend JJ. A phase II evaluation of tamoxifen in unresectable or refractory meningiomas: a Southwest Oncology Group study. *J Neurooncol*. 1993;15 (1):75-7.

Gupta V, Su YS, Samuelson CG, Liebes LF, Chamberlain MC *Irinotecan: a potential new chemotherapeutic agent for atypical or malignant meningiomas*. *J Neurosurg*. 2007;106 (3):455-62.

Grunberg SM, Weiss MH, Spitz IM, Ahmadi J, Sadun A, Russell CA, Lucci L, Stevenson LL. Treatment of unresectable meningiomas with the antiprogestosterone agent mifepristone. *J Neurosurg*. 1991;74(6):861-6.

Hirsch Jr WL, Hryshko FG, Sekhar LN, Brunberg J, Kanal E, Latchaw RE, Curtin H. Comparison of MR imaging, CT, and angiography in the evaluation of the enlarged cavernous sinus. *AJR Am J Roentgenol*. 1988;151(5):1015-23.

Iwai Y, Yamanaka K, Ishiguro T. Gamma knife radiosurgery for the treatment of cavernous sinus meningiomas. *Neurosurgery*. 2003; 52(3):517-24; discussion 523-4.

Jason R. Intracranial meningiomas: an overview of diagnosis and treatment. *Neurosurg Focus*. 2007; 23 (4):E1.

Jefferson G. On the saccular aneurysms of the internal carotid artery in the cavernous sinus. *Br J Surg*. 1938;26(102):267-302.

Johnson MD, Powell SZ, Boyer PJ, Weil RJ, Moots PL. Dural lesions mimicking meningiomas. *Hum Pathol*. 2002; 33(12):1211-26.

Kimball MM, Friedman WA, Foote KD, Bova FJ, Chi YY. Linear accelerator radiosurgery for cavernous sinus meningiomas. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2009;87(2):120-7.

Kinjo T, Al-Mefty O, Kanaan I, Grade zero removal of supratentorial convexity meningiomas. *Neurosurgery*. 1993;33(3):394-9

Kirkwood B, Sterne J. *Essential medical statistics* [book online]. 2nd ed. Malden, Mass.: Blackwell Science; 2006. [cited 2012]. Available from: www.blackwellpublishing.com/essentialmedstats.

Kleinbaum DG. *Survival analysis: a self-learning text*. New York: Springer; 1996.

Kondziolka D, Mathieu D, Lunsford LD, Martin JJ, Madhok R, Niranjan A, Flickinger JC. Radiosurgery as definitive management of intracranial meningiomas. *Neurosurgery*. 2008; 62(1):53-8; discussion 58-60.

Knosp E, Perneczky A, Koos WT, Fries G, Matula C. Meningiomas of the space of the cavernous sinus. *Neurosurgery*. 1996;38(3):434-42; discussion 442-4.

Koper JW, Zwarthoff EC, Hagemeijer A, Braakman R, Avezaat CJ, Bergström M, Lamberts SW. Inhibition of the growth of cultured human meningioma cells by recombinant interferon-alpha. *Eur J Cancer*. 1991;27(4):416-9.

Kyritsis AP, Yung WK, Jaeckle KA, Bruner J, Gleason MJ, Ictech SE, Flowers A, Levin VA. Combination of 6-thioguanine, procarbazine, lomustine, and hydroxyurea for patients with recurrent malignant gliomas. *Neurosurgery*. 1996;39(5):921-6.

Larson JJ, van Loveren HR, Balko MG, Tew JM Jr Evidence of meningioma infiltration into cranial nerves: clinical implications for cavernous sinus meningiomas. *J Neurosurg*. 1995;83(4):596-9.

Lee JY, Niranjan A, McInerney J, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery providing long-term tumor control of cavernous sinus meningiomas. *J Neurosurg*. 2002; 97(1):65-72.

Leksell L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand*. 1951;102(4):316-9.

Liscák R, Simonová G, Vymazal J, Janousková L, Vladyka V. Gamma knife radiosurgery of meningiomas in the cavernous sinus region. *Acta Neurochir (Wien)*. 1999;141(5):473-80.

Litré CF, Colin P, Noudel R, Peruzzi P, Bazin A, Sherpereel B, Bernard MH, Rousseaux P. Fractionated stereotactic radiotherapy treatment of cavernous sinus meningiomas: a study of 100 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009; 74(4):1012-7.

Lusis EA, Scheithauer BW, Yachnis AT, Fischer BR, Chicoine MR, Paulus W, Perry A. Meningiomas in pregnancy: a clinicopathologic study of 17 cases. *Neurosurgery*. 2012;71(5):951-61.

Markwalder TM, Seiler RW, Zava DT. Antiestrogenic therapy of meningiomas: a pilot study. *Surg Neurol*. 1985;24(3):245-9.

Marta GN, Correa SF, Teixeira MJ. Meningioma: review of the literature with emphasis on the approach to radiotherapy. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2011; 11(11):1749-58.

Maruyama K, Shin M, Kurita H, Kawahara N, Morita A, Kirino T. Proposed treatment strategy for cavernous sinus meningiomas: a prospective study. *Neurosurgery.* 2004; 55(5):1068-75.

Mason WP, Gentili F, Macdonald DR, Hariharan S, Cruz CR, Abrey LE. Stabilization of disease progression by hydroxyurea in patients with recurrent or unresectable meningioma. *J Neurosurg.* 2002;97(2):341-6.

Milker-Zabel S, Zabel-du Bois A, Huber P, Schlegel W, Debus J. Fractionated stereotactic radiation therapy in the management of benign cavernous sinus meningiomas : long-term experience and review of the literature. *Strahlenther Onkol.* 2006; 182(11):635-40.

Nakamura M, Roser F, Michel J, Jacobs C, Samii M. The natural history of incidental meningiomas. *Neurosurgery.* 2003; 53(1):62-70; discussion 70-1.

Nicolato A, Foroni R, Alessandrini F, Bricolo A, Gerosa M. Radiosurgical treatment of cavernous sinus meningiomas: experience with 122 treated patients. *Neurosurgery.* 2002; 51(5):1153-9; discussion 1159-61.

Norden AD, Drappatz J, Wen PY. Advances in meningioma therapy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2009;9(3):231-40.

Overgaard J, Hansen HS, Andersen AP, Hjelm-Hansen M, Jørgensen K, Sandberg E, Berthelsen A, Hammer R, Pedersen M. Misonidazole combined with split-course radiotherapy in the treatment of invasive carcinoma of larynx and pharynx: report from the DAHANCA 2 study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989;16(4):1065-8.

Pamir MN, Black McL, Fahlbusch R. *Meningiomas: a comprehensive text*. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2010.

Perry A, Louis DN, Scheithauer BW, Budka H, von Deimling A. Meningiomas. In: Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. *WHO classification of tumours of the central nervous system*. 4th ed. Lyon, FR: World Health Organization; IARC; 2007. p.164-72. (WHO Classification of Tumours, v.1).

Pollock BE, Stafford SL, Utter A, Giannini C, Schreiner SA. Stereotactic radiosurgery provides equivalent tumor control to Simpson Grade 1 resection for patients with small- to medium-size meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003; 55(4):1000-5.

Pollock BE, Stafford SL. Results of stereotactic radiosurgery for patients with imaging defined cavernous sinus meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 62(5):1427-31.

Pravdenkova S, Al-Mefty O, Sawyer J, Husain M. Progesterone and estrogen receptors: opposing prognostic indicators in meningiomas. *J Neurosurg*. 2006;105(2):163-73.

Radiation Therapy Oncology Group. The RTOG acute radiation morbidity scoring criteria. [cited 2010 May]. Available from: www.rtog.org/members/toxicity/acute.html.

Rockhill J, Mrugala M, Chamberlain MC. Intracranial meningiomas: an overview of diagnosis and treatment. *Neurosurg Focus*. 2007;23(4):E1.

Ruttledge MH, Rouleau GA. Role of the neurofibromatosis type 2 gene in the development of tumors of the nervous system. *Neurosurg Focus*. 2005;19(5):E6.

Sacko O, Sesay M, Roux FE, Riem T, Grenier B, Liguoro D, Loiseau H. Intracranial meningioma surgery in the ninth decade of life. *Neurosurgery*. 2007; 61(5):950-4; discussion 955.

Salhia B, Rutka JT, Lingwood C, Nutikka A, Van Furth WR. The treatment of malignant meningioma with verotoxin. *Neoplasia*. 2002;4(4):304-11.

Segreto HRC, Segreto RA. Revisão e atualização em radiobiologia: aspectos celulares, moleculares e clínicos. *Folha Méd*. 2000; 119(4):9-27.

Schoenberg BS, Christine BW, Whisnant JP. Nervous system neoplasms and primary malignancies of other sites. The unique association between meningiomas and breast cancer. *Neurology*. 1975;25(8):705-12.

Selch MT, Ahn E, Laskari A, Lee SP, Agazaryan N, Solberg TD, Cabatan-Awang C, Frighetto L, Desalles AA. Stereotactic radiotherapy for treatment of cavernous sinus meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;59(1):101-11.

Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1957; 20(1):22-39.

Song CW, Park H, Griffin RJ, Levitt SH. Radiobiology of stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiation therapy. In: Levitt SH, Purdy JA, Perez CA, Poortmans P, editors. *Technical basis of radiation therapy: practical clinical applications*. 5th ed. Berlin: Springer; 2012. p.51-61. (Medical radiology: Radiation oncology).

Wagner LM, Perentesis JP, Reid JM, Ames MM, Safgren SL, Nelson MD Jr, Ingle AM, Blaney SM, Adamson PC. Phase I trial of two schedules of vincristine, oral irinotecan, and temozolomide (VOIT) for children with relapsed or refractory solid tumors: a Children's Oncology Group phase I consortium study. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54(4):538-45.

Wen PY, Quant E, Drappatz J, Beroukheim R, Norden AD. Medical therapies for meningiomas. *J Neurooncol*. 2010;99(3):365-78.

Zulch KJ, editor. *Histological typing of tumors of the central nervous system*. Geneva: World Health Organization; 1979.

10 BIBLIOGRAFIA

Adeberg S, Hartmann C, Welzel T, Rieken S, Habermehl D, von Deimling A, Debus J, Combs SE. Long-term outcome after radiotherapy in patients with atypical and malignant meningiomas: clinical results in 85 patients treated in a single institution leading to optimized guidelines for early radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 83(3):859-64.

Anderson D, Khalil M. Meningioma and the ophthalmologist. A review of 80 cases. *Ophthalmology*. 1981; 88(10):1004-9.

Baccarelli I, Gianturco FA, Scifoni E, Solov'Yov AV, Surdutovich E. Molecular level assessments of radiation biodamage. *Eur Phys J D*. 2010; 60(1):1-10.

Banerjee J, Pääkkö E, Harila M, Herva R, Tuominen J, Koivula A, Lanning M, Harila-Saari A. Radiation-induced meningiomas: a shadow in the success story of childhood leukemia. *Neuro Oncol*. 2009; 11(5):543-9.

Black P, Kathiresan S, Chung W. Meningioma surgery in the elderly: a case-control study assessing morbidity and mortality. *Acta Neurochir (Wien)*. 1998;140(10):1013-6; discussion 1016-7.

Bosnjak R, Derham C, Popović M, Ravnik J. Spontaneous intracranial meningioma bleeding: clinicopathological features and outcome. *J Neurosurg*. 2005; 103(3):473-84.

Carli DF, Sluzewski M, Beute GN, van Rooij WJ. Complications of particle embolization of meningiomas: frequency, risk factors, and outcome. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010; 31(1):152-4.

Cha S. Neuroimaging in neuro-oncology. *Neurotherapeutics*. 2009; 6(3):465-77.

Chang SD, Adler JR Jr, Martin DP. LINAC radiosurgery for cavernous sinus meningiomas. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1998;71(1):43-50.

Claus EB, Bondy ML, Schildkraut JM, Wiemels JL, Wrensch M, Black PM. Epidemiology of intracranial meningioma. *Neurosurgery*. 2005; 57(6):1088-95; discussion 1088-95.

Connecticut Tumor Registry (1935-2013) - The Connecticut Tumor Registry database includes all reported cancers diagnosed from 1935, and is primarily a hospital-based reporting system.

Conesa HA, Zadorecki EA, Lozano MC. Gross anatomy of the cavernous regions. In: Dolete VV, editor. *The cavernous sinus: a multidisciplinary approach to vascular and tumorous lesions*. Wien: Springer-Verlag; 1987. p. 43-55.

Dijkstra M, van Nieuwenhuizen D, Stalpers LJ, Wumkes M, Waagemans M, Vandertop WP, Heimans JJ, Leenstra S, Dirven CM, Reijneveld JC, Klein M. Late neurocognitive sequelae in patients with WHO grade I meningioma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009; 80(8):910-5.

Donnell MS, Meyer GA, Donegan WL. Estrogen-receptor protein in intracranial meningiomas. *J Neurosurg*. 1979;50 (4):499-502.

dos Santos MA, de Salcedo JB, Gutiérrez Diaz JA, Calvo FA, Samblás J, Marsiglia H, Sallabanda K. Long-term outcomes of stereotactic radiosurgery for treatment of cavernous sinus meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Dec ;81(5):1436-41.

Elster AD, Challa VR, Gilbert TH, Richardson DN, Contento JC. Meningiomas: MR and histopathologic features. *Radiology*. 1989; 170(3 pt 1):857-62.

Gonçalves AM, Page P, Domigo V, Méder JF, Oppenheim C. Abrupt regression of a meningioma after discontinuation of cyproterone treatment. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010; 31(8):1504-5.

Hall EJ. Radiobiology for the radiologist. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.

Herscovici Z, Rappaport Z, Sulkes J, Danaila L, Rubin G. Natural history of conservatively treated meningiomas. *Neurology*. 2004; 63(6):1133-4.

International Commission on Radiological Protection. *Radiation and your patient: a guide for medical practitioners*. [cited 2010 Oct]; Available from: http://www.icrp.org/docs/Rad_for_GP_for_web.pdf

Johnson MD, Sade B, Milano MT, Lee JH, Toms SA. New prospects for management and treatment of inoperable and recurrent skull base meningiomas. *J Neurooncol*. 2008; 86(1):109-22.

Kallio M, Sankila R, Hakulinen T, Jääskeläinen J. Factors affecting operative and excess long-term mortality in 935 patients with intracranial meningioma. *Neurosurgery*. 1992; 31(1):2-12.

Larsson B, Leksell L, Rexed B, Sourander P, Mair W, Andersson B. The high-energy proton beam as a neurosurgical tool. *Nature*. 1958;182(4644):1222-3.

Liu Y, Li F, Zhu S, Liu M, Wu C. Clinical features and treatment of meningiomas in children: report of 12 cases and literature review. *Pediatr Neurosurg*. 2008;44(2):112-7.

Maguire PD, Clough R, Friedman AH, Halperin EC. Fractionated external-beam radiation therapy for meningiomas of the cavernous sinus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999; 44(1):75-9.

Marosi C, Hassler M, Roessler K, Reni M, Sant M, Mazza E, Vecht C. Meningioma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008; 67(2):153-71.

Maxwell M, Shih SD, Galanopoulos T, Hedley-Whyte ET, Cosgrove GR. Familial meningioma: analysis of expression of neurofibromatosis 2 protein Merlin. Report of two cases. *J Neurosurg*. 1998; 88(3):562-9.

M. Necmettin Pamir, Peter McL Black, MD, PhD and Rudolf Fahlbusch
Meningiomas: A Comprehensive Text-2010

Metellus P, Batra S, Karkar S, Kapoor S, Weiss S, Kleinberg L, Rigamonti D. Fractionated conformal radiotherapy in the management of cavernous sinus meningiomas: long-term functional outcome and tumor control at a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 78(3):836-43.

Nagar VA, Ye JR, Ng WH, Chan YH, Hui F, Lee CK, Lim CC. Diffusion-weighted MR imaging: diagnosing atypical or malignant meningiomas and detecting tumor dedifferentiation. *Am J Neuroradiol*. 2008; 29(6):1147-52.

Pendl G, Schröttner O, Eustacchio S, Ganz JC, Feichtinger K. Cavernous sinus meningiomas: what is the strategy: upfront or adjuvant gamma knife surgery? *Stereotact Funct Neurosurg*. 1998; 70 Suppl 1:33-40.

Perry A, Scheithauer BW, Stafford SL, Lohse CM, Wollan PC. "Malignancy" in meningiomas: a clinicopathologic study of 116 patients, with grading implications. *Cancer*. 1999;85(9):2046-56.

Roche PH, Régis J, Dufour H, Fournier HD, Delsanti C, Pellet W, Grisoli F, Peragut JC. Gamma knife radiosurgery in the management of cavernous sinus meningiomas. *J Neurosurg*. 2000; 93 Suppl):68-73.

Shin M, Kurita H, Sasaki T, Kawamoto S, Tago M, Kawahara N, Morita A, Ueki K, Kirino T. Analysis of treatment outcome after stereotactic radiosurgery for cavernous sinus meningiomas. *J Neurosurg*. 2001; 95(3):435-9.

Spiegelmann R, Cohen ZR, Nissim O, Alezra D, Pfeffer R. Cavernous sinus meningiomas: a large LINAC radiosurgery series. *J Neurooncol*. 2010; 98(2):195-202.

Spiegelmann R, Nissim O, Menhel J, Alezra D, Pfeffer MR. Linear accelerator radiosurgery for meningiomas in and around the cavernous sinus. *Neurosurgery*. 2002; 51(6):1373-79; discussion 1379-80.

Steinvorth S, Welzel G, Fuss M, Debus J, Wildermuth S, Wannenmacher M, Wenz F. Neuropsychological outcome after fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) for base of skull meningiomas: a prospective 1-year follow-up. *Radiother Oncol*. 2003; 69(2):177-82.

Toh CH, Castillo M, Wong AM, Wei KC, Wong HF, Ng SH, Wan YL. Differentiation between classic and atypical meningiomas with use of diffusion tensor imaging. *Am J Neuroradiol*. 2008; 29(9):1630-5.

Umansky F, Shoshan Y, Rosenthal G, Fraifeld S, Spektor S. Radiation-induced meningioma. *Neurosurg Focus*. 2008;24(5):E7.

van Nieuwenhuizen D, Klein M, Stalpers LJ, Leenstra S, Heimans JJ, Reijneveld JC. Differential effect of surgery and radiotherapy on neurocognitive functioning and health-related quality of life in WHO grade I meningioma patients. *J Neurooncol*. 2007; 84(3):271-8.

Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, Vincent AJ, Hofman A, Krestin GP, Niessen WJ, Breteler MM, van der Lugt A. Incidental findings on brain MRI in the general population. *N Engl J Med*. 2007; 357(18):1821-8.